

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

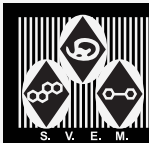
Volumen 22, número 3: septiembre - diciembre 2024. ISSN:1690-3110



Órgano oficial de divulgación científica de
la Sociedad Venezolana de Endocrinología
y Metabolismo.

Hecho el Depósito de Ley

Depósito Legal: ppi. 200902ME4351



COMITÉ EDITOR

EDITORA DIRECTORA

Dra. Mariela Paoli de Valeri. *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

EDITORA DE PRODUCCIÓN

Dra. Lilia Uzcátegui de Saughi. *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

EDITORES ASOCIADOS

Dra. Imperia Brajkovich. *Hospital Universitario de Caracas, Caracas-Venezuela.*

Dr. Roald Gómez Pérez. *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

Dra. Joalice Villalobos. *Unidad de Diabetes y Enfermedades Metabólicas, Maracaibo-Venezuela.*

Dr. Marcos Lima. *Universidad de Oriente, Bolívar-Venezuela.*

SECRETARIA DE REDACCIÓN

Dra. Alba Salas. *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

EDITORES EMÉRITOS

Dr. Jesús A. Osuna. *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

M.Sc. Gabriela Arata de Bellabarba. *Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.*

COMITÉ DE APOYO

Dr. Juan Pablo González. *Clinica de Estudios Cardiometabólicos Los Andes, Mérida-Venezuela.*

Dr. Ramfis Nieto. *Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Lara-Venezuela.*

Dra. Ana Colmenares. *Instituto Venezolano del Seguro Social, Hospital "Dr. Patrocinio Peñuela Ruíz", Táchira-Venezuela.*

Dr. Miguel Aguirre. *Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas "Dr. Félix Gómez", Zulia-Venezuela.*

COMITÉ CONSULTIVO

Dr. Manuel Camejo. *Unidad Médico Quirúrgica Montalbán, Caracas-Venezuela.*

Dra. Belinda Hómez. *Centro Médico Paraíso, Zulia-Venezuela.*

Dr. Francisco Alvarez Nava. *Universidad del Zulia, Zulia-Venezuela.*

Dr. Peter Gunczler. *Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.*

Dr. Miguel Contreras. *Centro Médico "El Valle". Nueva Esparta-Venezuela.*

Dr. Gregorio Riera. *Universidad de Carabobo, Carabobo-Venezuela.*

JUNTA DIRECTIVA DE LA SVEM 2024-2026.

PRESIDENTE:

Roald Gómez.

VICEPRESIDENTA:

Tanit Huérfano.

SECRETARIA:

Isabela Feo.

TESORERA:

Marilyn Cordero.

1er. VOCAL:

Gustavo Hernández.

2do. VOCAL:

Marcos Lima.

3er. VOCAL:

María Gabriela Troncone.

DIRECCIÓN de la SVEM:

Av. Veracruz, Edif. La Hacienda.

Piso 5, Ofic 35-O. Urb. Las

Mercedes. Caracas-Venezuela.

Tel: (0212) 991-11-44 / 660-79-94.

Correo: svem1957@gmail.com.



PROPÓSITO La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es el órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Es una revista científica, arbitrada y calificada cuyo principal objetivo es promover la excelencia y la educación en nuestra especialidad. Con la revista se pretende difundir conocimientos actualizados y los resultados de los trabajos de investigación y de las experiencias clínicas en el área endocrino - metabólica. Al mismo tiempo se hace presencia en el escenario científico nacional e internacional.

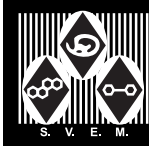
INDIZACIÓN Es una revista acreditada e incluida en las siguientes bases de datos: FONACIT, REVENCYT, LATINDEX, IMBIOMED, Saber-ULA, SciELO, SciELO Citation Index, REDALYC.

CARACTERÍSTICAS **Periodicidad:** Cuatrimestral
Título Abreviado: Rev Venez Endocrinol Metab
Dirección electrónica: rvdeme@gmail.com
Dirección postal: Urb. La Mara, Av. 3, N° 122.
Mérida, Venezuela. Zp: 5101.
Acceso en la web: svemonline.org; revencyt.ula.ve; latindex.com; imbiomed.com; saber.ula.ve; scielo.org.ve; redalyc.org/

SUSCRIPCIÓN **Precio anual individual:** \$ 20
Precio anual institucional: \$ 15

EDICIÓN **Diagramación y montaje:** Lic. Martha L. Lleras M.
Correo electrónico: martha.lleras@gmail.com

FINANCIAMIENTO Es financiada por la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM).



Contenido

Editorial

- UN PUNTO DE INFLEXIÓN Y EL NACIMIENTO DE UNA NUEVA MEDICINA.** 133
Gabriel d'Empaire Y.

Revisiones

- ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL HIPERANDROGENISMO EN MUJERES
PREMENOPÁUSICAS.** 136
Liliana Fung.
- RECEPTORES TIPO TOLL EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD.** 154
Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.

Original

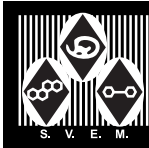
- DIFERENCIAS EN LA INTERPRETACIÓN DE LA EDAD ÓSEA DE NIÑOS Y ADOLESCENTES
ENTRE MÉDICOS ENDOCRINÓLOGOS Y RADIÓLOGOS UTILIZANDO LOS ATLAS DE
GREULICH Y PYLE Y FUNDACREDESA.** 165
Tomás Sinchigalo, Maryury Víneces, Mariela Paoli, Yajaira Briceño.

Casos Clínicos

- SÍNDROME DE CUSHING ACTH ECTÓPICO: DESAFÍOS DEL DIAGNÓSTICO.** 177
Danny José Semeco Espinoza, Andrea Eugenia Fargier, Maryury Beatriz Víneces Majojo, Yusmary El Kantar Bustamante.
- TUMOR DE RESTOS DE TEJIDO ADRENAL TESTICULAR SECUNDARIO A HIPERPLASIA
SUPRARRENAL CONGÉNITA.** 185
María Pérez-Finol, Eduardo Reyna-Villasmil.

- Índice acumulado.** 192

- Instrucciones a los autores.** 195



Contents

Editorial

- A TURNING POINT AND THE BIRTH OF A NEW MEDICINE.** 133
Gabriel d'Empaire Y.

Reviews

- DIAGNOSTIC APPROACH TO HYPERANDROGENISM IN PREMENOPAUSAL WOMEN.** 136
Liliana Fung.
- TOLL-LIKE RECEPTORS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF OBESITY.** 154
Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil.

Original

- DIFFERENCES IN THE INTERPRETATION OF BONE AGE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS BETWEEN ENDOCRINOLOGY AND RADIOLOGY DOCTORS USING THE ATLAS OF GREULICH AND PYLE AND FUNDACREDESA.** 165
Tomás Sinchigalo, Maryury Víneces, Mariela Paoli, Yajaira Briceño.

Clinical Cases

- ECTOPIC ACTH CUSHING SYNDROME: DIAGNOSTIC CHALLENGES.** 177
Danny José Semeco Espinoza, Andrea Eugenia Fargier, Maryury Beatriz Víneces Majojo, Yusmary El Kantar Bustamante.
- TESTICULAR ADRENAL REST TUMOR SECONDARY TO CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA.** 185
María Pérez-Finol, Eduardo Reyna-Villasmil.

- Cumulative index** 192

- Instructions to authors** 195

UN PUNTO DE INFLEXIÓN Y EL NACIMIENTO DE UNA NUEVA MEDICINA.

Dr. Gabriel d'Empaire Y.

Instituto Internacional de Bioética, Florida, Estados Unidos.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(3): 135-135

A lo largo de la historia los médicos contaron con muy pocos recursos para la atención de los pacientes, las posibilidades de curar e incluso aliviar las enfermedades eran muy limitadas. Este panorama cambió de manera muy significativa a partir de la primera mitad del siglo XX, cuando la velocidad de crecimiento del conocimiento científico y del desarrollo tecnológico marcó un punto de inflexión, a partir del cual, la disponibilidad de estos adelantos inició un ascenso exponencial. Si bien, los adelantos logrados se hicieron presentes en muchos de los ámbitos del quehacer humano, el campo de la medicina fue particularmente beneficiado.

En pocas décadas, la humanidad fue testigo de avances médicos sin precedentes, entre muchos otros: el descubrimiento del ADN; el desarrollo de los métodos de soporte vital que permitieron mantener con vida a pacientes que, de otra manera, hubiesen fallecido irremediamente; el descubrimiento de diferentes métodos de fertilización asistida; el surgimiento de métodos médicos y quirúrgicos para el tratamiento de pacientes con enfermedades para las que no existía ninguna alternativa terapéutica eficaz; la invención y creciente desarrollo de las técnicas de imagenología; la utilización de métodos para la monitorización no invasiva; el desarrollo de métodos para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, del cáncer, de las enfermedades inmunológicas y metabólicas con la consecuente reducción de la morbilidad y mortalidad de estas enfermedades de manera muy significativa; la decodificación del genoma humano seguido del desarrollo de técnicas de

ingeniería genética que permitieron el surgimiento de métodos para el diagnóstico y tratamiento de muchas enfermedades hasta el momento incurables; más recientemente, el desarrollo y aplicación de la inteligencia artificial que augura beneficios aun inimaginables. De esta forma, en tan sólo pocas décadas, la medicina avanzó mucho más de lo que lo había hecho durante los últimos 30 siglos.

De manera casi simultánea, se consolidaron una serie de hechos cuya relevancia pudiera considerarse entre las más importantes de la evolución social de la humanidad: la aceptación definitiva del concepto de libertad individual, el respeto a la autonomía de las personas y la aprobación e implementación de los Derechos Humanos. En el campo de la medicina esta nueva visión de las relaciones humanas dio paso a la aceptación de los derechos de los enfermos, entre ellos, la autonomía de los pacientes expresada a través del consentimiento informado, con lo cual, los enfermos adquirieron el derecho a la información y a la decisión sobre los aspectos relacionados con su vida y su enfermedad, como Derecho Humano fundamental. Dicho en pocas palabras, en tan solo seis décadas, las escasas posibilidades de actuación disponibles en la práctica clínica y el modelo vertical, paternalista de relación entre los médicos y los pacientes, que caracterizaron a la medicina Hipocrática durante más de 24 siglos, cambiaron radicalmente, para dar paso a una nueva realidad, una nueva era, una nueva medicina con logros científicos y sociales nunca vistos en la historia de la humanidad.

Artículo recibido en: octubre 2024. **Aceptado para publicación en:** octubre 2024.

Dirigir correspondencia a: Dr. Gabriel d'Empaire Y. **Email:** gabrieldempaire@gmail.com

Si bien los beneficios aportados por estos adelantos son invaluable, es importante resaltar su comportamiento ambivalente. En otras palabras, los enormes beneficios aportados por cada uno de ellos, se alternan con novedosas interrogantes, retos, riesgos, incertidumbres y deberes en su mayoría éticos, relacionados con los lineamientos que deben regir el uso correcto, seguro, responsable y equitativo, de los nuevos avances de la ciencia en el contexto de un nuevo modelo de organización social. Una nueva realidad en la que, enormes recursos con posibilidades de actuación muy positivas se conjugan de manera impredecible con potenciales riesgos que lejos de lograr beneficios a los enfermos, pueden producir daños de diferentes magnitudes, los cuales pueden incluso, afectar a las nuevas generaciones. Esta ambivalencia, genera circunstancias que permanentemente retan nuestra inteligencia, nuestros valores y nos exigen asumir cada vez mayores responsabilidades en la toma de nuestras decisiones.

Lo anteriormente expuesto puede evidenciarse a través de algunos ejemplos tomados de la práctica médica cotidiana: los beneficios aportados por las nuevas formas de crear la vida nos han planteado nuevos problemas morales relacionados con las decisiones que deben tomarse en el caso de los embriones congelados, las madres subrogadas, los xenotrasplantes, entre muchos otros. Las mismas técnicas y tratamientos que nos permiten prolongar la vida de muchos enfermos y evitar su muerte precoz, pueden conllevar a que a algunos enfermos se les prolongue inútilmente el proceso de morir, ante lo cual, surgen serias interrogantes: ¿a quién tratar?, ¿a quién no tratar?, ¿por cuánto tiempo someter a un enfermo a estos tratamientos cuando sus posibilidades de sobrevivir, en condiciones aceptables, son muy limitadas o inexistentes? ¿Cuándo retirar estos tratamientos, si el paciente no está evolucionando bien? Muchos de los nuevos avances han incrementado de forma muy significativa los costos de atención médica, una de las causas, más importantes de la inequidad que caracteriza la medicina contemporánea. Se ha hecho muy compleja la selección de tratamientos eficaces y

eficientes, dada la limitación y manipulación de las evidencias para su uso. Se han incrementado los conflictos de interés y el error médico. En el caso específico de la endocrinología podemos citar: las interrogantes surgidas para resolver la asignación de sexo en casos de genitales ambiguos; la utilización prudente de los tratamientos médicos y quirúrgicos para cambio de sexo; las decisiones sobre el mejor tratamiento para los casos de obesidad mórbida; conflictos entre la autonomía del médico y la de los pacientes en la toma de decisiones complejas que pueden afectar la calidad de vida del enfermo. A lo antes expuesto habría que agregar hechos como la tecnificación y fragmentación de la medicina; el cambio en los valores tradicionales de la profesión médica; las graves violaciones a la dignidad, la integridad y los derechos a la que fueron sometidos los sujetos de investigación una vez iniciados los ensayos clínicos en seres humanos.

La incertidumbre y las interrogantes, en su mayoría morales, surgidas de esta nueva realidad superaron las posibilidades de encontrar respuestas en los códigos éticos tradicionales. Las normativas éticas contenidas en estos códigos resultaron insuficientes para analizar y resolver una buena parte de los problemas, reales o potenciales que día a día surgían (y siguen surgiendo) del desarrollo y la utilización de los grandes avances de la ciencia y del nuevo modelo de relación médico paciente. En este nuevo contexto surgió la necesidad de encontrar una aproximación ética diferente, a través de la cual, se pudiesen someter estos novedosos temas a una profunda reflexión y deliberación multidisciplinaria, con la intención de buscar las mejores alternativas que permitiesen aprovechar al máximo los beneficios de la tecnología, a la vez que se redujeran sus riesgos y se respetaran los valores fundamentales de cada persona y de la humanidad en general. La nueva realidad exigía una nueva visión, mucho más amplia y dinámica, desde la cual, se pudiera construir un marco de referencia moral y una metodología ajustados a las nuevas exigencias planteadas en la medicina contemporánea. Surgieron así las éticas de la responsabilidad, y entre ellas, la Bioética. En

este sentido, pudiera decirse que la Bioética surgió como una necesidad. La necesidad de analizar, desde una perspectiva ética, los numerosos problemas surgidos del desarrollo y aplicación de los avances científico-tecnológicos y sociales, en todo lo que corresponde a sus efectos sobre la vida en el planeta. Una disciplina sustentada en principios y en la deliberación de los hechos, los valores y las circunstancias de cada caso en particular.

Dicho lo anterior resulta fácil comprender que la medicina contemporánea, ya no es ni volverá a ser la medicina que nos precedió durante más de 300 años. Un punto de inflexión cambió el curso de la historia abriendo paso a una tríada de nuevas circunstancias que caracterizan hoy, una nueva realidad, una nueva medicina en la que se conjuga: un desarrollo científico y tecnológico sin precedentes, que debe ser utilizado con gran responsabilidad, en un ambiente de relaciones sociales sustentado en el respeto a la autonomía y los derechos de los pacientes, con una aproximación ética que va mucho más allá de los códigos tradicionales para enfocarse en la deliberación sobre hechos, valores y circunstancias específicas de cada paciente. Un nuevo escenario, aun no bien comprendido, que requiere una profunda reestructuración de la misión y de los objetivos de la profesión médica, enfocados en el logro de una nueva medicina en la que los inmensos desarrollos de hoy y del futuro estén centrados en las verdaderas necesidades de los enfermos y de la sociedad en general. Una nueva medicina en la que las necesidades de cada ser humano estén por encima de los avances de la ciencia. Una nueva medicina, más justa y más humana

CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor declara que no presenta conflictos de interés.

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL HIPERANDROGENISMO EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS.

Liliana Fung.

Jefe del Servicio de Endocrinología y Metabolismo y Directora del Postgrado de Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(3): 136-153

RESUMEN

El hiperandrogenismo (HA) es una patología frecuente en mujeres premenopáusicas. Puede afectar diferentes tejidos y sistemas provocando manifestaciones clínicas variables que incluyen hirsutismo, acné, alopecia de patrón femenino, disfunción reproductiva, alteraciones metabólicas, y en casos más graves y poco frecuentes, virilización. La causa más común es el síndrome de ovario poliquístico (SOP) el cual es un diagnóstico de exclusión. Se requiere una evaluación exhaustiva en pacientes con etiologías distintas al SOP, en particular en las mujeres con progresión rápida de los síntomas o virilización. En esta revisión se discute la fisiología de los andrógenos, las causas más frecuentes de HA y su evaluación diagnóstica en mujeres premenopáusicas.

Palabras clave: hiperandrogenismo; hirsutismo; virilización; síndrome de ovario poliquístico; hiperplasia adrenal congénita; tumores productores de andrógenos; testosterona; dehidroepiandrosterona sulfato.

DIAGNOSTIC APPROACH TO HYPERANDROGENISM IN PREMENOPAUSAL WOMEN.

ABSTRACT

Hyperandrogenism (HA) is a common condition in premenopausal women. Androgen excess can affect different tissues and systems, causing variable clinical features such as hirsutism, acne, female pattern alopecia, reproductive dysfunction, metabolic disorders, and in severe and more rare cases virilization. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common cause, it is a diagnosis of exclusion. Comprehensive evaluation is indispensable in patients with non-PCOS pathology, particularly in women with rapid onset symptoms or overt virilization. This review discusses androgen physiology, the most common causes and diagnostic approach to HA in premenopausal women.

Keywords: hyperandrogenism; hirsutism; virilization; polycystic ovary syndrome; congenital adrenal hyperplasia; androgen producing tumors; testosterone; dehydroepiandrosterone sulfate.

INTRODUCCIÓN

El hiperandrogenismo (HA) se define como la presencia de manifestaciones clínicas debido a una mayor producción y/o acción de andrógenos¹. Las características clínicas o bioquímicas del exceso de andrógenos se observan en al menos 10% de las mujeres en edad reproductiva². Las manifestaciones clínicas incluyen

hirsutismo, alopecia de patrón femenino, acné, disfunción ovulatoria, infertilidad, alteraciones cardiometabólicas y en casos graves virilización^{3,4}. El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la causa más frecuente de HA en la premenopausia². Para el diagnóstico del HA se requiere la realización de una adecuada historia clínica, pruebas de laboratorio, así como estudios imagenológicos. Esta revisión tiene como objetivo

Artículo recibido en: junio 2024. Aceptado para publicación en: julio 2024.
Dirigir correspondencia a: Liliana Fung. Email: lilianafungv@gmail.com

proporcionar una guía práctica para el abordaje diagnóstico del HA en mujeres premenopáusicas.

FISIOLOGÍA DE LOS ANDRÓGENOS.

Los andrógenos desempeñan un papel importante en la salud femenina, contribuyen a la densidad mineral ósea, la masa muscular y la función sexual. Los andrógenos tienen efectos directos sobre la reproducción a través del receptor de andrógenos (RA) y efectos indirectos a través de su conversión en estrógenos⁵.

Para comprender las causas del HA es necesario conocer en detalle la fisiología de los andrógenos en la mujer durante la premenopausia. Los ovarios, las glándulas suprarrenales y los tejidos periféricos (ej. piel, tejido adiposo e hígado) desempeñan funciones claves en la producción y metabolismo de los andrógenos^{6,7}.

La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) regula la síntesis de andrógenos en la zona reticular de la corteza suprarrenal. La producción androgénica en la unidad folicular ovárica ocurre principalmente en las células de la teca y está regulada por la secreción hipofisaria de la hormona luteinizante (LH)⁷. La insulina es un potente regulador de la producción de andrógenos ováricos y actúa directamente sobre la esteroidogénesis de las células de la teca, también potencia la respuesta esteroidogénica ovárica a la LH⁸. En la regulación de la síntesis de andrógenos participan las hormonas tróficas, así como los mecanismos de regulación paracrinos y autocrinos intraglandulares⁹.

En las mujeres, los principales andrógenos circulantes son la dehidroepiandrosterona (DHEA), la DHEA-sulfato (DHEA-S), la androstenediona, la testosterona (T) y la dihidrotestosterona (DHT) (en orden decreciente de sus concentraciones plasmáticas)¹⁰. La DHEA-S y la androstenediona tienen poca o ninguna actividad androgénica intrínseca y deben convertirse en T para exhibir efectos androgénicos, por lo cual se les considera prehormonas¹⁰.

La DHEA-S es sintetizada casi en su totalidad por las glándulas suprarrenales. La concentración de DHEA-S aumenta a partir de los 7-8 años (adrenarquia), alcanza su punto máximo a los 20 años y luego comienza a disminuir¹⁰. El control de la producción de DHEA-S depende principalmente de la ACTH y es el mejor biomarcador de HA suprarrenal en la mayoría de las situaciones. Las concentraciones de DHEA-S aumentan con la prolactina y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), lo que puede explicar el HA asociado con otras alteraciones¹⁰. La DHEA-S circulante puede ser utilizada como precursor por los folículos ováricos para producir DHEA, T y DHT¹¹. La mitad de la DHEA se produce en la corteza suprarrenal, el 20% en los ovarios y el 30% se sintetiza por conversión periférica a partir de la DHEA-S. La androstenediona se produce en cantidades iguales en las glándulas suprarrenales y los ovarios¹². Con relación a la T, las glándulas suprarrenales producen el 25%, los ovarios 25% y el otro 50% de la T se genera por conversión periférica a partir de la androstenediona^{10,13} (Figura 1).

La producción de DHEA-S fluctúa entre 3,5-20 mg/día¹⁴, la concentración sérica normal es de 100-350 µg/dL en la mayoría de los laboratorios. La tasa de producción de la DHEA varía entre 6-8 mg/día⁶ y las concentraciones plasmáticas normales oscilan entre 1-10 ng/mL. La tasa de producción de la androstenediona es de 1,4-6,2 mg/día, y su concentración sérica normal es de 0,5-2,0 ng/mL^{12,15}. Con relación a la T, la tasa de producción oscila entre 0,1-0,4 mg/día y su concentración plasmática es de 20-80 ng/dL (Tabla I). Las concentraciones de T son más bajas durante la fase folicular temprana y aproximadamente un 20% más altas en la mitad del ciclo menstrual⁶. La producción de andrógenos suprarrenales disminuye progresivamente con la edad. Es importante tener presente que las determinaciones (valores) de andrógenos van a depender de la metodología utilizada, unidades en que se expresa y rangos de referencia de acuerdo con cada centro de laboratorio o población específica.

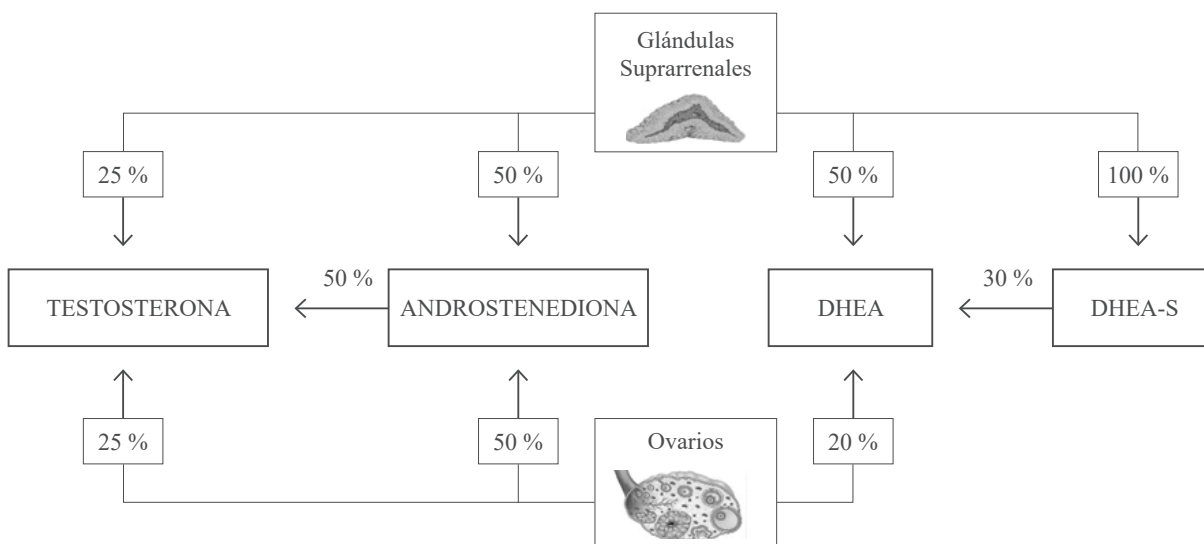


Fig. 1. Fuentes de andrógenos en la mujer. Tomada de Speroff L¹³.

Tabla I. Tasa de producción y concentraciones plasmáticas normales de andrógenos en la mujer.

Andrógenos	Tasa de producción (día)	Concentraciones normales
DHEA-S	3,5 - 20 mg/día	100 - 350 µg/dL
DHEA	6 - 8 mg/día	1 - 10 ng/mL
Androstenediona	1,4 - 6,2 mg/día	0,5 - 2,0 ng/mL
Testosterona	0,1 - 0,4 mg/día	20 - 80 ng/dL

Tomada de Burger HG¹⁰.

La glándula suprarrenal también es la fuente principal de un conjunto de esteroides 11-oxigenados de 19 carbonos (andrógenos 11-oxigenados), que desempeñan varias funciones en la fisiología y fisiopatología de diversas enfermedades¹⁶. El término se refiere colectivamente a los esteroides 11β-hidroxiandrostenediona (11-OHA4), 11β-hidroxitestosterona (11-OHT), 11-cetoandrostenediona (11-KA4) y 11-cetotestosterona (11-KT)¹⁷. Las concentraciones de los andrógenos 11-oxigenados están elevadas en patologías que cursan con exceso de andrógenos como son la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), el SOP y la enfermedad de Cushing¹⁸⁻²⁰. Se ha demostrado que la 11-KT y su derivado 11-cetodihidrotestosterona actúan en el RA con igual potencia que los andrógenos clásicos T y DHT, respectivamente²¹. Las concentraciones de los andrógenos 11-oxigenados no disminuyen con

la edad, lo cual puede tener implicaciones para la salud metabólica en la etapa posmenopáusica²².

Aproximadamente el 80% de la T sérica está unida a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y el 19% a la albúmina, sólo alrededor del 1% de la T es libre (TL). Las acciones androgénicas de la T se relacionan principalmente con la cantidad de hormona libre y, hasta cierto punto, con la fracción asociada con la albúmina¹³. Por lo tanto, la fracción libre de la T va a depender de las concentraciones de SHBG (la disminución de la SHBG aumenta la fracción libre de T lo cual puede conllevar a manifestaciones clínicas de HA). Los valores de SHBG disminuyen en la obesidad, la hiperinsulinemia, el hipotiroidismo, la acromegalia, las alteraciones hepáticas o por el uso de fármacos (ej. glucocorticoides, andrógenos, progestinas). El hipertiroidismo, el embarazo y

la administración de estrógenos aumentan las concentraciones de SHBG²³. Por otra parte, la DHEA-S y la androstenediona se unen a las proteínas plasmáticas en cantidades insignificantes y normalmente se encuentran circulando en sus formas libres¹³.

La T se convierte en DHT en los tejidos diana (ej. unidad pilosebácea, genitales externos), mediante la enzima 5 α -reductasa. La DHT tiene la mayor afinidad por los RA y es el andrógeno más potente²⁴. La actividad local de la 5 α -reductasa y la concentración de RA modulan los efectos androgénicos de la T. Las concentraciones de DHT no reflejan la actividad de la 5 α -reductasa ya que la actividad tisular de la enzima y el metabolismo de la DHT pueden variar debido a múltiples factores (ej. genéticos)²⁵. El 3 α -androstanoediol (metabolito tisular de la DHT), y su conjugado (3 α -androstanoediol glucurónico), pueden utilizarse como marcadores de su metabolismo periférico²⁶.

FISIOPATOLOGÍA DEL HIPERANDROGENISMO

Las manifestaciones cutáneas del HA (hirsutismo, acné, alopecia, seborrea) se deben a los efectos de los andrógenos sobre la unidad pilosebácea (UPS)¹³. La UPS es un órgano endocrino y cuenta con todas las enzimas necesarias para la síntesis y el catabolismo de los andrógenos. Los efectos de los andrógenos en la UPS dependen de: a) expresión de enzimas claves en la UPS para la síntesis de andrógenos (esta producción puede ser independiente de la sistémica), b) actividad de la enzima 5 α -reductasa, c) expresión y función del RA y d) metabolismo local y periférico de los andrógenos²⁴. Estos factores pueden explicar por qué en la mayoría de los casos las manifestaciones clínicas no se correlacionan con las concentraciones plasmáticas de andrógenos o la presencia de síntomas con concentraciones normales de andrógenos como en el hirsutismo idiopático¹. Es importante mencionar que en la UPS también actúan otras hormonas como son: la hormona del crecimiento (GH), la insulina,

los IGFs, la prolactina, los glucocorticoides y las hormonas tiroideas, por lo tanto, sus alteraciones pueden conllevar a la aparición de manifestaciones de HA^{1,27-33}.

El hirsutismo es la manifestación clínica más frecuente del HA. Se define como el crecimiento excesivo de vello terminal en áreas anatómicas donde el desarrollo de los folículos depende de la estimulación androgénica³⁴. Los andrógenos prolongan la fase anágena, durante la cual ocurre el crecimiento y pigmentación del vello y su transformación hacia pelo terminal. El hirsutismo resulta de la interacción entre los andrógenos plasmáticos y la sensibilidad de la UPS³⁴.

En la literatura endocrina y endocrina reproductiva, el acné femenino adulto se considera una posible expresión clínica de HA, sin embargo, en la literatura dermatológica es considerado como una enfermedad inflamatoria de la piel determinada por varios factores que pueden incluir o no HA³⁵. El HA favorece el desarrollo de acné al aumentar la producción de sebo, principalmente al alterar el perfil lipídico del sebo³⁶. Varios estudios han evaluado la presencia de hiperandrogenemia (concentraciones elevadas de andrógenos) en adultas con acné, con resultados muy variables (entre 18% - 88%) debido a los diferentes entornos y pruebas utilizadas³⁷⁻³⁹.

Con relación a la alopecia, el comité multidisciplinario de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AE-PCOS) recomienda que se debe utilizar el término de alopecia de patrón femenino (APF), evitando los términos anteriores de alopecia o alopecia androgénica⁴⁰. El término de APF se ha convertido en el nombre más común utilizado en la literatura dermatológica para esta afección en las mujeres, sin enfatizar un vínculo con el exceso de andrógenos⁴¹⁻⁴⁴. La APF aislada, es decir, en ausencia de otras manifestaciones clínicas, no debe considerarse un signo de HA cuando las concentraciones de andrógenos son normales⁴⁰.

En los ovarios el exceso de andrógenos suprime la expresión de genes relacionados con el desarrollo y maduración folicular⁴⁵, lo cual puede conllevar a disfunción ovulatoria, ciclos menstruales irregulares e infertilidad.

Por otra parte, se ha demostrado que los andrógenos afectan la regulación de los sistemas metabólicos y del peso corporal, el HA puede aumentar el riesgo de alteraciones metabólicas, como obesidad visceral, resistencia a la insulina (RI), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y síndrome metabólico (SM) en mujeres en edad reproductiva⁴⁶. La evidencia científica reciente también respalda un mayor riesgo de enferme-

dad cardiovascular (CV) (enfermedad arterial coronaria, infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular), así como aumento de la mortalidad CV en mujeres con HA clínico en edad reproductiva, estas asociaciones son independientes de la obesidad⁴⁷.

CAUSAS DE HIPERANDROGENISMO

La etiología del HA se puede clasificar según su origen en: ovárico, suprarrenal y por otras causas (idiopático, iatrogénico o asociado a otras patologías). La Tabla II resume las causas de HA en mujeres premenopáusicas.

Tabla II. Causas de hiperandrogenismo.

Etapa de la vida	Ovárico	Suprarrenal	Otras causas
Premenopausia	Síndrome de ovario poliquístico. Tumores (células de Leydig, células de Sertoli-Leydig, células de Sertoli, tecomas, luteomas estromales, etc.) Hipertecosis ovárica.	Hiperplasia suprarrenal congénita (clásica y no clásica). Adenoma. Carcinoma. Síndrome de resistencia a los glucocorticoides. Hiperplasia macronodular bilateral.	Hirsutismo idiopático. Hiperandrogenismo idiopático. Síndromes de resistencia a la insulina. Disfunción tiroidea. Hiperprolactinemia. Síndrome de Cushing. Acromegalia. Fármacos: ácido valproico, oxcarbazepina, progestinas, diazóxido, minoxidil, fenitoína, danazol, glucocorticoides, esteroides anabólicos, testosterona, ciclosporina.
Gestacional	Luteoma. Quistes teca-luteínicos. Tumores de células de Sertoli-Leydig.	Adenoma. Carcinoma.	Deficiencia de aromatasas placentaria. Iatrogénico.

Modificada de Yesiladali M, et al ⁹.

Síndrome de ovario poliquístico

Es la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva (6% - 20%), siendo la causa más frecuente de HA^{48,49}. La identificación de la fisiopatología subyacente primaria del SOP aún no está clara⁵⁰. El diagnóstico del SOP es un desafío debido a que es una condición heterogénea con variaciones significativas en sus características asociadas. A pesar de su naturaleza heterogénea, las características dis-

tintivas son el HA, la anovulación crónica y la RI. La edad típica de aparición del SOP es entre los 15 y los 25 años, con signos y síntomas que progresan lentamente⁵¹. La característica bioquímica del SOP es la hiperandrogenemia, se observa HA en 75% - 90% de las pacientes con ciclos menstruales irregulares y las concentraciones de andrógenos aumentan con la gravedad del fenotipo⁵²⁻⁵⁴. La síntesis excesiva de andrógenos por parte de los ovarios y las

glándulas suprarrenales contribuye al HA⁹. Aproximadamente 60% - 76% tienen hirsutismo⁵⁵. En adultas con SOP, la prevalencia del acné es 1,6 veces mayor que en la población femenina general⁵⁶. La APF está presente en 20% - 30% de las pacientes con SOP⁴⁰.

De acuerdo con los criterios de Rotterdam⁵⁷ y las Recomendaciones de la Guía Internacional basada en la evidencia 2023 para la evaluación y el tratamiento del SOP⁵⁸, este síndrome en mujeres adultas se diagnostica con al menos dos de los tres criterios siguientes: 1. Ciclos menstruales irregulares y/o disfunción ovulatoria 2. HA clínico y/o bioquímico 3. Ovarios poliquísticos en la ecografía ginecológica. Según la Guía Internacional actual⁵⁸, se puede utilizar alternativamente la hormona antimülleriana (AMH) en lugar de la ecografía. Para el diagnóstico del SOP es necesario la exclusión de otras etiologías. En las adolescentes, se requiere tanto HA como disfunción ovulatoria, y no se recomienda la ecografía ni la AMH debido a su escasa especificidad.

Las mujeres con SOP tienen mayor riesgo de obesidad, RI, alteraciones del metabolismo de la glucosa^{59,60}, hipertensión, dislipidemia y SM⁵⁹⁻⁶². El SOP es un factor de riesgo para DM2, aproximadamente 30% de las mujeres con SOP tienen disminución de la tolerancia a la glucosa y el 10% de ellas tienen DM2⁶³. El SOP se considera cada vez más una alteración metabólica crónica y muchas de las consecuencias para la salud a largo plazo están estrechamente relacionadas con la gravedad del exceso de andrógenos⁵¹.

El síndrome de HAIR-AN (hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans) es un subfenotipo grave y poco frecuente del SOP caracterizado por la presencia de resistencia severa a la insulina^{64,65}. El HAIR-AN es una enfermedad tanto metabólica como reproductiva. Este síndrome puede provocar obesidad, alteraciones de la ciclicidad menstrual, hirsutismo, acné moderado/grave y RI entre las adolescentes⁶⁶. El HAIR-AN se observa en casi

el 5% de las mujeres con HA, y no debe confundirse con el SOP "clásico". La gravedad extrema de la RI en el HAIR-AN se ha planteado que se debe a defectos genéticos en la vía de señalización de la insulina⁶⁷. El síndrome de HAIR-AN también ha sido descrito como una variante de otro síndrome, que se caracteriza por la presencia de seborrea, acné, hirsutismo y alopecia, también conocido como SAHA⁶⁸.

Hiperplasia suprarrenal congénita

La HSC es un grupo de alteraciones autosómicas recesivas que afectan la síntesis de cortisol. La actividad reducida de una enzima necesaria para la producción de cortisol conduce a una sobreestimulación crónica de la corteza suprarrenal y a la acumulación de precursores proximales al paso enzimático bloqueado. Históricamente, la literatura ha descrito formas clásicas (HSCC) y no clásicas (HSCNC) de esta enfermedad, aunque el pensamiento actual considera las variantes alélicas del gen CYP21A2 y sus manifestaciones fenotípicas como un continuo⁶⁹.

La deficiencia de 21-hidroxilasa debido a una mutación en el gen CYP21A2 representa el 90% - 99% de los casos^{70,71} y produce una conversión defectuosa de 17-hidroxiprogesterona (17OHP) en 11-desoxicortisol⁷²; esto conduce a una deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides en la mayoría de los casos, junto con un exceso de andrógenos suprarrenales debido a un aumento compensatorio de ACTH. Las niñas con HSCC suelen ser diagnosticadas al nacer debido a genitales ambiguos (forma virilizante simple) o por crisis de pérdida salina (hiponatremia, hiperpotasemia, acidosis y shock) en el periodo neonatal⁶⁹. En la HSCNC típicamente hay entre un 20% - 70% de actividad residual de la enzima 21-hidroxilasa, lo que da como resultado un fenotipo menos grave, con exceso de andrógenos suprarrenales, pero producción preservada de glucocorticoides y mineralocorticoides⁷³. La HSCNC se presenta típicamente en la adolescencia o incluso en la edad adulta, con hirsutismo, acné o disfunción ovulatoria a menudo clínicamente indistinguible del SOP⁷⁴. La historia clínica debe centrarse

en los antecedentes familiares o cualquier antecedente de consanguinidad familiar como factor de riesgo de enfermedad metabólica hereditaria⁷.

Tumores productores de andrógenos

Los tumores secretores de andrógenos representan alrededor del 0,2 al 1,7% de todos los casos de HA¹⁷. Su principal característica es la rápida progresión del hirsutismo, con frecuencia acompañado de signos de virilización tales como APF típicamente con patrón de Hamilton, voz más grave, clitoromegalia, dada por longitud del clítoris >10 mm o índice clitorídeo (longitud x ancho) >35 mm² ⁷⁵, además, incremento de la masa muscular, aumento de la libido, hipotrofia o atrofia mamaria⁷⁶.

Los tumores de ovario virilizantes son una causa poco frecuente pero importante de HA, ya que el diagnóstico temprano de estos tumores potencialmente malignos puede mejorar los resultados⁷. Los tumores de ovario productores de andrógenos incluyen los tumores de células de Leydig, neoplasias de células de Sertoli-Leydig, tumores de células de Sertoli, tecomas, luteomas estromales y “tumores de células esteroideas sin otra especificación”^{77,78}.

Aunque tanto los tumores suprarrenales benignos como los malignos pueden secretar andrógenos, los tumores suprarrenales productores de andrógenos suelen ser malignos. Entre las mujeres con HA, rara vez se observan adenomas suprarrenales secretores de andrógenos benignos y, por lo general, no causan hiperandrogenemia o HA significativos⁹. En el carcinoma suprarrenal con frecuencia se producen otras hormonas (principalmente cortisol) además del exceso de andrógenos⁷⁹.

Hipertecosis ovárica

Se debe a la sobreproducción de andrógenos en las células del estroma ovárico y puede provocar HA severo, simulando una neoplasia ovárica virilizante⁸⁰. La fisiopatología no se ha dilucidado completamente, un hallazgo histológico típico es la hiperplasia del estroma ovárico con

luteinización celular. Se plantea que se debe a una interacción compleja entre la secreción hipofisaria de LH, la proliferación del estroma ovárico y posiblemente a un aumento de las concentraciones de insulina en el contexto de RI. Se ha descrito principalmente en mujeres posmenopáusicas y su aparición en la premenopausia es extremadamente rara⁸¹, a menudo se describe como una forma grave o extrema del SOP⁸⁰.

Síndromes de resistencia a la insulina

Las alteraciones monogénicas de la señalización de la insulina o de la función del tejido adiposo que dan lugar a los síndromes de RI (SRI) también pueden presentarse con exceso de andrógenos en mujeres en edad reproductiva⁸. En estas pacientes a menudo se realiza un diagnóstico incorrecto de SOP debido a una combinación de disfunción ovulatoria, exceso de andrógenos y morfología de SOP en la ecografía.

Los SRI pueden ser causados por defectos primarios en la señalización de la insulina (ej. mutaciones del receptor de insulina), o debidos a una disfunción primaria del tejido adiposo, como la lipodistrofia. Las mujeres con mutaciones del receptor de insulina suelen presentar HA severo en el contexto de antecedentes familiares de DM y un IMC relativamente normal⁸². A diferencia de la lipodistrofia y la resistencia adquirida a la insulina, los valores de SHBG, adiponectina y leptina pueden ser normales o incluso elevados. Las pacientes con lipodistrofia presentan anomalías regionales de la distribución de la grasa o ausencia de tejido adiposo. A diferencia del SRI primario, hay dislipidemia significativa y esteatosis hepática, con valores bajos de SHBG, leptina y adiponectina. La lipodistrofia puede ser parcial o completa, existiendo variantes congénitas y adquiridas. El fenotipo de exceso de andrógenos es bioquímicamente indistinguible del observado en las mutaciones del receptor de insulina, con HA ovárico predominante y elevación severa de la testosterona sérica⁷.

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing (SC) se define como un exceso de glucocorticoides de origen endógeno

o exógeno y puede cursar con manifestaciones de HA⁸³. El SC endógeno suele tener uno de dos mecanismos: ACTH dependiente o ACTH independiente. El adenoma hipofisario secretor de ACTH, conocido como enfermedad de Cushing, constituye entre el 60 y 70% de los casos. En 30 a 40% de los casos, el SC es ACTH independiente, ya sea por producción ectópica de ACTH o por un tumor adrenocortical. La enfermedad de Cushing representa el 1% de las causas de HA en mujeres premenopáusicas según un estudio publicado⁸⁴.

Las manifestaciones clínicas del SC son variables y difieren en severidad dependiendo del grado y la duración del hipercortisolismo. Las características clínicas típicas del hipercortisolismo incluyen obesidad central con facies de luna llena, acúmulo de grasa en la región cervicodorsal y supraclavicular, estrías violáceas, adelgazamiento de la piel, equimosis, hirsutismo, acné, debilidad muscular proximal, alteraciones neuropsicológicas (depresión, irritabilidad, disfunción cognitiva), hipertensión arterial, alteraciones metabólicas, reproductivas y osteoporosis⁸⁵. La irregularidad menstrual se observa en 70 a 80% de las pacientes con SC y 46% de éstas tienen signos de SOP. Los niveles séricos de DHEA-S y androstenediona pueden estar elevados debido a la secreción autónoma de ACTH. En la enfermedad de Cushing, el curso clínico suele ser mucho más indolente que el observado con el hipercortisolismo debido a un carcinoma suprarrenal y en muchos casos puede diagnosticarse erróneamente como SOP. Sin embargo, en el SC predominan los signos de hipercortisolismo, mientras que en el SOP predominan los signos de HA⁹.

Hirsutismo Idiopático

Su prevalencia se ha reportado entre 6% - 16% en diversas poblaciones, siendo un diagnóstico de exclusión^{86,87}. El hirsutismo idiopático se diagnostica en mujeres hirsutas que tienen ciclos ovulatorios regulares, morfología ovárica normal y concentraciones de andrógenos normales. Dado que la patogénesis del hirsutismo idiopático no se conoce con exactitud, a diferencia de otras alteraciones, no existen marcadores moleculares

o bioquímicos claros en estas pacientes⁸⁸. Se han planteado como mecanismos subyacentes un aumento en la producción local de andrógenos (mayor actividad de la enzima 5 α -reductasa y del RA, así como alteraciones de otras enzimas) y mayor sensibilidad de la UPS a las concentraciones normales de andrógenos. Por lo tanto, se ha sugerido que el hirsutismo idiopático no es verdaderamente idiopático y se ha propuesto el nombre de “hirsutismo normoandrogénico”⁸⁹.

Otras causas

Además de las ya comentadas anteriormente, otras endocrinopatías como acromegalia, hiperprolactinemia y la disfunción tiroidea pueden presentarse con hirsutismo, sin embargo, cada una de estas patologías tiene manifestaciones clínicas distintivas¹. El uso de algunos fármacos se asocia con HA (Tabla II). Los reemplazos de T pueden ser una causa de HA en mujeres expuestas a la T tópica de su pareja; si estos productos se utilizan en mujeres en dosis supra fisiológicas pueden provocar un HA franco.

Hiperandrogenismo gestacional

El HA durante el embarazo es extremadamente raro⁹⁰. Durante el embarazo normal, las concentraciones de T y androstenediona aumentan progresivamente en cada trimestre, volviendo a las concentraciones iniciales después del parto. El aumento de las concentraciones de andrógenos se compensa con un aumento de la SHBG, lo que limita la fracción biológicamente activa⁹¹. En raras ocasiones, un luteoma del embarazo produce HA. El citocromo P450 de la aromatasas placentaria convierte los andrógenos en estradiol, que luego el hígado fetal metaboliza a estriol, protegiendo al feto del HA materno. En casos muy raros de deficiencia recesiva de aromatasas placentaria, la placenta es incapaz de aromatizar los andrógenos y tanto la madre como el feto experimentarían virilización⁹¹.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Historia clínica

Es indispensable la realización de una historia clínica detallada, evaluando la gravedad y la du-

ración de los síntomas, así como la rapidez de su aparición. La progresión rápida de los síntomas con signos de virilización es sugestiva de tumor ovárico o suprarrenal mientras que el inicio peripuberal con progresión lenta y sin virilización orientan hacia el diagnóstico de SOP o HSCNC.

El interrogatorio debe incluir: edad de la paciente, raza, edad de la adrenarquia, telarquia y menarquia, características de los ciclos menstruales, presencia de hirsutismo (aparición, velocidad de progresión, frecuencia de afeitado o depilación) u otros síntomas de HA o virilización, uso de fármacos (ej. minoxidil oral, danazol, antiepilépticos, esteroides anabólicos y andrógenos exógenos). Se debe evaluar la historia familiar (ej. SOP, HSC, SRI, obesidad). Es también importante valorar síntomas de depresión y ansiedad en estas pacientes, así como la presencia de otros síntomas que sugieran endocrinopatías específicas que cursan con HA.

Con relación al examen físico se deben documentar las características antropométricas (índice de masa corporal-IMC, circunferencia abdominal), presión arterial, evaluar la severidad de los signos de HA, RI (acantosis nigricans, acrocor-

dones), virilización o presencia de otros signos específicos que orienten otras patologías (ej. síndrome de Cushing, lipodistrofia).

La escala de Ferriman-Gallwey modificada (FG-m) (Figura 2)⁹² es el estándar de oro para evaluar el hirsutismo¹. El diagnóstico se realiza con una puntuación de FG-m por encima del percentil 95 para la población^{93,94}. Es importante diferenciarlo de la hipertricosis, la cual implica un aumento del crecimiento del vello corporal, localizado o generalizado en áreas no dependientes de andrógenos. La hipertricosis puede ser de etiología hereditaria o adquirida (ej. uso de fármacos, neoplasias)¹. Las puntuaciones totales de la escala de FG-m que definen el hirsutismo en mujeres en edad reproductiva son las siguientes: mujeres blancas o negras de Estados Unidos y Reino Unido ≥ 8 puntos⁹⁴; mujeres mediterráneas, hispanas y del medio oriente ≥ 9 puntos⁹⁴; mujeres sudamericanas ≥ 6 puntos⁹⁵; y mujeres asiáticas, un rango de ≥ 2 para las mujeres chinas de la etnia Han⁹⁴ a ≥ 7 para las mujeres del sur de China^{96,97}. Es importante tener en cuenta que esta escala es subjetiva y puede tener una variabilidad significativa entre los usuarios^{98,99}. El hirsutismo se puede clasificar en leve (3-15 puntos), moderado (16-24 puntos) y severo (> 25 puntos).

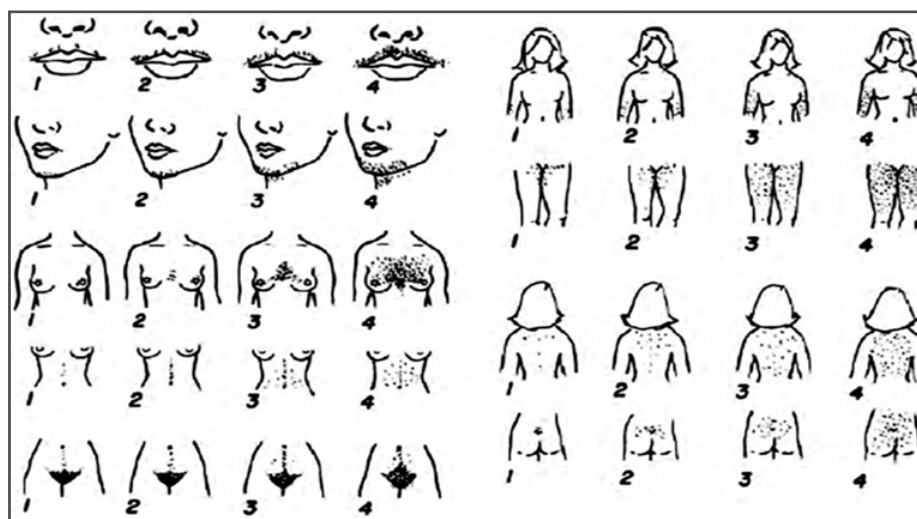


Fig. 2. Escala de Ferriman-Gallwey modificada. Tomada de Martin KA, et al¹.

Los dos patrones típicos de la APF (Figura 3)⁴⁰ son el adelgazamiento difuso en la mitad del cuero cabelludo con preservación de la línea frontal del cabello (patrón de Ludwig) (Figura 4)¹⁰⁰ y el adelgazamiento del cabello en la zona frontal con área alopecica que se asemeja a un “árbol de Navidad” (patrón de Olsen)¹⁰¹. En general las mujeres con HA no desarrollan la calvicie en el vertex que se observa en los hombres, pero pueden tener recesión bitemporal, esta recesión no suele ser calvicie sino más bien un cabello más fino, más corto y menos denso. Sin embargo, las mujeres con HA severo pueden desarrollar alopecia masculina típica (patrón de Hamilton) que incluye adelgazamiento/calvicie en el vertex (Figura 3)¹⁰².

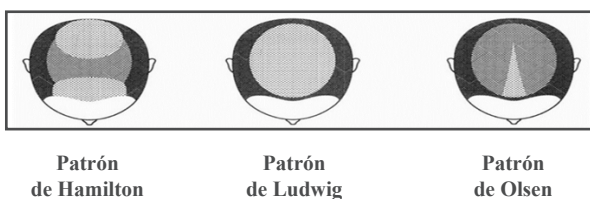


Fig. 3. Tipos principales de alopecia de patrón femenino (Ludwig y Olsen) comparados con la alopecia de patrón masculino (patrón de Hamilton). Tomada de Carmina E, et al⁴⁰.



Fig. 4. Escala de Ludwig para la evaluación de la alopecia de patrón femenino. Tomada de Ludwig E, et al¹⁰⁰.

Estudios de Laboratorio

Las pruebas bioquímicas para determinar andrógenos deben realizarse en la fase folicular temprana (entre los días 3 a 5 del ciclo menstrual), sin embargo, esto puede no ser posible en pacientes con sangrado menstrual infrecuente o amenorrea⁷. La muestra debe ser tomada en ayunas preferiblemente a las 8 am. En pacientes que están recibiendo anticoncepción hormonal

(AH) estas pruebas no deben realizarse hasta al menos 3 meses después de suspender la AH⁷⁶.

Las pruebas iniciales en pacientes con HA deben incluir: testosterona total (TT), SHBG, androstenediona, DHEA-S, 17OHP, prolactina y la hormona estimulante de la tiroides (TSH)⁷.

La TT plasmática sigue siendo el andrógeno determinado con mayor frecuencia en la práctica clínica para la evaluación del HA y la mayoría de las declaraciones de consenso lo recomiendan como investigación bioquímica de primera línea¹⁰³. Sin embargo, la utilidad diagnóstica de la medición de TT está limitada por una serie de factores como la concentración de SHBG y el ensayo utilizado. La cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) es una herramienta altamente sensible y específica para la cuantificación de esteroides, sin embargo, está limitada por el costo, la habilidad del operador y no está disponible universalmente en todos los centros. La medición de TT con métodos directos como radioinmunoanálisis (RIA) puede ser inexacta y poco confiable debido a una importante reactividad cruzada⁷. El límite superior normal (LSN) para la TT es 60 ng/dL siempre y cuando la determinación se realice con el método adecuado (LC/MS-MS)¹⁰⁴.

La TT generalmente refleja la producción de andrógenos ováricos. Aunque también puede estar elevada en el carcinoma suprarrenal, rara vez esta elevación ocurre de forma aislada, observándose casi invariablemente elevación de los andrógenos suprarrenales⁸⁴. Según datos publicados, valores de TT < 5 nmol/L (< 144 ng/dL) determinados mediante LC-MS/MS en mujeres premenopáusicas no justifican imágenes ováricas o suprarrenales, ya que casi invariablemente se deben al SOP⁷. Las concentraciones de TT ≥150 ng/dL (≥ 5,1 nmol/L) sugieren fuente tumoral de andrógenos¹⁰⁵.

La determinación de la TL usando diálisis de equilibrio es un desafío analítico, es costosa y tampoco está universalmente disponible⁷. La TL se puede estimar mediante el cálculo del

índice de andrógenos libres (IAL)¹⁰⁶ y la Guía Internacional actual recomienda su uso para el diagnóstico de HA bioquímico en mujeres con SOP⁵⁸. El IAL consiste en la relación entre la TT y su proteína transportadora (SHBG) de acuerdo con la siguiente fórmula: $TT \text{ (nmol/L)}/SHBG \text{ (nmol/L)} \times 100$ (valor normal IAL < 4,5). También están disponibles calculadoras online (ej. <http://www.issam.ch/freetesto.htm>)¹⁰⁷. Es importante tener presente que los rangos normales del IAL en mujeres adultas varían según la población estudiada, el método utilizado (TT, SHBG) y los valores de referencia de los laboratorios. También se debe tener precaución al aplicarlo a todas las cohortes de pacientes ya que el IAL se vuelve cada vez más impreciso cuando las concentraciones de SHBG se encuentran por debajo de 30 nmol/L, como se observa con frecuencia en el SOP¹⁰⁸. Hay pocos estudios disponibles sobre los valores normales del IAL en las adolescentes, un estudio de Ibáñez et al¹⁰⁹. reportó que el IAL normal en adolescentes sanas de 14 -18 años era < 5. Otro estudio indicó que el valor del IAL para el diagnóstico de SOP en este grupo etario es > 6,15 (un IAL por debajo de 3,45 se encontró en las adolescentes sanas)¹¹⁰.

A diferencia de la TT, las concentraciones de androstenediona no se ven influenciadas por variables como la SHBG; por lo tanto, puede ser un marcador más fiable del exceso de andrógenos relacionado con el SOP¹¹¹. Datos publicados muestran que hasta el 25% de las mujeres con TT normal y características clínicas de HA tienen elevación de androstenediona¹¹¹. Las elevaciones severas de androstenediona en mujeres premenopáusicas (>15 nmol/L con LC-MS/MS) se observan típicamente en la HSC o el carcinoma suprarrenal⁷.

Dado que la DHEA-S se produce principalmente en las glándulas suprarrenales, su determinación es útil para evaluar HA suprarrenal. La DHEA-S puede estar elevada tanto en el SOP como en los tumores suprarrenales⁸⁴. Si la DHEA-S es > 700 µg/dL se debe descartar un tumor suprarrenal¹. Es importante mencionar que algunos carcinomas suprarrenales no tienen sulfotransferasa, que

es la enzima que convierte la DHEA en DHEA-S. Además, las concentraciones de DHEA-S no siempre están elevadas en pacientes con HSC. Por lo tanto, valores normales de DHEA-S no siempre son suficientes para descartar patologías suprarrenales, pero sus elevaciones sugieren fuertemente un exceso de andrógenos de origen suprarrenal⁷⁹.

Es importante mencionar que la Guía Internacional basada en la evidencia (2023) para la evaluación del SOP⁵⁸ recomienda determinar androstenediona o DHEA-S solo cuando la TT o TL (IAL) se encuentran normales.

El diagnóstico inicial de la HSC se basa en las concentraciones plasmáticas de 17OHP. En general, un valor de 17OHP > 2 ng/mL mediante inmunoensayo se considera sospechoso de HSCNC, mientras que >10 ng/mL es diagnóstico. Para casos intermedios, la recomendación actual es realizar una prueba de estimulación con ACTH para confirmar el diagnóstico (se requiere valor de 17OHP >10 ng/mL para dicha confirmación)¹¹². Si los valores de 17OHP sugieren HSC se debe solicitar estudio genético.

Actualmente, los andrógenos 11-oxigenados no están disponibles de forma rutinaria en la mayoría de los laboratorios. Las áreas para investigaciones futuras incluyen su uso para diferenciar HA suprarrenal del ovárico⁷.

La prueba con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) es una herramienta de diagnóstico valiosa cuando se sospecha HA ovárico, particularmente en mujeres con una elevación preferencial de la TT¹¹³. Hay datos limitados en la literatura sobre si las pruebas con análogos de GnRH pueden diferenciar entre tumor e hipercosis ovárica⁷.

El exceso de andrógenos se ha asociado cada vez más con consecuencias adversas crónicas para la salud de las mujeres, con mayores tasas de RI, alteraciones de la glucosa, enfermedad hepática grasa asociada a disfunción metabólica y enfermedades CV, que se correlacionan

estrechamente con la carga de andrógenos circulantes, observadas en mujeres con SOP¹¹⁴⁻¹¹⁵. En mujeres no diabéticas se debe solicitar la prueba de tolerancia con 75 g de glucosa oral (PTGO) independientemente del IMC con determinación de glucemia basal, 60 y 120 minutos poscarga, no se recomienda determinar insulina para diagnosticar RI en el SOP⁵⁸. También se debe evaluar el perfil lipídico en todas las pacientes con HA.

Otros estudios de laboratorio van a depender de la sospecha clínica (ej. síndrome de Cushing). Las pruebas de detección de primera línea para el diagnóstico de hipercortisolismo endógeno son la determinación del cortisol libre urinario, la prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona y la medición nocturna de cortisol salival¹¹⁶.

En pacientes con sospecha clínica de SRI se debe determinar insulina. Un valor de insulina en ayunas >150 pmol/L y/o un pico de insulina >1500 pmol/L durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa son altamente sospechosos de SRI. Las concentraciones de TT suelen estar significativamente elevadas (>10 nmol/L), a veces con virilización manifiesta⁷.

Estudios imagenológicos

Una ecografía transvaginal (TV) debe ser la investigación radiológica de primera línea en mujeres premenopáusicas con HA⁷. La morfología de ovario poliquístico en la ecografía TV (≥ 20 folículos o un volumen ovárico ≥ 10 ml en al menos un ovario) es un criterio adicional en mujeres adultas si no se cumplen los criterios clínicos o de laboratorio para el SOP⁵⁸. A menos que exista preocupación por un tumor ovárico, las imágenes también deben retrasarse hasta al menos 3 meses después de suspender la AH. En adolescentes no existen criterios definitivos para definir la morfología de ovario poliquístico en la ecografía, por tanto, no se recomienda⁵⁸.

El diagnóstico preciso de los tumores de ovario virilizantes suele ser un desafío porque pueden ser demasiado pequeños para detectarlos mediante

imágenes. Los tumores de ovario virilizantes pueden estar radiológicamente ocultos en la ecografía TV hasta en el 45% en una serie de casos¹¹⁷. Si la ecografía es negativa se debe realizar resonancia magnética nuclear (RMN) pélvica⁹. La tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (18FDG-PET/CT) también puede tener utilidad diagnóstica^{118,119}.

Se deben solicitar imágenes suprarrenales para detectar exceso de andrógenos en mujeres premenopáusicas con alteraciones bioquímicas graves, especialmente en pacientes con elevación preferencial de DHEA-S y androstenediona⁷. El estudio inicial es la tomografía computarizada (TC) abdominal con protocolo suprarrenal. La TC suprarrenal debe realizarse con y sin contraste para poder calcular las unidades Hounsfield y el lavado absoluto y relativo⁷⁶. Si la TC está contraindicada, se puede realizar una RMN con medición del desplazamiento químico¹²⁰. La 18FDG-PET/CT también puede considerarse de segunda línea en casos seleccionados¹²¹.

Por último, en casos de HA grave, se puede realizar el muestreo de las venas ováricas y suprarrenales cuando las imágenes pélvicas y suprarrenales son negativas¹²². Este procedimiento requiere las habilidades de un radiólogo intervencionista con mucha experiencia. El muestreo venoso ovárico y suprarrenal es útil en mujeres premenopáusicas donde se desea preservar la fertilidad y se requiere la localización de un ovario para la resección⁷⁶. En la Figura 5 se resume un algoritmo práctico para el abordaje del HA en la premenopausia.

CONCLUSIÓN

Las manifestaciones clínicas debido a una mayor producción y/o acción de los andrógenos son frecuentes en mujeres en edad reproductiva, siendo el hirsutismo el síntoma más común. La asociación entre HA y los factores de riesgo cardiometabólico, como la DM2, la hipertensión, la dislipidemia y el SM está bien establecida. La etiología del HA se puede dividir según su origen en ovárico, suprarrenal y por otras causas

(idiopático, iatrogénico, otras endocrinopatías). El HA en mujeres premenopáusicas suele ser secundario al SOP, el cual es un diagnóstico de exclusión. En pacientes con progresión rápida

de los síntomas o virilización se debe descartar una neoplasia productora de andrógenos. Es indispensable la evaluación de la paciente con un equipo multidisciplinario.

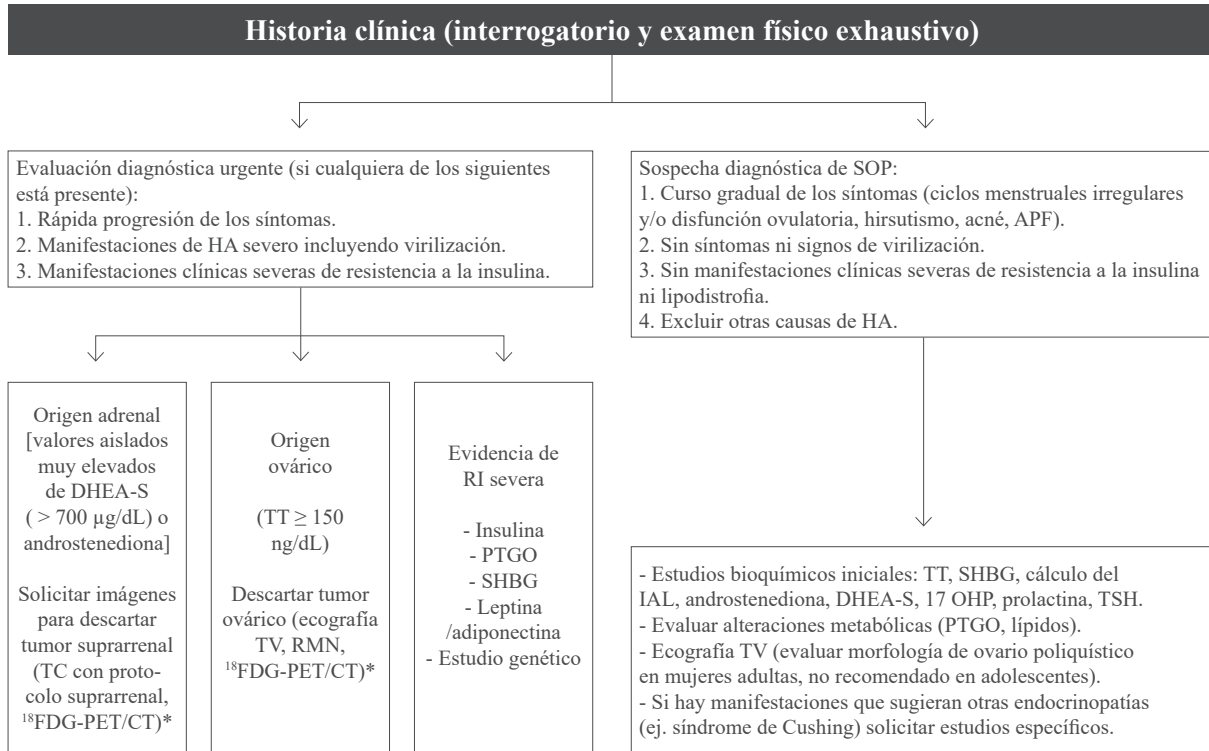


Fig. 5. Abordaje diagnóstico del hiperandrogenismo en la premenopausia.

CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora declara que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, Pugeat MM, Rosenfield RL. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1233-1257. doi: 10.1210/jc.2018-00241.
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3078-3082. doi: 10.1210/jcem.83.9.5090.
3. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and

- manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:847.e1-847.e10. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.007.
4. Lizneva D, Gavrilova-Jordan L, Walker W, Azziz R. Androgen excess: investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2016;37:98-118. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003.
5. Kanbour S, Dobs A. Hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome: pathophysiology and controversies. *Mary Ann Liebert, Inc.* Accesado 01 Febrero 2024. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/andro.2021.0020>.
6. Longcope C. Adrenal and gonadal androgen secretion in normal females. *Clin Endocrinol Metab* 1986;15:213-228. doi: 10.1016/s0300-595x(86)80021-4.
7. Cussen L, McDonnell T, Bennett G, Thompson CJ, Sherlock M, O'Reilly MW. Approach to androgen excess in women: clinical and biochemical insights. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2022;97:174-186. doi: 10.1111/cen.14710.
8. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 1999;20:535-582. doi: 10.1210/edrv.20.4.0374.

9. Yesiladali M, Yazici MGK, Attar E, Kelestimur F. Differentiating polycystic ovary syndrome from adrenal disorders. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:2045. doi: 10.3390/diagnostics12092045.
10. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002;77:S3-5. doi: 10.1016/s0015-0282(02)02985-0.
11. Haning RV Jr, Flood CA, Hackett RJ, Loughlin JS, McClure N, Longcope C. Metabolic clearance rate of dehydroepiandrosterone sulfate, its metabolism to testosterone, and its intrafollicular metabolism to dehydroepiandrosterone, androstenedione, testosterone, and dihydrotestosterone in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1088-1095. doi: 10.1210/jcem-72-5-1088.
12. Judd HL, Yen SS. Serum androstenedione and testosterone levels during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:475-481. doi: 10.1210/jcem-36-3-475.
13. Speroff L. Hirsutism. In: Speroff L, Taylor HS, Pal L, Seli E, eds. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. U.S.A. Lippincott Williams & Wilkins; 2020:1050-1108.
14. Endoh A, Kristiansen SB, Casson PR, Buster JE, Hornsby PJ. The zona reticularis is the site of biosynthesis of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the adult human adrenal cortex resulting from its low expression of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3558-3565. doi: 10.1210/jcem.81.10.8855801.
15. Horton R, Tait JF. Androstenedione production and interconversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone. *J Clin Invest* 1966;45:301-313. doi: 10.1172/JCI105344.
16. Turcu AF, Rege J, Auchus RJ, Rainey WE. 11-Oxygenated androgens in health and disease. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:284-296. doi: 10.1038/s41574-020-0336-x.
17. Auer MK, Hawley JM, Lottspeich C, Bidlingmaier M, Sappl A, Nowotny HF, Tschaidse L, Treitl M, Reincke M, Keevil BG, et al. 11-Oxygenated androgens are not secreted by the human ovary: in-vivo data from four different cases of hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol* 2022;187:K47-K53. doi: 10.1530/EJE-22-0518.
18. Turcu AF, Nanba AT, Chomic R, Upadhyay SK, Giordano TJ, Shields JJ, Merke DP, Rainey WE, Auchus RJ. Adrenal-derived 11-oxygenated 19-carbon steroids are the dominant androgens in classic 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2016;174:601-609. doi: 10.1530/EJE-15-1181.
19. O'Reilly MW, Kempegowda P, Jenkinson C, Taylor AE, Quanson JL, Storbeck KH, Arlt W. 11-Oxygenated C19 steroids are the predominant androgens in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:840-848. doi: 10.1210/jc.2016-3285.
20. Nowotny HF, Braun L, Vogel F, Bidlingmaier M, Reincke M, Tschaidse L, et al. 11-Oxygenated C19 steroids are the predominant androgens responsible for hyperandrogenemia in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2022;187:663-673. doi: 10.1530/EJE-22-0320.
21. Imamichi Y, Yuhki KI, Orisaka M, Kitano T, Mukai K, Ushikubi F, Taniguchi T, Umezawa A, Miyamoto K, Yazawa T. 11-Ketotestosterone is a major androgen produced in human gonads. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3582-3591. doi: 10.1210/jc.2016-2311.
22. Nanba AT, Rege J, Ren J, Auchus RJ, Rainey WE, Turcu AF. 11-Oxygenated C19 steroids do not decline with Age in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:2615-2622. doi: 10.1210/jc.2018-02527.
23. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D. Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:58-68. doi: 10.1210/jcem-53-1-58.
24. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21:347-362. doi: 10.1210/edrv.21.4.0401.
25. Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39:340-346. doi: 10.1210/jcem-39-2-340.
26. Serafini P, Lobo RA. Increased 5 alpha-reductase activity in idiopathic hirsutism. *Fertil Steril* 1985;43:74-78.
27. Danilenko DM, Ring BD, Pierce GF. Growth factors and cytokines in hair follicle development and cycling recent insights from animal models and the potentials for clinical therapy. *Mol Med Today* 1996;2:460-467. doi: 10.1016/1357-4310(96)10045-9.
28. Harmon CS, Nevins TD. IL-1 alpha inhibits human hair follicle growth and hair fiber production in whole-organ cultures. *Lymphokine Cytokine Res* 1993;12:197-203.
29. Moore GP, Du Cros DL, Isaacs K, Pisansarakit P, Wynn PC. Hair growth induction: roles of growth factors. *Ann N Y Acad Sci* 1991;642:308-325. doi: 10.1111/j.1749-6632.1991.tb24397.x.
30. Peus D, Pittelkow MR. Growth factors in hair organ development and the hair growth cycle. *Dermatol Clin* 1996;14:559-572. doi: 10.1016/s0733-8635(05)70384-3.
31. Philpott MP, Sanders DA, Kealey T. Effects of insulin and insulin-like growth factors on cultured human hair follicles: IGF-I at physiologic concentrations is an important regulator of hair follicle growth in vitro. *J Invest Dermatol* 1994;102:857-861. doi: 10.1111/1523-1747.ep12382494.
32. Tirgar-Tabari S, Sharbatdaran M, Manafi-Afkham S, Montazeri M. Hyperprolactinemia and hirsutism in patients without polycystic ovary syndrome. *Int J Trichology* 2016;8:130-134. doi: 10.4103/0974-7753.188998.
33. Hunter MH, Carek PJ. Evaluation and treatment of women with hirsutism. *Am Fam Physician* 2003;67:2565-2572.
34. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005;353:2578-88. doi: 10.1056/NEJMcp033496.
35. Carmina E, Dreno B, Lucky WA, Agak WG, Dokras A, Kim JJ, Lobo RA, Ramezani Tehrani F, Dumesic D. Female adult acne and androgen excess: a report from the multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Endocr Soc* 2022;6:bvac003. doi: 10.1210/jendso/bvac003.
36. Carmina E. Cutaneous manifestations of polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrinol Metab Res* 2020;12:49-52. doi: 10.1016/j.coemr.2020.02.015.
37. Slayden SM, Moran C, Sams WM Jr, Boots LR, Azziz R. Hyperandrogenemia in patients presenting with acne. *Fertil Steril* 2001;75:889-92. doi: 10.1016/s0015-0282(01)01701-0.
38. Lucky AW, McGuire J, Rosenfield RL, Lucky PA, Rich

- BH. Plasma androgens in women with acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 1983;81:70-74. doi: 10.1111/1523-1747.ep12539043.
39. Da Cunha MG, Fonseca FL, Machado CD. Androgenic hormone profile of adult women with acne. *Dermatology* 2013;226:167-171. doi: 10.1159/000347196.
 40. Carmina E, Azziz R, Bergfeld W, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Huddleston H, Lobo R, Olsen E. Female pattern hair loss and androgen excess: a report from the multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:2875-2891. doi: 10.1210/jc.2018-02548.
 41. Olsen EA. Female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:S70-80. doi: 10.1067/mjd.2001.117426.
 42. Birch MP, Lalla SC, Messenger AG. Female pattern hair loss. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:383-388. doi: 10.1046/j.1365-2230.2002.01085.x.
 43. Olsen EA, Messenger AG, Shapiro J, Bergfeld WF, Hordinsky MK, Roberts JL, Stough D, Washenik K, Whiting DA. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:301-311. doi: 10.1016/j.jaad.2004.04.008.
 44. Dinh QQ, Sinclair R. Female pattern hair loss: current treatment concepts. *Clin Interv Aging* 2007;2:189-99.
 45. Liao B, Qi X, Yun C, Qiao J, Pang Y. Effects of Androgen excess-related metabolic disturbances on granulosa cell function and follicular development. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:815968. doi: 10.3389/fendo.2022.815968.
 46. Hirschberg AL. Sex hormones, appetite and eating behaviour in women. *Maturitas* 2012;71:248-256. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.12.016.
 47. Hirschberg AL. Hyperandrogenism and cardiometabolic risk in pre and postmenopausal women. What is the evidence? *J Clin Endocrinol Metab* 2024;109:1202-1213. doi: 10.1210/clinem/dgad590.
 48. Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, Teede HJ, Handelsman DJ, Campbell RE. New perspectives on the pathogenesis of PCOS: neuroendocrine origins. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29:841-852. doi: 10.1016/j.tem.2018.08.005.
 49. Wang K, Li Y, Chen Y. Androgen excess: a hallmark of polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1273542. doi: 10.3389/fendo.2023.1273542.
 50. Fahs D, Salloum D, Nasrallah M, Ghazeeri G. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and controversies in diagnosis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:1559. doi: 10.3390/diagnostics13091559.
 51. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2018;33(9):1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256.
 52. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, et al; Task Force on the phenotype of the polycystic ovary syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009;91:456-88. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035.
 53. Huang A, Brennan K, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil Steril* 2010;93:1938-1941. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.138.
 54. Pasquali R, Zanutti L, Fanelli F, Mezzullo M, Fazzini A, Morselli Labate AM, Repaci A, Ribichini D, Gambineri A. Defining hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome: a challenging perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2013-2022. doi: 10.1210/jc.2015-4009.
 55. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453-462. doi: 10.1210/jc.2003-031122.
 56. Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi Yarandi R, Saei Ghare Naz M, Carmina E. Prevalence of acne vulgaris among women with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2021;37:392-405. doi: 10.1080/09513590.2020.1859474.
 57. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
 58. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. International PCOS Network. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2023;00:1-23. doi: 10.1210/clinem/dgad463.
 59. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* 2010;8:41. doi: 10.1186/1741-7015-8-41.
 60. Kakoly NS, Khomami MB, Joham AE, Cooray SD, Misso ML, Norman RJ, et al. Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update* 2018;24:455-467. doi: 10.1093/humupd/dmy007.
 61. Ollila MM, West S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, Ruokonen A, Järvelin MR, Tapanainen JS, Franks S, Piltonen TT, et al. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus-a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod* 2017;32:423-431. doi: 10.1093/humrep/dew329.
 62. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012;97:28-38.e25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024.

63. Silva Rdo C, Pardini DP, Kater CE. Polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, cardiovascular risk and the role of insulin sensitizing agents. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50:281-290. doi: 10.1590/s0004-27302006000200014.
64. Omar HA, Logsdon S, Richards J. Clinical profiles, occurrence, and management of adolescent patients with HAIR-AN syndrome. *Scientific World Journal* 2004;4:507-511. doi: 10.1100/tsw.2004.106.
65. Lewin Z, Vitek WS, O'Malley W, Astapova O. Resolution of hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN) syndrome after sleeve gastrectomy. *JCEM Case Rep* 2023;1:luac030. doi: 10.1210/jcemcr/luac030.
66. O'Brien B, Dahiya R, Kimble R. Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (HAIR-AN syndrome): an extreme subphenotype of polycystic ovary syndrome. *BMJ Case Rep* 2020;13:e231749. doi: 10.1136/bcr-2019-231749.
67. Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:295-308. doi: 10.1210/rp.56.1.295.
68. Orfanos CE, Adler YD, Zouboulis CC. The SAHA syndrome. *Horm Res* 2000;54:251-258. doi: 10.1159/000053267.
69. Claahsen-van der Grinten HL, Speiser PW, Ahmed SF, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, Flück CE, Guasti L, Huebner A, Kortmann BBM, et al. Congenital adrenal hyperplasia-current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocr Rev* 2022;43:91-159. doi: 10.1210/edrv/bnab016.
70. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000;21:245-291. doi: 10.1210/edrv.21.3.0398.
71. Gidlöf S, Falhammar H, Thilén A, von Döbeln U, Ritzén M, Wedell A, Nordenström A. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:35-42. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70007-X.
72. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988;81:866-874.
73. Tusie-Luna MT, Traktman P, White PC. Determination of functional effects of mutations in the steroid 21-hydroxylase gene (CYP21) using recombinant vaccinia virus. *J Biol Chem* 1990;265:20916-22.
74. Chrousos GP, Loriaux DL, Mann DL, Cutler GB Jr. Late-onset 21-hydroxylase deficiency mimicking idiopathic hirsutism or polycystic ovarian disease. *Ann Intern Med* 1982;96:143-148. doi: 10.7326/0003-4819-96-2-143.
75. Tagatz GE, Kopher RA, Nagel TC, Okagaki T. The clitoral index: a bioassay of androgenic stimulation. *Obstet Gynecol* 1979;54:562-564.
76. Sharma A, Welt CK. Practical Approach to Hyperandrogenism in Women. *Med Clin North Am* 2021;105:1099-1116. doi: 10.1016/j.mcna.2021.06.008.
77. Tanaka YO, Tsunoda H, Kitagawa Y, Ueno T, Yoshikawa H, Saida Y. Functioning ovarian tumors: direct and indirect findings at MR imaging. *Radiographics* 2004;24:S147-166. doi: 10.1148/rg.24si045501.
78. Olt G, Mortel R. Hormone-producing tumors of the ovary. *Endocrine-Related Cancer* 1997;4:447-457.
79. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994;331:968-973. doi: 10.1056/NEJM199410133311502.
80. Meczekalski B, Szeliga A, Maciejewska-Jeske M, Podfigurna A, Cornetti P, Bala G, Adashi EY. Hyperthecosis: an underestimated nontumorous cause of hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 2021;37:677-682. doi: 10.1080/09513590.2021.1903419.
81. Goyal A, Malhotra R, Kulshrestha V, Kachhawa G. Severe hyperandrogenism due to ovarian hyperthecosis in a young woman. *BMJ Case Rep* 2019;12:e232783. doi: 10.1136/bcr-2019-232783.
82. Parker VE, Semple RK. Genetics in endocrinology: genetic forms of severe insulin resistance: what endocrinologists should know. *Eur J Endocrinol* 2013;169:R71-80. doi: 10.1530/EJE-13-0327.
83. Tatsi C, Flippo C, Stratakis CA. Cushing syndrome: Old and new genes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2020;34:101418. doi: 10.1016/j.beem.2020.101418.
84. Elhassan YS, Idkowiak J, Smith K, Asia M, Gleeson H, Webster R, Arlt W, O'Reilly MW. Causes, patterns, and severity of androgen excess in 1205 consecutively recruited women. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1214-1223. doi: 10.1210/jc.2017-02426.
85. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1526-1540. doi: 10.1210/jc.2008-0125.
86. Carmina E. Prevalence of idiopathic hirsutism. *Eur J Endocrinol* 1998;139:421-423. doi: 10.1530/eje.0.1390421.
87. Unluhizarci K, Gokce C, Atmaca H, Bayram F, Kelestimur F. A detailed investigation of hirsutism in a Turkish population: idiopathic hyperandrogenemia as a perplexing issue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004;112:504-509. doi: 10.1055/s-2004-821307.
88. De Kroon RWPM, den Heijer M, Heijboer AC. Is idiopathic hirsutism idiopathic? *Clin Chim Acta* 2022;531:17-24. doi: 10.1016/j.cca.2022.03.011.
89. Unluhizarci K, Hacioglu A, Taheri S, Karaca Z, Kelestimur F. Idiopathic hirsutism: Is it idiopathic or is it misnomer? *World J Clin Cases* 2023;11:292-298. doi: 10.12998/wjcc.v11.i2.292.
90. Hakim C, Padmanabhan V, Vyas AK. Gestational hyperandrogenism in developmental programming. *Endocrinology* 2017;158:199-212. doi: 10.1210/en.2016-1801.
91. Kaňová N, Bičková M. Hyperandrogenic states in pregnancy. *Physiol Res* 2011;60:243-252. doi: 10.33549/physiolres.932078.

92. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-1447. doi: 10.1210/jcem-21-11-1440.
93. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:815-830. doi: 10.1016/0002-9378(81)90746-8.
94. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimir F, Moghetti P, Pugeat M, Qiao J, Wijeyaratne CN, Witchel SF, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2012;18:146-170. doi: 10.1093/humupd/dmr042.
95. Ríos X, Vergara JL, Wandurraga EA, Rey JJ. Clinical assessment of body hair in Colombian women: determining the cutoff score that defines hirsutism. *Biomedica* 2013;33:370-374.
96. Zhao X, Ni R, Li L, Mo Y, Huang J, Huang M, Azziz R, Yang D. Defining hirsutism in Chinese women: a cross-sectional study. *Fertil Steril* 2011;96:792-196. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.06.040.
97. Li R, Qiao J, Yang D, Li S, Lu S, Wu X, Wei Z. Epidemiology of hirsutism among women of reproductive age in the community: a simplified scoring system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;163:165-169. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.03.023.
98. Wild RA, Vesely S, Beebe L, Whitsett T, Owen W. Ferriman Gallwey self-scoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4112-4114. doi: 10.1210/jc.2004-2243.
99. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010;16:51-64. doi: 10.1093/humupd/dmp024.
100. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1977;97:247-254. doi: 10.1111/j.1365-2133.1977.tb15179.x.
101. Olsen EA. The midline part: an important physical clue to the clinical diagnosis of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:106-109. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70539-6.
102. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man; types and incidence. *Ann N Y Acad Sci* 1951;53:708-728. doi: 10.1111/j.1749-6632.1951.tb31971.x.
103. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, et al; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237-4245. doi: 10.1210/jc.2006-0178.
104. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, challenges, and guiding treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:e1071-e1083. doi: 10.1210/clinem/dgaa839.
105. Sharma A, Kapoor E, Singh RJ, Chang AY, Erickson D. Diagnostic thresholds for androgen-producing tumors or pathologic hyperandrogenism in women by use of total testosterone concentrations measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2018;64:1636-1645. doi: 10.1373/clinchem.2018.290825.
106. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3666-3672. doi: 10.1210/jcem.84.10.6079. PMID: 10523012.
107. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:405-413. doi: 10.1210/jc.2006-1864.
108. Keevil BG, Adaway J, Fiers T, Moghetti P, Kaufman JM. The free androgen index is inaccurate in women when the SHBG concentration is low. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88:706-710. doi: 10.1111/cen.13561.
109. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3251-3255. doi: 10.1210/jcem.85.9.6814.
110. Sağsak E, Keskin M, Çetinkaya S, Savaş Erdeve Ş, Aycan Z. The diagnostic value of free androgen index in obese adolescent females with idiopathic hirsutism and polycystic ovary syndrome. *J Acad Res Med* 2021;11:81-85. doi: 10.4274/jarem.galenos.2021.22932
111. O'Reilly MW, Taylor AE, Crabtree NJ, Hughes BA, Capper F, Crowley RK, Stewart PM, Tomlinson JW, Arlt W. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1027-1036. doi: 10.1210/jc.2013-3399.
112. Uslar T, Olmos R, Martínez-Aguayo A, Baudrand R. Clinical update on congenital adrenal hyperplasia: recommendations from a multidisciplinary adrenal program. *J Clin Med* 2023;12:3128. doi: 10.3390/jcm12093128.
113. Pascale MM, Pugeat M, Roberts M, Rousset H, Déchaud H, Dutriex-Berger N, Tourniaire J. Androgen suppressive effect of GnRH agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:571-576. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb01820.x.
114. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, Sitch AJ, Wijeyaratne CN, Coomarasamy A, Arlt W, Nirantharakumar K. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: a longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS Med* 2018;15:e1002542. doi: 10.1371/journal.pmed.1002542.
115. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:347-363. doi: 10.1093/humupd/dmq001.
116. Flešeriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, Boguszewski CL, Bronstein MD, Buchfelder M, Carmichael JD, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:847-875. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7.

117. Yance VRV, Marcondes JAM, Rocha MP, Barcellos CRG, Dantas WS, Avila AFA, Baroni RH, Carvalho FM, Hayashida SAY, Mendonca BB, et al. Discriminating between virilizing ovary tumors and ovary hyperthecosis in postmenopausal women: clinical data, hormonal profiles and image studies. *Eur J Endocrinol* 2017;177:93-102. doi: 10.1530/EJE-17-0111.
118. McCarthy-Keith DM, Hill M, Norian JM, Millo C, McKeeby J, Armstrong AY. Use of F 18-fluoro-D-glucose-positron emission tomography-computed tomography to localize a hilar cell tumor of the ovary. *Fertil Steril* 2010;94:753.e11-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.01.035.
119. Prassopoulos V, Laspas F, Vlachou F, Efthimiadou R, Gogou L, Andreou J. Leydig cell tumour of the ovary localised with positron emission tomography/computed tomography. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:837-839. doi: 10.3109/09513590.2010.521263.
120. Nandra G, Duxbury O, Patel P, Patel JH, Patel N, Vlahos I. Technical and Interpretive Pitfalls in Adrenal Imaging. *Radiographics* 2020;40:1041-1060. doi: 10.1148/rg.2020190080.
121. Delivanis DA, Bancos I, Atwell TD, Schmit GD, Eiken PW, Natt N, Erickson D, Maraka S, Young WF, Nathan MA. Diagnostic performance of unenhanced computed tomography and 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in indeterminate adrenal tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88:30-36. doi: 10.1111/cen.13448.
122. Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Kola B, Isidori AM, Hanson JA, Dacie JE, Reznik R, Monson JP, Grossman AB. Is ovarian and adrenal venous catheterization and sampling helpful in the investigation of hyperandrogenic women? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;59:34-43. doi: 10.1046/j.1365-2265.2003.01792.x.

RECEPTORES TIPO TOLL EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD.

Jorly Mejia-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹, Andreina Fernández-Ramírez¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

¹Facultad de Medicina de La Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. ²Servicio de Investigación y Desarrollo. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(3): 154-164

RESUMEN

La obesidad provoca una condición inflamatoria que está directamente relacionada con las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2 y algunos tipos de cáncer. El tejido adiposo cumple dos funciones: depósito de sustratos energéticos y fuente de mediadores pro- y antiinflamatorios. Estos mediadores provocan una inflamación sistémica crónica de bajo grado, que difiere de la respuesta inflamatoria convencional en ciertos aspectos. Esto representa un papel importante en el desarrollo de la insulinoresistencia relacionada con la obesidad. Los receptores tipo Toll son receptores inmunitarios bien definidos que participan en respuestas inmunitarias adaptativas e innatas. Debido a que la vía de señalización es uno de los principales desencadenantes de la respuesta inflamatoria inducida por la obesidad, algunos de estos receptores pueden causar inflamación y causar estados de insulinoresistencia, que son esenciales para la patogénesis de la obesidad. El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia disponible sobre el posible papel de los receptores tipo Toll en la fisiopatología de la obesidad.

Palabras clave: Receptores tipo Toll; obesidad; insulinoresistencia; inflamación; tejido adiposo.

TOLL-LIKE RECEPTORS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF OBESITY.

ABSTRACT

Obesity causes an inflammatory condition that is directly related to cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, and some types of cancer. Adipose tissue serves two functions: a depot of energy substrates and a source of pro- and anti-inflammatory mediators. These mediators provoke chronic, low-grade systemic inflammation, which differs from the conventional inflammatory response in certain respects. This plays an important role in the development of obesity-related insulin resistance. Toll-like receptors are well-defined immune receptors involved in adaptive and innate immune responses. Because the signaling pathway is one of the main triggers of the obesity-induced inflammatory response, some of these receptors can cause inflammation and lead to insulin-resistant states, which are essential for the pathogenesis of obesity. The aim of this review is to evaluate the available evidence on the possible role of Toll-like receptors in the pathophysiology of obesity.

Key words: Toll-like receptors; obesity; insulin resistance; inflammation; adipose tissue.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un problema médico y social a escala global debido al aumento de su prevalencia tanto en países desarrollados como aquellos en vías de desarrollo¹. La Organización Mundial

de la Salud prevé que para el 2025, una quinta parte de la población en edad laboral tendrá obesidad². El aumento del número de pacientes con obesidad va acompañado del aumento de los gastos en salud³. Las complicaciones y enfermedades asociadas a la obesidad aumentan

Artículo recibido en: diciembre 2023. Aceptado para publicación en: septiembre 2024.

Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com.

en forma significativa las tasas globales de morbimortalidad cardiovascular^{4,5}. En el 2015, algunas investigaciones llegaron a la conclusión de que más de 400 mil muertes y 14.448.548 años de pérdidas de Años de Vida Ajustados por Discapacidad eran atribuibles a la obesidad⁶.

La obesidad abdominal es un elemento clave en la aparición del síndrome metabólico⁷. La prevalencia del síndrome metabólico entre la población adulta de los países desarrollados está entre 20-25 % con tendencia al alza⁸. El aumento del tejido adiposo visceral produce disminución de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina e hiperinsulinemia, la cual conlleva a trastornos del metabolismo de carbohidratos, lípidos y purinas y desarrollo de hipertensión arterial^{9,10}. El tejido adiposo es el depósito de sustratos energéticos y la fuente de secreción de mediadores pro y anti-inflamatorios relacionados en el desarrollo del proceso inflamatorio sistémico descrito en sujetos obesos¹¹. La inflamación crónica tiene un papel central en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 y la insulinoresistencia inducida por la obesidad¹². Las señales metabólicas promueven la polarización de los macrófagos en la dirección M1 (macrófagos pro-inflamatorios), desencadenando la respuesta inmune Th1, causando el desarrollo de inflamación crónica de bajo grado del tejido adiposo¹³.

Los receptores tipo Toll (RTT) pueden ser el vínculo, desde el punto de vista de la fisiopatología, entre la insulinoresistencia y la inflamación crónica de bajo grado¹⁴. La evidencia científica señala que estos receptores son el vínculo entre la inmunidad innata / adaptativa y el daño celular¹⁵. El aumento de la lipólisis en los adipocitos conduce al aumento de las concentraciones de ácidos grasos circulantes, que, a través de los RTT, contribuyen a la diferenciación de los macrófagos M1 pro-inflamatorios¹⁶. Los estudios de las vías de señalización inflamatoria que involucran a los RTT, que inician el desarrollo de la inflamación crónica del tejido adiposo, permitirán el desarrollo de estrategias terapéuticas nuevas y efectivas para la obesidad y sus complicaciones metabólicas¹⁷.

El objetivo de esta revisión es evaluar la evidencia disponible sobre el posible papel de los receptores tipo Toll en la fisiopatología de la obesidad.

INFLAMACIÓN CRÓNICA DE BAJO GRADO EN LA OBESIDAD

Diferentes estudios clínicos y experimentales han establecido el posible vínculo entre la obesidad visceral y la respuesta inflamatoria crónica de bajo grado en el tejido adiposo de sujetos con obesidad, la cual es responsable de las complicaciones metabólicas¹⁸⁻²¹. Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) son pequeñas secuencias de moléculas encontradas en patógenos. Son reconocidos por los RTT y por otros receptores de reconocimiento de patrón²². Los patrones moleculares asociados al daño (DAMP) son moléculas liberadas por células estresadas o en proceso de muerte que son reconocidas como señales de peligro por el sistema inmune. Estas moléculas incluyen proteínas HMGB (High Mobility Group Box), proteínas S100 (familia de proteínas de bajo peso molecular y se encuentran en vertebrados y se caracterizan por dos sitios de unión al calcio), proteína de choque térmico (HSP), ácido úrico e hialurónico, fibrinógeno, entre otros. Las proteínas receptoras, como los RTT, fijan estos inductores inflamatorios y activan la respuesta inmune celular²³.

Las modificaciones en la relación adipocitos / macrófagos tienen un papel importante en el inicio de la inflamación¹¹⁻¹³. El desequilibrio lleva a la aparición de macrófagos M1 y disfunciones de los adipocitos. Los adipocitos de sujetos obesos secretan interleucina (IL)-1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), leptina, proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) y proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1), que promueven la selección de células inmunitarias y activan las redes de señalización inflamatoria²⁰. Diferentes estudios han demostrado que la modificación de las vías pro-inflamatorias aumenta el riesgo de complicaciones metabólicas²⁴. Por ejemplo, el factor asociado al receptor de necrosis tumoral (TRAF) puede bloquear las señales

pro-inflamatorias²⁵. La deficiencia de TRAF evita la aparición de obesidad mediante la inducción de las vías lipolíticas²⁶.

La lipólisis inducida por la inflamación es necesaria para liberar recursos energéticos en respuesta al estrés y al proceso infeccioso. Por lo tanto, la inflamación crónica de bajo grado es fundamental para proteger al organismo contra la disfunción de los adipocitos²⁷. La enfermedad de hígado graso no alcohólico está estrechamente relacionada con la obesidad, pero algunos pacientes que desarrollan esta condición no son obesos¹⁹. Estudios experimentales han demostrado que la dieta rica en grasas durante 6 meses llevó a la aparición de enfermedad de hígado graso no alcohólico e inflamación crónica de bajo grado, caracterizada por aumento en las concentraciones de FNT- α , IL-13 e IL-18. Después de 12 meses, se observó sobreexpresión de IL-6, IL-10, IL-13, ciclooxigenasa-2 y RTT. Esta respuesta inmune podría tener efectos protectores, evitando el desarrollo de trastornos metabólicos¹⁹. Aunque la señalización pro-inflamatoria no es exclusiva de la obesidad, aún existen controversias sobre si este proceso es totalmente desfavorable para el organismo.

RECEPTORES TIPO TOLL

Los receptores de reconocimiento de patrones son proteínas ubicadas en la superficie celular del sistema inmune que detectan patrones moleculares de los patógenos²⁸. Desde el punto de vista funcional, estos receptores están divididos en receptores de señalización (receptores tipo Toll) y receptores endocíticos (receptores de manosa en los macrófagos tisulares). Los RTT han recibido cada vez mayor atención, ya que son elementos centrales de las respuestas de inmunidad tanto innata como adaptativa²⁹.

Los RTT reconocen patógenos en el espacio extracelular o que se encuentren en los endosomas. Hasta la fecha han sido descritos 13 RTT humanos (RTT1 al RTT13). Cada uno es responsable de reconocer un conjunto específico de patrones moleculares. Los RTT3, RTT7, RTT8

y RTT9 están en el retículo endoplásmico y pasan a la región endolisosomal de la célula tras su activación (RTT endosomal), mientras que RTT1, RTT2, RTT4, RTT5, RTT6 y RTT10 están sólo en la membrana plasmática celular (RTT de membrana celular o de superficie)³⁰. Los componentes de las membranas / proteínas microbianas o virales sirven como ligandos para los RTT de superficie y los ácidos nucleicos microbianos son ligandos para los RTT endosomales³¹. Los RTT2, RTT4, RTT7, RTT8 y RTT9 son los encargados del reconocimiento de ligandos. Una característica importante de los RTT es su participación en la respuesta inmune a infecciones virales y bacterianas³². Todos los RTT endosomales reconocen los ácidos nucleicos de microorganismos, el RTT3 reconoce el ARN bicatenario, RTT7 y RTT8 reconocen el ARN monocatenario y RTT9 reconoce el ADN³³.

La estructura de los RTT tiene dos dominios. La parte N-terminal tiene un dominio de repetición rico en leucina que se une al ligando, mientras la parte C-terminal tiene un dominio receptor Toll / interleucina-1 (TIR) y dominio de resistencia, localizado en el citoplasma celular y que interactúa con las moléculas de la vía de señalización³⁴. A través del dominio TIR, la señal es transmitida a las quinasas apropiadas, que activan a los factores de transcripción responsables de la inducción de la respuesta inmune innata, a través de la expresión de varias citoquinas pro-inflamatorias y factores antimicrobianos. De igual forma, estimula la respuesta inmune adquirida, la presentación de antígenos y otros procesos²⁸.

Las vías de señalización que involucran a la proteína de diferenciación mieloide 88 (MyD88), adaptadores que contienen dominio TIR, TICAM1 (interferón- β que induce el dominio TIR ([TRIF]) y la molécula adaptadora 2 que contiene el dominio TIR, están todas involucradas en la transmisión de señales. Todos los RTT (excepto RTT3, que transmite la señal a través de TRIF) funcionan a través de la vía de señalización MyD88. El RTT4 activa tanto las vías de señalización dependientes de MyD88 como dependientes de TRIF (endosómicas)³⁴.

Los RTT están presentes en la superficie de las células del sistema inmune (macrófagos, células dendríticas, mastocitos, neutrófilos, basófilos, células B y T, células asesinas naturales) y en células no inmunitarias (fibroblastos, células epiteliales, queratinocitos)²⁹. Además, los adipocitos también los expresan y están activamente involucrados en la defensa antibacteriana y antiviral y en la activación del estado inflamatorio crónico de bajo grado del tejido adiposo³⁵. En el tejido adiposo los RTT2, RTT4 y RTT10 son expresados en la membrana celular, mientras que el RTT9 es el único endosomal.

RECEPTORES TIPO TOLL Y DISFUNCIÓN METABÓLICA EN LA OBESIDAD.

Los RTT tienen un papel central en la fisiopatología de la obesidad y su estudio puede indicar una dirección efectiva para suprimir la inflamación crónica de bajo grado del tejido adiposo. La evidencia indica el papel de RTT2 y RTT4 en el reconocimiento de especies reactivas de oxígeno, que son productos de la peroxidación lipídica, y que están involucradas en la etiopatogenia tanto de la insulinoresistencia como de la diabetes mellitus tipo 2³⁶. El estrés oxidativo promueve la expresión de citoquinas pro-inflamatorias, incluyendo interferón- γ , IL-1 β , IL-6, FNT- α , y regula la expresión de RTT2 / RTT4 mediante señalización dependiente de proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK9) / factor nuclear-kappa B (NF-kB), participando en el desarrollo de la inflamación metabólica³⁵. La familia de receptores tipo NOD (NLRs), como especialmente inflamasoma NLRP3 (contiene un dominio pirina) es reconocida como una molécula inflamatoria central en las vías de receptores de reconocimiento de patrones. Este receptor desempeña un papel importante en la inducción y progresión de la inflamación al modificar la secreción de algunas citocinas pro-inflamatorias³⁷. El NLRP3 es clave en la activación del RTT, que depende de la unión de la proteína MyD88³⁸, que activa NF-kB y la proteína activada por mitógenos. Esto indica que los RTT tienen un papel básico en la regulación de la inflamación a través de la actividad del receptor NLRP3.

Los ácidos grasos saturados, ceramidas y lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas activan el RTT4. Los ácidos grasos de los alimentos, así como los peptidoglicanos y lipoproteínas de las bacterias Gram positivas, activan RTT1, RTT2 y RTT6. La interacción con RTT4 activa en forma indirecta este receptor a través de la proteína nuclear no histona (HMGB-1). El factor de diferenciación mieloide 4 (MD-4) es un elemento en la unión entre RTT2 y los lipopolisacáridos, formando el complejo RTT2 / MD-4. Después de la estimulación por ligandos de los RTT, las moléculas adaptadoras reclutan la quinasa unida al receptor IL-88R, que activa la vía de señalización de MAPK o estimula NF-kB. El inicio de la señalización de MAPK o NF-kB determina la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias (FNT- α , IL-8, IL-1, IL-1, interferón- γ) que llevan al desarrollo del proceso de inflamación del tejido adiposo. La IL-6 β es modificada en su forma madura por el complejo de la proteína de dominio de pirina de la familia de receptores tipo NOD, que consiste en NLRP1, proteína adaptadora ASC (apoptosis-associated speck-like protein) y caspasa-3. El estrés oxidativo en respuesta a concentraciones elevadas de ácidos grasos, ceramidas o glucosa puede desencadenar la activación de la caspasa-3 del complejo NLRP1, que a su vez promueve la formación de IL-1 β . La señalización inflamatoria inducida por lipoproteínas o ácidos grasos saturados a través de RTT1 puede inhibir la fosforilación de la proteína sustrato del receptor de insulina³⁵⁻³⁷ (Figura 1).

Varios estudios *in vitro* han descrito la relación entre la actividad de RTT4 con el desarrollo de insulinoresistencia³⁹⁻⁴⁴. Los sujetos con insulinoresistencia tienen concentraciones séricas elevadas de ácidos grasos libres, que son ligandos de RTT4 y tienen efectos pro-inflamatorios⁴¹. Este receptor está presente en los monocitos y tiene un papel clave en el desarrollo de la insulinoresistencia, obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Al infiltrarse en el tejido adiposo, son convertidos en macrófagos tisulares y secretan quimosinas para facilitar el reclutamiento de otras células inmunitarias, potenciando la inflamación. Los monocitos y los macrófagos en

el tejido adiposo son las principales fuentes de citoquinas, como FNT- α e IL-1, inhibiendo la señalización de la insulina a través de la activación de MAPK y el inhibidor de la quinasa β , el cual es un factor de transcripción nuclear pro-inflamatorio⁴².

El aumento de las concentraciones de ácidos grasos libres en sujetos con un índice de masa corporal normal estimula la expresión de RTT4 y activa MAPK en los monocitos y macrófagos

circulantes⁴². Por lo tanto, esta condición pro-inflamatoria, característica de la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, puede ser causada por estas células pro-inflamatorias activadas a través de la activación del RTT. La expresión del RTT4 en células mononucleares periféricas disminuye en forma proporcional a la pérdida de peso en individuos con sobrepeso y síndrome metabólico⁴³. Los datos presentados sugieren que la inhibición de RTT4 puede suprimir el desarrollo de inflamación crónica en la obesidad⁴⁴.

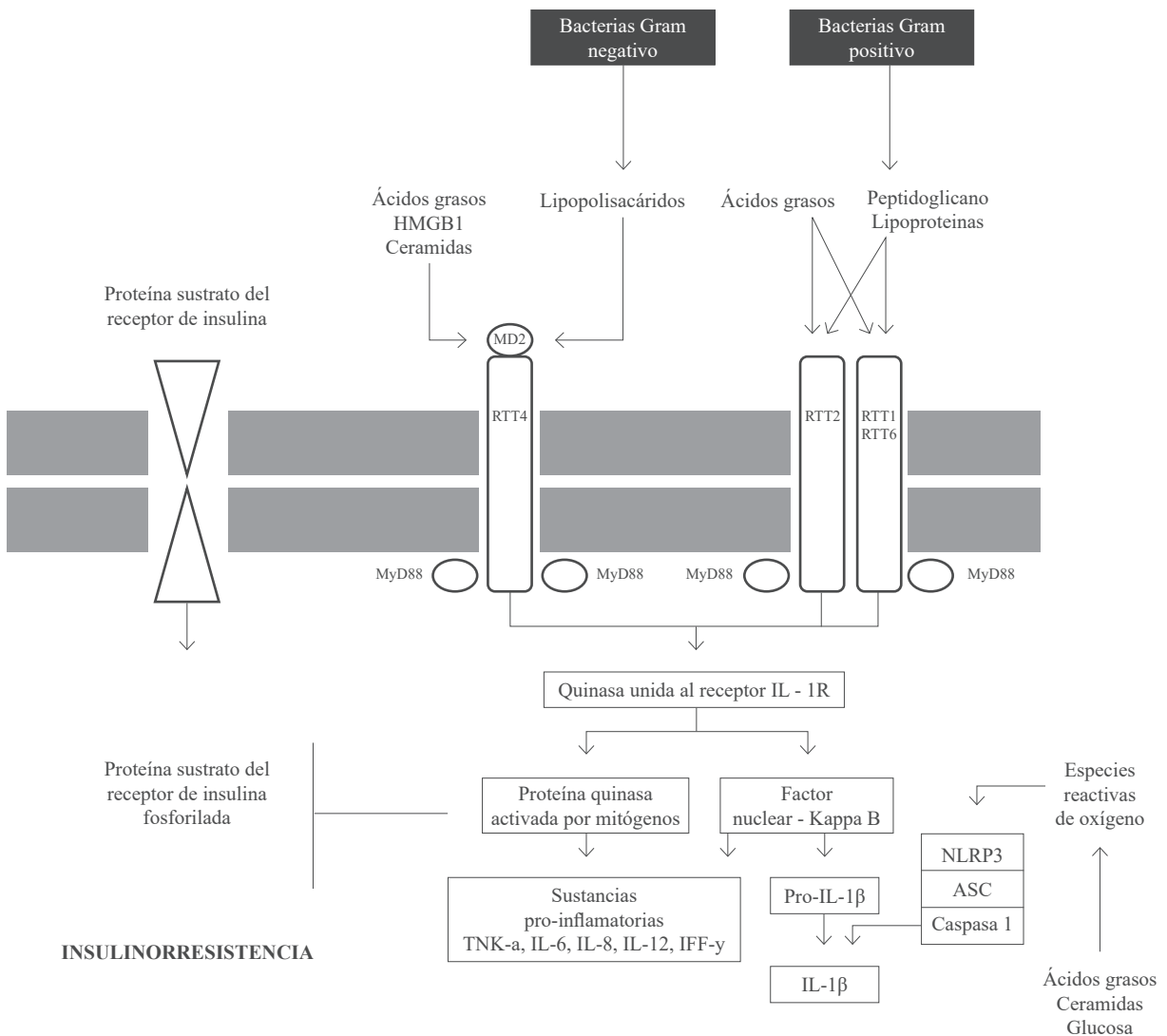


Fig. 1. Receptores Tipo Toll en la señalización de la inflamación e insulinoresistencia del tejido adiposo.

La inflamación del tejido adiposo mediada por RTT2 y RTT4 también es un elemento clave en la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los efectos de la hiperuricemia sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona son evidentes en algunas enfermedades metabólicas. El ácido úrico puede regular la actividad del sistema en los adipocitos⁴⁴.

Por otra parte, otros investigadores han encontrado asociaciones positivas entre la inflamación del tejido adiposo asociada a la obesidad y el aumento de la expresión de los RTT y de elementos de la familia de factores de transcripción de tipo Kruppel, los cuales tienen un papel importante en la diferenciación de los adipocitos⁴⁵.

Los componentes bacterianos también sirven de ligandos de los RTT⁴⁶. Los lipopolisacáridos que se unen al RTT4 están en la pared celular de las bacterias Gram negativas. El peptidoglicano y el ácido lipoteicoico son ligandos del RTT2 presentes en la membrana de las bacterias Gram positivas. La alteración de la microbiota intestinal puede ser un desencadenante del desarrollo de obesidad secundaria a las modificaciones de la señalización de los RTT⁴⁷. Esta es otra razón por la cual los RTT pueden ser utilizados como dianas terapéuticas en pacientes con obesidad⁴⁸.

El RTT9 en los adipocitos es un factor protector de la inflamación adiposa causada por la obesidad⁴⁹. Este receptor está presente en varias células inmunitarias y sus ligandos naturales son regiones de ADN de virus y bacterias. Su expresión está marcadamente elevada en el tejido adiposo visceral en pacientes obesos no diabéticos y existen informes de correlación con las concentraciones sistémicas de resistina³³.

Por otra parte, el RTT10 tiene propiedades anti-inflamatorias y es el único miembro de la familia RTT con capacidad inhibidora de la inflamación. Se ha demostrado que puede modificar la morfología del tejido adiposo en sujetos obesos. Además, los individuos con polimorfismo del gen RTT10 presentan disminución de la infiltración de los macrófagos en el tejido adiposo, junto con disminución de las concentraciones de

leptina y aumento de los valores de adiponectina en plasma. En individuos sanos con los mismos polimorfismos, las concentraciones plasmáticas de ambas adipocinas no presentaron diferencias significativas¹⁸.

Otras investigaciones sugieren el posible papel fisiopatológico de los RTT en la insulinoresistencia inducida por la obesidad. Esto es especialmente interesante al evaluar los efectos sobre el receptor de los productos finales de glicación avanzada (RAGE), receptor desencadenante 1 expresado en las células mieloide (TREM-1) y la proteína HMGB-1¹⁴.

El RAGE es una glicoproteína transmembrana tipo I que participa en varias funciones fisiológicas. Además, es el principal mediador de la respuesta inmune innata, activando el proceso inflamatorio mediante la inducción de citoquinas y quimosinas pro-inflamatorias⁵⁰. Existe evidencia que demuestra su participación en el desarrollo de inflamación crónica de bajo grado de origen metabólico e insulinoresistencia asociada a la obesidad⁵¹. Su señalización activa el NF- κ B, que a su vez aumenta la expresión de RAGE. El daño tisular durante la respuesta inflamatoria está acompañado de la producción de ligandos, que conducen a la síntesis del ARNm NF- κ B⁵⁰.

Otro ligando de RAGE es la proteína HMGB1⁵². La unión lleva a la disminución de la concentración de RAGE en la superficie celular. Como factor pro-inflamatorio endógeno, el HMGB1 forma parte de la patogénesis de varias condiciones metabólicas. Su función es iniciar el sistema de alarma como parte de la respuesta de los macrófagos a estímulos pro-inflamatorios y daño celular⁵³. Cuando los adipocitos presentan cambios pro-inflamatorios, se produce liberación pasiva de contenido celular, incluido HMGB1, al entorno extracelular. Su presencia extracelular estimula la activación de las células inmunitarias dentro del tejido adiposo. Estas células secretan aún más HMGB1, que activa / moviliza células inmunitarias adicionales e induce la muerte del adipocito⁵⁴.

En el espacio extracelular, la proteína HMGB1 realiza su acción pro-inflamatoria a través de RAGE o RTT⁵³. Como resultado de su interacción, activa a las células endoteliales vasculares, macrófagos y monocitos que producen citoquinas pro-inflamatorias (IL- β , IL-10, IL-12 y FNT- α)⁵⁵. También promueve la liberación de citocinas a través de las proteínas MAPK / ERK y NF-kB. Existe evidencia que indica una estrecha relación entre RTT4, HMGB1 y NF-kB⁵⁶. Por lo tanto, la HMGB1 activa RTT2 y RTT4, lo que lleva al inicio de la inflamación mediada por MyD88 y NF-kB y liberación de citoquinas pro-inflamatorias⁵⁷. De esta manera, la HMGB1 inicia la señalización molecular, la liberación de citoquinas pro-inflamatorias y el desarrollo de inflamación crónica de bajo grado.

La TREM-1 también es un ligando para RAGE y RTT. Su activación es el inicio de un mecanismo importante de inflamación crónica, que puede conducir al desarrollo de insulinoresistencia asociada a obesidad, ya que resulta en aumento de la secreción de FNT- α , quimosinas y citocinas. Además, el TREM-1 interactúa no solo con los RTT, sino también con RAGE. En pacientes con obesidad con diabetes mellitus tipo 2 fue evidente una mayor expresión de TREM-1, en combinación con HMGB1, RAGE, RTT4 y RTT2, comparados con pacientes obesos no diabéticos¹⁴.

RECEPTORES TIPO TOLL Y NEURO-INFLAMACIÓN EN LA OBESIDAD

Una variedad de enfermedades del sistema nervioso central, como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y depresión, se han relacionado con la neuroinflamación⁵⁸. Existe evidencia que indica que las dietas ricas en grasas y azúcares pueden activar los RTT en el cerebro, lo que causaría neuroinflamación, que altera las vías de control del apetito, lo que aumenta la ingesta de alimentos y conduce a la obesidad⁵⁹.

La neuroinflamación puede afectar las vías de control del apetito de varias maneras. La neuroinflamación activa las microglías. Estas células

liberan citoquinas y otros mediadores inflamatorios que pueden interferir con la señalización de la leptina. Las neuronas del hipotálamo, la región del cerebro que controla el apetito, expresan receptores de leptina. La neuroinflamación puede dañar o alterar la función de estas neuronas, haciéndolas menos sensibles a la leptina⁶⁰. También puede estimular la producción de sustancias que bloquean la acción de la leptina, como la proteína supresora de citoquinas⁶¹.

Por otra parte, la grelina es una hormona que se produce en el estómago y que señala al cerebro la sensación de hambre. La neuroinflamación aumentaría la sensibilidad a la grelina, lo que facilitaría la señalización del hambre. Además, esta deficiencia altera la señalización de la dopamina, un neurotransmisor responsable de la recompensa, que se libera más en respuesta a la grelina, lo que aumenta la sensación de hambre⁶². Finalmente, los alimentos ricos en grasas y azúcares activan el sistema de recompensa cerebral, lo que provoca placer. La neuroinflamación puede aumentar la respuesta del sistema de recompensa, lo que facilitaría el consumo de estos alimentos⁶³.

Los estudios en animales han demostrado que la obesidad puede ser causada por la activación de los RTT en el sistema nervioso central. Por ejemplo, un estudio encontró que la deficiencia de RTT4 protegía a los ratones de la obesidad inducida por una dieta hipercalórica⁶⁴. Del mismo modo, el tratamiento con TAK-242, un inhibidor del TLR4, se asoció a inhibición parcial de la inflamación en el tejido adiposo, pero no ejerció efectos significativos sobre el peso corporal, la adiposidad y una serie de medidas metabólicas. Las muestras de tejido cerebral mostraron reducción significativa de la activación microglial, una mejora de los niveles de neurogénesis y una inhibición de las vías amiloidogénicas relacionadas con el Alzheimer. Estos resultados demuestran un efecto protector significativo de la inhibición de TLR4 sobre las consecuencias neuronales de la obesidad⁶⁵.

La evidencia indica que la neuroinflamación mediada por la activación de los RTT en el sistema nervioso central puede alterar las vías de control del apetito, lo que puede resultar en un aumento de peso y una mayor ingesta de alimentos. Sin embargo, para comprender los mecanismos por los cuales la obesidad induce neuroinflamación, son necesarios más estudios.

AGONISTAS DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN-1 Y ACTIVIDAD DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL EN LA NEUROINFLAMACIÓN

Existe un grupo de medicamentos denominados agonistas del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1) que se emplean en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Estos fármacos han demostrado, además de sus efectos sobre el control glucémico, propiedades antiinflamatorias. Entre estas se encuentra la regulación de la inflamación mediante el control de la activación de los RTT⁶⁶. Su acción antiinflamatoria en el sistema nervioso central se produce de diversas maneras: disminuyen la expresión de RTT en microglía y astrocitos, células esenciales en el proceso de neuroinflamación; detienen la liberación de citocinas y otros mediadores inflamatorios por parte de las células inmunitarias cerebrales; e interactúan con las neuronas en el sistema de recompensa cerebral⁶⁷.

En modelos animales, los agonistas de GLP-1 han demostrado reducir el área de infarto cerebral y mejorar el déficit neurológico. Esto se debe principalmente a su capacidad para inhibir el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis. Además, estos fármacos podrían mejorar el aprendizaje y la memoria mediante la modulación de la plasticidad sináptica, reduciendo así el deterioro cognitivo y la neurodegeneración del hipocampo causada por la diabetes o la obesidad⁶⁸. Otro estudio experimental en ratones transgénicos demostró que estos fármacos aumentaron el crecimiento dendrítico, la proliferación de células madre y disminuyeron la inflamación de los tejidos cerebrales. Sin embargo, también se observó una desensibili-

zación a la insulina y una disminución de la captación de glucosa por los tejidos cerebrales⁶⁹.

En un estudio clínico con pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2, se demostró que la liraglutida, un agonista del GLP-1, tiene un potente efecto antiinflamatorio en el sistema nervioso central. Este efecto se produce por la inhibición de las vías NF-κB y la regulación del aumento de la expresión de sirtuina 1. Esto, a su vez, regula la actividad de factores proinflamatorios y la actividad de los RTT2 y RTT4, así como los valores de marcadores de inflamación como la ceruloplasmina⁷⁰.

Los hallazgos sobre los efectos antiinflamatorios de los agonistas del GLP-1 sugieren su potencial terapéutico en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y otras afecciones relacionadas con la neuroinflamación secundaria a la obesidad. Estos fármacos pueden actuar como antiinflamatorios en el sistema nervioso central a través de diversos mecanismos, como el control de la activación de los RTT, la disminución de la liberación de mediadores inflamatorios y la regulación de la señalización neuronal. Sin embargo, se requiere más investigación para determinar la eficacia y seguridad de estas sustancias en el tratamiento de la inflamación asociada a la obesidad.

CONCLUSIÓN

La obesidad es un problema médico y social mundial urgente que debe abordarse debido a la prevalencia y los costos globales del sistema de atención médica. El tejido adiposo es la fuente de mediadores pro- y anti-inflamatorios relacionados con el desarrollo del proceso inflamatorio sistémico crónico de bajo grado que tiene un papel clave en la insulinorresistencia asociada a la obesidad. Los RTT detectan señales metabólicas que pueden ser el posible vínculo entre insulinorresistencia e inflamación. El estudio de las vías de señalización inflamatoria que involucran RTT que inician la respuesta inflamatoria crónica del tejido adiposo permitirá el desarrollo de estrategias terapéuticas efectivas para el

tratamiento de la obesidad y sus complicaciones metabólicas.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pepe RB, Lottenberg AM, Fujiwara CTH, Beyruti M, Cintra DE, Machado RM, Rodrigues A, Jensen NSO, Caldas APS, Fernandes AE, et al. Position statement on nutrition therapy for overweight and obesity: nutrition department of the Brazilian association for the study of obesity and metabolic syndrome (ABESO-2022). *Diabetol Metab Syndr* 2023;15:124. doi: 10.1186/s13098-023-01037-6.
2. Kow L, Sharaiha RZ, O'Kane M, White KP, Macedo G, Toouli J, Shikora S. Methodology and results of a joint IFSO-WGO delphi survey of 94 intercontinental, interdisciplinary experts in obesity management. *Obes Surg* 2023;33:3337-3352. doi: 10.1007/s11695-023-06757-2.
3. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism* 2019;92:6-10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005.
4. Zheng L, Sun A, Han S, Qi R, Wang R, Gong X, Xue M. Association between visceral obesity and 10-year risk of first atherosclerotic cardiovascular diseases events among American adults: National Health and Nutrition Examination Survey. *Front Cardiovasc Med* 2023;10:1249401. doi: 10.3389/fcvm.2023.1249401.
5. Mieth S, Karsonova A, Karaulov A, Renz H. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:685-693. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.011.
6. Shortland T, McGranahan M, Stewart D, Oyebo O, Shantikumar S, Proto W, Malik B, Yau R, Cobbin M, Sabouni A, et al. A systematic review of the burden of, access to services for and perceptions of patients with overweight and obesity, in humanitarian crisis settings. *PLoS One* 2023;18:e0282823. doi: 10.1371/journal.pone.0282823.
7. Polak-Szczybyło E. Low-grade inflammation and role of anti-inflammatory diet in childhood obesity. *Int J Environ Res Public Health* 2023;20:1682. doi: 10.3390/ijerph20031682.
8. Kumari R, Kumar S, Kant R. An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr* 2019;13:2409-2417. doi: 10.1016/j.dsx.2019.06.005.
9. Gruss SM, Nhim K, Gregg E, Bell M, Luman E, Albright A. Public health approaches to type 2 diabetes prevention: the US national diabetes prevention program and beyond. *Curr Diab Rep* 2019;19:78. doi: 10.1007/s11892-019-1200-z.
10. Zhukova NV, Novgorodtseva TP, Denisenko YK. Effect of the prolonged high-fat diet on the fatty acid metabolism in rat blood and liver. *Lipids Health Dis* 2014;13:49. doi: 10.1186/1476-511X-13-49.
11. Palacios-Marin I, Serra D, Jimenez-Chillarón J, Herrero L, Todorčević M. Adipose tissue dynamics: Cellular and lipid turnover in health and disease. *Nutrients* 2023;15:3968. doi: 10.3390/nu15183968.
12. Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, Wu X, Crawford R, Prasad I. Obesity, inflammation, and immune system in osteoarthritis. *Front Immunol* 2022;13:907750. doi: 10.3389/fimmu.2022.907750.
13. Pan D, Li G, Jiang C, Hu J, Hu X. Regulatory mechanisms of macrophage polarization in adipose tissue. *Front Immunol* 2023;14:1149366. doi: 10.3389/fimmu.2023.1149366.
14. Shen L, Zhou Y, Wu X, Sun Y, Xiao T, Gao Y, Wang J. TREM1 blockade ameliorates lipopolysaccharide-induced acute intestinal dysfunction through inhibiting intestinal apoptosis and inflammation response. *Biomed Res Int* 2021;2021:6635452. doi: 10.1155/2021/6635452.
15. Wong SK, Chin KY, Ima-Nirwana S. Toll-like Receptor as a molecular link between metabolic syndrome and inflammation: A review. *Curr Drug Targets* 2019;20:1264-1280. doi: 10.2174/1389450120666190405172524.
16. Xia T, Fu S, Yang R, Yang K, Lei W, Yang Y, Zhang Q, Zhao Y, Yu J, Yu L, et al. Advances in the study of macrophage polarization in inflammatory immune skin diseases. *J Inflamm (Lond)* 2023;20:33. doi: 10.1186/s12950-023-00360-z.
17. Aparicio-Rodríguez YD, Alonso-Morillejo E, García-Torrecillas JM. Epidemiological situation of high-prevalence non-communicable diseases in Spain: A systematic review. *J Clin Med* 2023;12:7109. doi: 10.3390/jcm12227109.
18. Fore F, Indriputri C, Mamutse J, Nugraha J. RTT10 and its unique anti-inflammatory properties and potential use as a target in therapeutics. *Immune Netw* 2020;20:e21. doi: 10.4110/in.2020.20.e21.
19. Sigris-Flores SC, Ponciano-Gómez A, Pedroza-González A, Gallardo-Ortiz IA, Villalobos-Molina R, Pardo-Vázquez JP, Saucedo-Campos AD, Jiménez-Flores R, Méndez-Cruz AR. Chronic intake of moderate fat-enriched diet induces fatty liver and low-grade inflammation without obesity in rabbits. *Chem Biol Interact* 2019;300:56-62. doi: 10.1016/j.cbi.2019.01.004.
20. Li JH, Hepworth MR, O'Sullivan TE. Regulation of systemic metabolism by tissue-resident immune cell circuits. *Immunity* 2023;56:1168-1186. doi: 10.1016/j.immuni.2023.05.001.
21. Pontzen DL, Bahls M, Albrecht D, Felix SB, Dörr M, Ittermann T, Nauck M, Friedrich N. Low-grade inflammation is associated with a heterogeneous lipoprotein subclass profile in an apparently healthy population sample. *Lipids Health Dis* 2023;22:100. doi: 10.1186/s12944-023-01856-6.
22. Krejsek J. Defensive and damaging inflammation: basic characteristics. *Vnitr Lek* 2019;65:76-80.
23. Zielen S, Trischler J, Schubert R. Lipopolysaccharide challenge: immunological effects and safety in humans. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:409-18. doi: 10.1586/1744666X.2015.1012158.
24. Rai U, Senapati D, Arora MK. Insights on the role of

- anti-inflammatory and immunosuppressive agents in the amelioration of diabetes. *Diabetol Int* 2022;14:134-144. doi: 10.1007/s13340-022-00607-9.
25. Gissler MC, Stachon P, Wolf D, Marchini T. The role of tumor necrosis factor associated factors (TRAFs) in vascular inflammation and atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:826630. doi: 10.3389/fcvm.2022.826630.
 26. Strohm L, Ubbens H, Münzel T, Daiber A, Daub S. Role of CD40(L)-TRAF signaling in inflammation and resolution-a double-edged sword. *Front Pharmacol* 2022;13:995061. doi: 10.3389/fphar.2022.995061.
 27. Wernstedt Asterholm I, Tao C, Morley TS, Wang QA, Delgado-Lopez F, Wang ZV, Scherer PE. Adipocyte inflammation is essential for healthy adipose tissue expansion and remodeling. *Cell Metab* 2014;20:103-18. doi: 10.1016/j.cmet.2014.05.005.
 28. Wrońska AK, Kaczmarek A, Boguś MI, Kuna A. Lipids as a key element of insect defense systems. *Front Genet* 2023;14:1183659. doi: 10.3389/fgene.2023.1183659.
 29. Colleselli K, Stierschneider A, Wiesner C. An update on Toll-like receptor 2, its function and dimerization in pro- and anti-inflammatory processes. *Int J Mol Sci* 2023;24:12464. doi: 10.3390/ijms241512464.
 30. De Nardo D. Toll-like receptors: Activation, signalling and transcriptional modulation. *Cytokine* 2015;74:181-9. doi: 10.1016/j.cyto.2015.02.025.
 31. Xie C, Schaefer L, Iozzo RV. Global impact of proteoglycan science on human diseases. *iScience* 2023;26:108095. doi: 10.1016/j.isci.2023.108095.
 32. Ashour DS. Toll-like receptor signaling in parasitic infections. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11:771-80. doi: 10.1586/1744666X.2015.1037286.
 33. Lee BL, Barton GM. Trafficking of endosomal Toll-like receptors. *Trends Cell Biol* 2014;24:360-9. doi: 10.1016/j.tcb.2013.12.002.
 34. Mirotti L, Alberca Custódio RW, Gomes E, Rammauro F, de Araujo EF, Garcia Calich VL, Russo M. CpG-ODN shapes alum adjuvant activity signaling via MyD88 and IL-10. *Front Immunol* 2017;8:47. doi: 10.3389/fimmu.2017.00047.
 35. Akhter N, Madhoun A, Arefanian H, Wilson A, Kochumon S, Thomas R, Shenouda S, Al-Mulla F, Ahmad R, Sindhu S. Oxidative stress induces expression of the Toll-Like receptors (RTTs) 2 and 4 in the human peripheral blood mononuclear cells: Implications for metabolic inflammation. *Cell Physiol Biochem* 2019;53:1-18. doi: 10.33594/000000117.
 36. Han H, Ni P, Zhang S, Ji X, Zhu M, Ma W, Ge H, Chu H. The association of body mass index and weight waist adjustment index with serum ferritin in a national study of US adults. *Eur J Med Res* 2023;28:374. doi: 10.1186/s40001-023-01343-9.
 37. Zito G, Buscetta M, Cimino M, Dino P, Bucchieri F, Cipollina C. cellular models and assays to study NLRP3 inflammasome biology. *Int J Mol Sci* 2020;21:4294. doi: 10.3390/ijms21124294.
 38. Koppenol-Raab M, Sjoelund V, Manes NP, Gottschalk RA, Dutta B, Benet ZL, Fraser ID, Nita-Lazar A. proteome and secretome analysis reveals differential post-transcriptional regulation of Toll-like receptor responses. *Mol Cell Proteomics* 2017;16:S172-S186. doi: 10.1074/mcp.M116.064261.
 39. Wang HW, Tang J, Sun L, Li Z, Deng M, Dai Z. Mechanism of immune attack in the progression of obesity-related type 2 diabetes. *World J Diabetes* 2023;14:494-511. doi: 10.4239/wjd.v14.i5.494.
 40. Mukherjee S, Skrede S, Haugstøyl M, López M, Fernø J. Peripheral and central macrophages in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1232171. doi: 10.3389/fendo.2023.1232171.
 41. Soltani N, Marandi SM, Kazemi M, Esmail N. The exercise training modulatory effects on the obesity-induced immunometabolic dysfunctions. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:785-810. doi: 10.2147/DMSO.S234992.
 42. Liang H, Lum H, Alvarez A, Garduno-Garcia JJ, Daniel BJ, Musi N. A low dose lipid infusion is sufficient to induce insulin resistance and a pro-inflammatory response in human subjects. *PLoS One* 2018;13:e0195810. doi: 10.1371/journal.pone.0195810.
 43. Jabłonowska-Lietz B, Nowicka G, Włodarczyk M, Rejowski S, Stasiowska M, Wrzosek M. Initial weight loss, anthropometric parameters, and proinflammatory transcript levels in patients with class I obesity. *Biomedicines* 2023;11:2304. doi: 10.3390/biomedicines11082304.
 44. Zhang J, Diao B, Lin X, Xu J, Tang F. RTT2 and RTT4 mediate an activation of adipose tissue renin-angiotensin system induced by uric acid. *Biochimie* 2019;162:125-133. doi: 10.1016/j.biochi.2019.04.013.
 45. Wang C, Ha X, Li W, Xu P, Gu Y, Wang T, Wang Y, Xie J, Zhang J. Correlation of RTT4 and KLF7 in inflammation induced by obesity. *Inflammation* 2017;40:42-51. doi: 10.1007/s10753-016-0450-z.
 46. Meloun A, León B. Sensing of protease activity as a triggering mechanism of Th2 cell immunity and allergic disease. *Front Allergy* 2023;4:1265049. doi: 10.3389/falgy.2023.1265049.
 47. Bahadur T, Chaudhry R, Bamola VD, Agrawal SK, Malhotra P, Chutani AM, Mirdha BR, Das BK, Sharma RK, Thakur CK. Toll like receptors (RTTs) in response to human gut microbiota of Indian obese and lean individuals. *J Family Med Prim Care* 2019;8:1567-1570. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_136_19.
 48. Miura K, Ishioka M, Iijima K. The roles of the gut microbiota and Toll-like receptors in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *J Obes Metab Syndr* 2017;26:86-96. doi: 10.7570/jomes.2017.26.2.86.
 49. Thomalla M, Schmid A, Neumann E, Pfefferle PI, Müller-Ladner U, Schäffler A, Karrasch T. Evidence of an anti-inflammatory toll-like receptor 9 (RTT 9) pathway in adipocytes. *J Endocrinol* 2019;240:325-343. doi: 10.1530/JOE-18-0326.
 50. Kierdorf K, Fritz G. RAGE regulation and signaling in inflammation and beyond. *J Leukoc Biol* 2013;94:55-68. doi: 10.1189/jlb.1012519.
 51. Carr KD, Weiner SP, Vasquez C, Schmidt AM. Involvement of the receptor for advanced glycation end products

- (RAGE) in high fat-high sugar diet-induced anhedonia in rats. *Physiol Behav* 2023;271:114337. doi: 10.1016/j.physbeh.2023.114337.
52. Plemmenos G, Tzimogianni V, Fili C, Piperi C. Contributing role of high mobility group box 1 signaling in oral cancer development and therapy. *Life (Basel)* 2023;13:1577. doi: 10.3390/life13071577.
53. Tan X, Sun L, Chen J, Chen ZJ. Detection of microbial infections through innate immune sensing of nucleic acids. *Annu Rev Microbiol* 2018;72:447-478. doi: 10.1146/annurev-micro-102215-095605.
54. Zhang J, Zhang L, Zhang S, Yu Q, Xiong F, Huang K, Wang CY, Yang P. HMGB1, an innate alarmin, plays a critical role in chronic inflammation of adipose tissue in obesity. *Mol Cell Endocrinol* 2017;454:103-111. doi: 10.1016/j.mce.2017.06.012.
55. Andersson U, Yang H. HMGB1 is a critical molecule in the pathogenesis of Gram-negative sepsis. *J Intensive Med* 2022;2:156-166. doi: 10.1016/j.jointm.2022.02.001.
56. Jiang H, Duan J, Xu K, Zhang W. Resveratrol protects against asthma-induced airway inflammation and remodeling by inhibiting the HMGB1/RTT4/NF- κ B pathway. *Exp Ther Med* 2019;18:459-466. doi: 10.3892/etm.2019.7594.
57. Łacheta D, Poślednik KB, Czerwaty K, Ludwig N, Molińska-Glura M, Kantor I, Jabłońska-Pawlak A, Miśkiewicz P, Głuszko A, Stopa Z, et al. RAGE and HMGB1 expression in orbital tissue microenvironment in Graves' ophthalmopathy. *Mediators Inflamm* 2021;2021:8891324. doi: 10.1155/2021/8891324.
58. Yang QQ, Zhou JW. Neuroinflammation in the central nervous system: Symphony of glial cells. *Glia* 2019;67(6):1017-1035.
59. Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE, Tsukumo DML, Anhe G, Amaral ME, Takahashi HK, et al. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci* 2009;29(2):359-370.
60. Fujita Y, Yamashita T. The effects of leptin on glial cells in neurological diseases. *Front Neurosci* 2019;13:828. doi: 10.3389/fnins.2019.00828.
61. de Git KC, Adan RA. Leptin resistance in diet-induced obesity: the role of hypothalamic inflammation. *Obes Rev* 2015;16(3):207-24. doi: 10.1111/obr.12243.
62. Pereira JADS, da Silva FC, de Moraes-Vieira PMM. The impact of ghrelin in metabolic diseases: An immune perspective. *J Diabetes Res*. 2017;2017:4527980. doi: 10.1155/2017/4527980.
63. Miller AA, Spencer SJ. Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain Behav Immun* 2014;42:10-21. doi: 10.1016/j.bbi.2014.04.001.
64. Hou P, Yang Y, Li Z, Ye D, Chen L, Feng T, Zeng J, Wei L, Wang S. TAK-3 inhibits lipopolysaccharide-induced neuroinflammation in traumatic brain injury rats through the TLR-4/NF-kappaB Pathway. *Inflamm Res*. 2024;17:2147-2158. doi: 10.2147/JIR.S454099
65. Moser VA, Uchoa MF, Pike CJ. TLR4 inhibitor TAK-242 attenuates the adverse neural effects of diet-induced obesity. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):306. doi: 10.1186/s12974-018-1340-0.
66. Müller TD, Finan B, Bloom SR, D'Alessio D, Drucker DJ, Flatt PR, Fritsche A, Gribble F, Grill HJ, Habener JF, et al. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 2019;30:72-130. doi: 10.1016/j.molmet.2019.09.010
67. Wong CK, McLean BA, Baggio LL, Koehler JA, Hammoud R, Rittig N, Yabut JM, Seeley RJ, Brown TJ, Drucker DJ. Central glucagon-like peptide 1 receptor activation inhibits Toll-like receptor agonist-induced inflammation. *Cell Metab* 2024;36:130-143.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2023.11.009.
68. Grieco M, Giorgi A, Gentile MC, d'Erme M, Morano S, Maras B, Filardi T. Glucagon-like Peptide-1: A focus on neurodegenerative diseases. *Front Neurosci* 2019;13:1112. doi: 10.3389/fnins.2019.01112
69. Femminella GD, Edison P. Evaluation of neuroprotective effect of glucagon-like peptide 1 analogs using neuroimaging. *Alzheimers Dement* 2014;10:S55-61. doi: 10.1016/j.jalz.2013.12.012.
70. Savchenko LG, Digtar NI, Selikhova LG, Kaidasheva EI, Shlykova OA, Vesnina LE, Kaidashev IP. Liraglutide exerts an anti-inflammatory action in obese patients with type 2 diabetes. *Rom J Intern Med* 2019;57:233-240. doi: 10.2478/rjim-2019-0003.

DIFERENCIAS EN LA INTERPRETACIÓN DE LA EDAD ÓSEA DE NIÑOS Y ADOLESCENTES ENTRE MÉDICOS ENDOCRINÓLOGOS Y RADIOLOGOS UTILIZANDO LOS ATLAS DE GREULICH-PYLE Y FUNDACREDESA.

Tomás Sinchigalo, Maryury Vincés, Mariela Paoli, Yajaira Briceño.

Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(3): 165-176

RESUMEN

Objetivo: Determinar la concordancia y las diferencias en la interpretación de la edad ósea (EO) realizadas por médico endocrinólogo y radiólogo, con el atlas de Greulich-Pyle en comparación con el atlas de Fundacredesa, en niños y adolescentes del Servicio de Endocrinología del IAHULA.

Método: Estudio observacional, analítico, transversal. Se estudiaron 111 niños y adolescentes con patologías que afectan la maduración esquelética, 51,4% del sexo masculino y 48,6% del femenino. Se revisaron las historias clínicas y se utilizaron los reportes dados por médicos endocrinólogos y por radiólogos de instituciones públicas o privadas. La lectura de la EO se catalogó como adecuada si ésta oscila ± 1 año con respecto a la edad cronológica, retrasada si la edad ósea tiene más de 1 año de retraso y adelantada si tiene más de 1 año de adelanto.

Resultados: No hubo diferencias en los valores de EO reportadas entre los especialistas, sin embargo, hubo 34 pacientes (30,6%) que se catalogaron de manera diferente entre endocrinólogos y radiólogos, con una concordancia moderada-buena ($k: 0,605$). Se observó que los valores de EO reportados con Fundacredesa fueron significativamente mayores, y, aunque la concordancia en la interpretación en comparación con Greulich-Pyle fue buena ($k: 0,668$), hubo 31 pacientes (28%) clasificados de manera diferente.

Conclusión: La asociación de las patologías con la EO fue más acertada en los médicos endocrinólogos, ya que se aproximaron con mayor frecuencia a lo esperado para las diferentes enfermedades descritas. Hubo diferencia significativa al utilizar un atlas u otro.

Palabras claves: Edad ósea; atlas de Greulich y Pyle; atlas de Fundacredesa; maduración ósea.

DIFFERENCES IN THE INTERPRETATION OF BONE AGE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS BETWEEN ENDOCRINOLOGY AND RADIOLOGY DOCTORS USING THE ATLAS OF GREULICH-PYLE AND FUNDACREDESA.

ABSTRACT

Objective: To determine the concordance and differences in the interpretation of bone age (BA) performed by endocrinologists and radiologist, using the Greulich-Pyle atlas compared to the Fundacredesa atlas, in children and adolescents of the Endocrinology Service of IAHULA.

Artículo recibido en: abril 2024. Aceptado para publicación en: julio 2024.
Dirigir correspondencia a: Yajaira Briceño. Email: bricenoyajaira91@gmail.com

Methods: Observational, analytical, cross-sectional study. One hundred and eleven (n=111) children and adolescents with pathologies that affect skeletal maturation were studied, 51.4% male and 48.6% female. Hospital medical records were reviewed and reports given by endocrinologists and radiologists from public or private institutions were used. The BA reading was classified as adequate if it oscillated ± 1 year with respect to the chronological age, delayed if the BA was more than 1 year late, and advanced if it was more than 1 year advanced.

Results: There were no differences in BA values reported between specialists, however, there were 34 patients (30.6%) who were classified differently between endocrinologists and radiologists, with a moderate-good concordance (k:0.605). It was observed that the BA values reported with Fundacredesa were significantly higher, and although the concordance in the interpretation by Greulich-Pyle and Fundacredesa was good (k:0.668), there were 31 patients (28%) classified differently.

Conclusion: The association of pathologies with BA was more accurate in endocrinologists, since they more frequently approximated what was expected for the different diseases described. There was a significant statistical difference when using one atlas or another.

Keywords: Bone age; Greulich and Pyle atlas; Fundacredesa atlas; bone maturation.

INTRODUCCIÓN

La evaluación de la madurez esquelética es un método común que se realiza en la práctica clínica con la radiografía de la mano y la muñeca izquierda, se considera un indicador importante de la edad biológica de los niños en comparación con su edad cronológica (EC)¹. La edad ósea (EO) se basa en la presencia de centros particulares de formación ósea, así como en la dimensión y estructura de los huesos, y representa un factor importante del proceso de maduración biológica^{2,3}.

La EO es una importante herramienta utilizada en la evaluación clínica de los pacientes que padecen trastornos del crecimiento, donde puede verse afectada por varios factores incluido el género, la nutrición, trastornos metabólicos, genéticos, sociales y por enfermedades agudas o crónicas, incluida la disfunción endocrina³. Se utiliza para confirmar el diagnóstico de variantes normales de crecimiento, como la talla baja familiar con maduración normal del esqueleto; se usa en niños con retraso constitucional del crecimiento, pequeños para la edad gestacional, déficit de hormona de crecimiento (GH), síndrome de Turner, hipotiroidismo, malnutrición, insuficiencia renal crónica y otras enfermedades crónicas, que cursan con EO retrasada^{1,4}.

Por el contrario, en condiciones de hiperandrogenismo, como la hiperplasia suprarrenal

congénita, así como en la pubertad precoz (PP), niños con talla alta, adrenarquia precoz, sobrepeso-obesidad y algunos síndromes genéticos, la EO está adelantada⁴.

La EO es de gran utilidad para el diagnóstico diferencial de PP con pubarquia y telarquia precoz. Además, es esencial para el seguimiento de la respuesta de la maduración esquelética al tratamiento con análogos de GnRH, de GH y para la predicción de la talla adulta⁵⁻⁷. La EO es un indicador biológico de madurez que está disponible desde el nacimiento hasta la edad adulta⁸.

No existe un método universalmente aceptado para la evaluación manual de la EO, y se observa variabilidad entre las personas que realizan las evaluaciones. El personal de atención médica que realiza la calificación puede diferir en capacitación, experiencia y motivación, y se puede introducir un sesgo si el calificador conoce la EC y los antecedentes clínicos del paciente. La variabilidad puede ocurrir debido a las diferencias étnicas, el uso de datos de referencia antiguos o inapropiados y la falta de validación de los métodos^{8,9}.

Los atlas de Greulich-Pyle (1959) y de Fundacredesa son los más utilizados en nuestro medio⁹⁻¹¹. El método de Greulich-Pyle tiene una precisión y reproducibilidad aceptable para

el diagnóstico y seguimiento de pacientes con trastornos del crecimiento; la desviación estándar de la EO utilizando este atlas se estima en 15 meses^{12,13}. El Atlas de Maduración Ósea Fundacredesa evalúa el comportamiento de la maduración ósea del venezolano; existen diferencias significativas con los patrones de referencia internacional, especialmente en los huesos largos, las cuales responden a la influencia hormonal y reflejan la maduración adelantada de los venezolanos. Por el contrario, se encontró retardo en la maduración de los huesos del carpo, lo cual parece ser una característica particular de nuestra población¹⁴. Se usa radiografía de la mano izquierda porque la mayoría de las personas son diestras y es más probable que la mano derecha sufra más lesiones que la mano izquierda^{15,16}.

Eitel y Eugster reportaron que los médicos radiólogos interpretaron la EO de manera diferente a los endocrinólogos pediátricos en la mayoría de las imágenes, con una discrepancia en el 68% de las imágenes. En los pacientes remitidos por pubertad precoz, los radiólogos reportaron las edades óseas de mayor edad que los endocrinólogos pediátricos, tal vez debido al sesgo del motivo de la derivación; respaldan las lecturas de EO realizadas por parte de los endocrinólogos pediatras⁷.

Kaplowitz y col refieren que los endocrinólogos y radiólogos pediátricos mostraron consistencias casi idénticas en la lectura de la edad ósea. El atlas de Greulich-Pyle funcionó de manera similar al atlas de Gilsanz-Ratib⁹.

Con base en lo anterior, el objetivo de este trabajo fue determinar la concordancia y las diferencias en la interpretación de las lecturas de EO realizadas por médicos endocrinólogos y médicos radiólogos, con el atlas de Greulich-Pyle en comparación con el atlas de Fundacredesa, en niños y adolescentes del Servicio de Endocrinología del IAHULA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos: Se realizó un estudio observacional,

analítico de corte transversal. Se incluyeron 111 niños y adolescentes del Servicio de Endocrinología, IAHULA, en el periodo 2020-2022, con patologías que afectan la maduración esquelética, como talla baja, pubertad retrasada, pubertad precoz, sobrepeso, obesidad, telarquia y pubarquia precoz. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de los archivos del hospital.

Procedimiento: Se obtuvo información sobre edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), diagnóstico, edad ósea determinada por el Endocrinólogo y por el Radiólogo, edad ósea determinada por el Atlas de Greulich y Pyle y por Fundacredesa. Esta información se incluyó en una ficha de recolección de datos elaborada para este fin. Se utilizaron los reportes de EO dados por parte de dos médicos endocrinólogos del Servicio de Endocrinología del IAHULA, y por 4 médicos radiólogos provenientes de instituciones públicas o privadas, dependiendo del caso. La lectura de la edad ósea se catalogó como adecuada si ésta oscila ± 1 año con respecto a la edad cronológica, retrasada si la edad ósea tiene más de 1 año de retraso y adelantada si tiene más de 1 año de adelanto¹².

El estado nutricional se determinó mediante la estratificación del IMC, según el percentil correspondiente, utilizando las curvas de Fundacredesa por edad y sexo; se consideró bajo peso a niños con IMC por debajo del percentil 10, normopeso entre el percentil 10 y 90, sobrepeso mayor del percentil 90 al 97 y obesidad sobre el percentil 97. Así mismo, en cuanto a la estatura, se catalogó como talla baja con un percentil inferior a 3, talla normal baja entre 3 y <10 , talla normal entre 10 y 90, talla normal alta de >90 a 97 y talla alta un percentil mayor a 97.

El desarrollo puberal se evaluó según los estadios de Tanner. Se denominó pubertad precoz a la aparición de caracteres sexuales secundarios antes de los 8 años en niñas y de los 9 en niños; pubertad adelantada, al inicio de desarrollo puberal entre los 8-9 años en niñas y 9-10 años en niños¹⁷; pubertad retrasada en las niñas si no presentan desarrollo mamario u otra característica sexual secundaria a los 13 años, y en los varones

si no muestran un volumen testicular de 4 ml a los 14 años¹⁸.

Análisis estadístico: Los resultados se presentan en tablas y gráficos. Las variables continuas se muestran en promedio y desviación estándar y las variables categóricas en número absoluto y porcentaje. Para establecer las diferencias entre las medias de las variables continuas se aplicó la prueba t de Student para muestras relacionadas, ya que estas variables presentaron una distribución normal. Para establecer la asociación entre las variables categóricas se aplicó el chi cuadrado. Se determinó la concordancia entre las lecturas de edad ósea por Endocrinólogos y Radiólogos, y del atlas de Greulich-Pyle en comparación con Fundacredesa, con el índice kappa (k), considerando una concordancia pobre si el valor k es menor a 0,20; débil de 0,21-0,40; moderada de 0,41-0,60; buena si el valor obtenido es de 0,61-0,80 y muy buena si va de 0,80 a 1. Se estableció un valor p <0,05 como significativo. Los datos se procesaron con el programa Statistical Package for The Social Sciences, Versión 23.0 (S.P.S.S.).

RESULTADOS

El estudio incluyó 111 niños y adolescentes, el 51,4% de sexo masculino y el 48,6% de femenino; el 50,5% eran niños de 1 a 9 años y 49,5% adolescentes de 10 a 18 años, con una media de edad de $9,29 \pm 3,35$ años. La mayoría se encontraba en normopeso (67,6%) seguido de bajo peso y sobrepeso, 14,4% y 11,7% respectivamente, y solo 7 casos de obesidad, representando un 6,3% (Tabla I).

En la figura 1 se representan los diagnósticos del grupo de estudio, que fueron talla normal (36%), talla baja y normal-baja (18,9%), pubertad precoz, talla alta y normal-alta, déficit ponderal, cada uno con 8,1%, pubertad precoz central (7,2%), pubertad temprana (6,3%), sobrepeso-obesidad (4,5%) y telarquia precoz (2,7%). Se evidencia un porcentaje considerable de niños y adolescentes sin patologías, sin embargo, el 64,3% tiene algún tipo de alteración pondoestatural. Se debe aclarar que, si alguno de los participantes presentaba más de una patología, solo se tomó en cuenta con una de ellas.

Tabla I. Características clínicas de los niños y adolescentes incluidos.

Variables	n=111
Sexo	
Masculino	57 (51,4)
Femenino	54 (48,6)
Edad (años)	$9,29 \pm 3,35$
Grupos de edad	
Niños (1 a 9 años)	56 (50,5)
Adolescentes (10 a 18 años)	55 (49,5)
Peso (kg)	$30,47 \pm 12,68$
Talla (cm)	$130,57 \pm 18,58$
IMC (kg/m²)	$17,16 \pm 3,31$
Estado nutricional	
Bajo peso	16 (14,4)
Normo peso	75 (67,6)
Sobrepeso	13 (11,7)
Obesidad	7 (6,3)

Datos de variables categóricas en n (%) y variables continuas en X \pm DE.

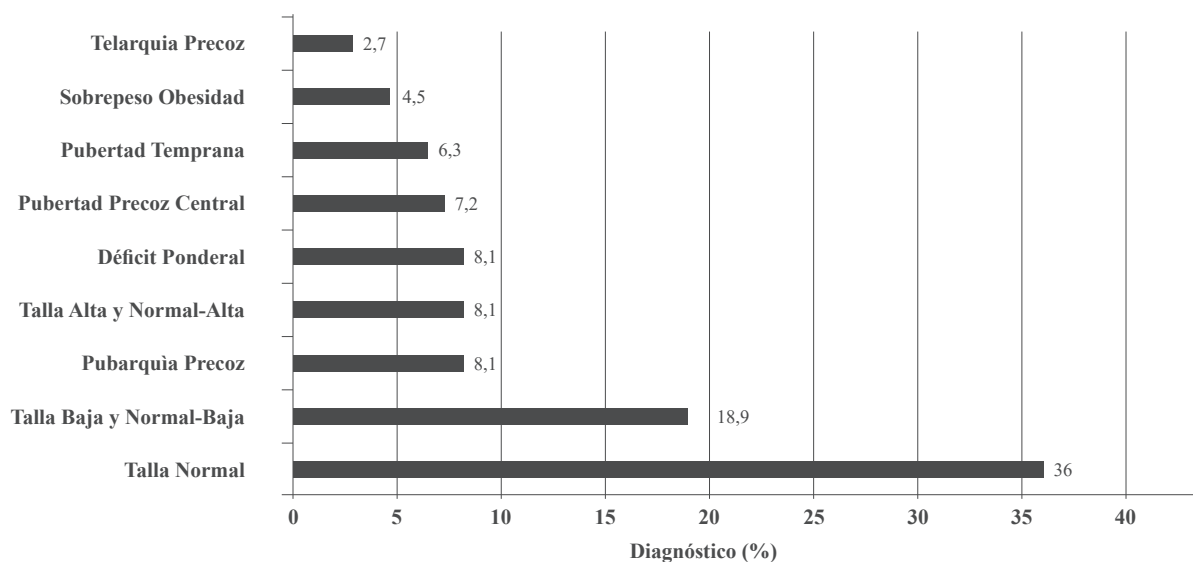


Fig. 1. Diagnósticos de los niños y adolescentes incluidos. Porcentajes.

En la Tabla II se muestran los valores de edad ósea determinados por el médico endocrinólogo y el médico radiólogo en los niños y adolescentes según sexo y grupos de edad, usando el mismo método, sea Greulich-Pyle o Fundacredesa, o el promedio de la edad ósea si la lectura fue realizada con los dos métodos. Los datos recopilados demuestran que las medias de las edades óseas no fueron diferentes estadísticamente entre los especialistas, tanto en el total de los pacientes como clasificados según sexo y grupos de edad. La diferencia de la lectura en los 111 pacientes fue de $0,09 \pm 1,21$ años.

Al clasificar los reportes de la edad ósea de ambos especialistas en retrasada, adecuada o adelantada, con respecto a la edad cronológica, se observa que la concordancia es moderada-buena (κ : 0,605), sin embargo, es de hacer notar que el endocrinólogo reporta con menor frecuencia la edad ósea adecuada (40,5 vs 55,9%), y con mayor frecuencia edad ósea retrasada (33,3 vs 27,9%) y adelantada (26,1 vs 16,2%), en comparación con el radiólogo (Ver Figura 2). Hubo 34 pacientes, esto es un 30,6%, que fueron clasificados de manera diferente entre el médico endocrinólogo y el radiólogo.

Tabla II. Valores de edad ósea determinados por el médico endocrinólogo y el médico radiólogo en los niños y adolescentes según sexo y grupos de edad.

Variables	EO Endocrinólogo	EO Radiólogo	Valor p
Sexo			
Masculino	$9,45 \pm 3,78$	$9,47 \pm 3,91$	0,902
Femenino	$8,82 \pm 2,66$	$8,61 \pm 2,46$	0,268
Grupos de edad			
Niños	$7,04 \pm 2,69$	$6,82 \pm 2,44$	0,215
Adolescentes	$11,29 \pm 2,31$	$11,32 \pm 2,40$	0,812
Total (n=111)	$9,14 \pm 3,29$	$9,05 \pm 3,30$	0,409

Datos en $X \pm DE$

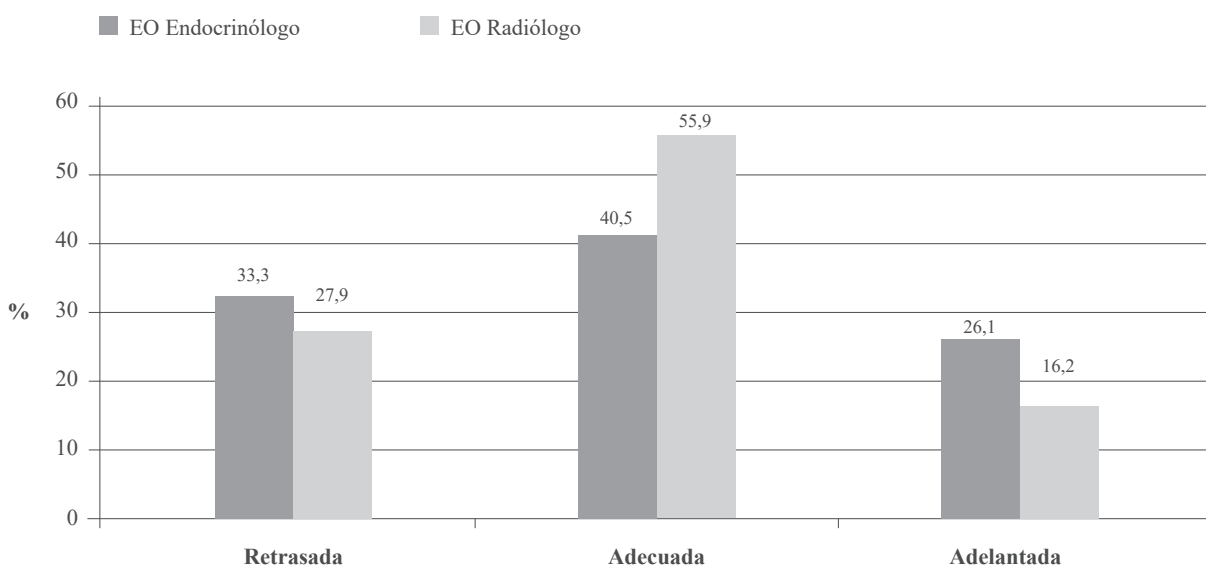


Fig. 2. Distribución de los niños y adolescentes según la edad ósea (retrasada, adecuada o adelantada) determinada por el médico endocrinólogo y el médico radiólogo. Kappa: 0,605 (Concordancia moderada-buena). Diferencia: 30,6%.

En la distribución de los niños y adolescentes según los diferentes grupos de diagnóstico y la edad ósea determinada por el endocrinólogo y el radiólogo, clasificada en retrasada, adecuada o adelantada se presenta en la Tabla III. Con respecto a los diagnósticos relacionados con la talla, se observa que en la valoración por el endocrinólogo, hubo una asociación significativa en los casos de talla baja y normal baja, con una edad ósea retrasada (57,1%; $p=0,0001$), y en los casos de talla alta y normal alta, con una edad ósea adelantada (100%; $p=0,0001$); en los casos de talla normal, el 42,5% presentaron edad ósea retrasada y el 40% adecuada, sin una asociación significativa. En la valoración por el radiólogo, también hubo una mayoría de casos con talla alta y normal alta que tuvieron una edad ósea adelantada (66,7%; $p=0,0001$), mientras que no hubo asociación significativa en los pacientes con talla baja y normal-baja.

Según el diagnóstico de la alteración puberal, en la valoración por el endocrinólogo se observa una asociación significativa del diagnóstico de pubertad precoz central con una mayor frecuencia

de edad ósea adelantada (62,5%; $p=0,0001$) y de la pubarquia precoz con edad ósea adecuada (66,7%; $p=0,0001$); en los pacientes con pubertad temprana hubo una mayoría con edad ósea adelantada (57,1%), y todos aquellos con telarquia precoz tuvieron edad ósea adecuada, sin embargo no fue significativo, probablemente por el escaso número de pacientes. Fue diferente la valoración por el radiólogo donde hubo una asociación significativa de los casos de pubertad temprana (71,4%) y de pubarquia precoz (88%) con una edad ósea adecuada ($p=0,0001$); en la pubertad precoz central, también hubo mayoría con edad ósea adecuada (87,5%), aunque no fue significativa (Tabla III).

En los casos de alteración del estado nutricional, se observa que la valoración por ambos especialistas fue similar, hubo una asociación significativa del déficit ponderal con una edad ósea retrasada, 77,8% de los casos para el endocrinólogo y 66,7% para el radiólogo ($p=0,0001$); con respecto al sobrepeso-obesidad, ambos mostraron una mayoría no significativa de edad ósea adecuada (80% y 60%; Tabla III).

Tabla III. Distribución de los niños y adolescentes según diagnóstico de su talla y edad ósea determinada por médico endocrinólogo y radiólogo clasificada en retrasada, adecuada o adelantada.

Variables	EO Retrasada	EO Adecuada	EO Adelantada
Médico Endocrinólogo			
Talla Baja y Normal-Baja (n=21)	12 (57,1)	7 (33,3)	2 (9,5)*
Talla Normal (n=40)	17 (42,5)	16 (40,0)	7 (17,5)
Talla Alta y Normal-Alta (n=9)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (100,0) *
Pubertad Precoz Central (n=8)	00 (0,0)	3 (37,5)	5 (62,5)*
Pubertad Temprana (n=7)	1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,1)
Pubarquia Precoz (n=9)	0 (0,0)	6 (66,7)	3 (33,3)*
Telarquia Precoz ((n=3)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Sobrepeso-Obesidad (n=5)	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Déficit Ponderal (n=9)	7 (77,8)	2 (22,2)	0 (0,0)*
Médico Radiólogo			
Talla Baja y Normal-Baja (n=21)	10 (47,6)	10 (47,6)	1 (4,8)
Talla Normal (n=40)	12 (30,0)	23 (57,5)	5 (12,5)
Talla Alta y Normal-Alta (n=9)	0 (0,0)	3 (33,3)	6 (66,7)*
Pubertad Precoz Central (n=8)	1 (12,5)	7 (87,5)	0 (0,0)
Pubertad Temprana (n=7)	0 (0,0)	5 (71,4)	2 (28,6)*
Pubarquia Precoz (n=9)	0 (0,0)	8 (88,0)	1 (11,1)*
Telarquia Precoz ((n=3)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Sobrepeso-Obesidad (n=5)	1 (20,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
Déficit Ponderal (n=9)	6 (66,7)	3 (33,3)	0 (0,0)*

Datos en n (%). *p=0,0001

Para comparar los atlas de Greulich-Pyle y de Fundacredesa, se analizaron las edades óseas reportadas únicamente por parte de los endocrinólogos, ya que este grupo cuenta con reportes para los dos métodos, mientras que los radiólogos únicamente utilizaban uno de los dos (Tabla IV). Los valores de las medias de edad ósea en el total de los pacientes, y también clasificados

según el sexo y la edad, fueron significativamente menores con el método de Greulich-Pyle, siendo para el grupo total de $8,88 \pm 3,37$ años frente a $9,48 \pm 3,21$ años usando el atlas de Fundacredesa, una diferencia de $0,6 \pm 0,5$ años y un valor de $p=0,0001$. Por lo tanto, si existen diferencias significativas entre los atlas.

Tabla IV. Valores de edad ósea determinados por los atlas de Greulich-Pyle y de Fundacredesa en los niños y adolescentes según sexo y grupos de edad.

Variables	EO Greulich-Pyle	EO Fundacredesa	Valor p
Sexo			
Masculino	$9,19 \pm 3,88$	$9,85 \pm 3,70$	0,0001
Femenino	$8,61 \pm 2,72$	$9,15 \pm 2,58$	0,0001
Grupos de edad			
Niños	$6,73 \pm 2,75$	$7,40 \pm 2,70$	0,0001
Adolescentes	$11,02 \pm 2,45$	$11,55 \pm 2,18$	0,0001
Total (n=111)	$8,88 \pm 3,37$	$9,48 \pm 3,21$	0,0001

Datos en $X \pm DE$

Al clasificar los reportes de la edad ósea en retrasada, adecuada o adelantada, con respecto a la edad cronológica, determinados por el atlas de Greulich-Pyle y de Fundacredesa (Figura 3), se observa que, aunque la concordancia es buena (kappa: 0,668), con el atlas de Fundacredesa se obtiene con mayor frecuencia una edad ósea

adecuada (47 vs 40%) y adelantada (30 vs 22,7%) mientras que con el atlas de Greulich-Pyle se observa con mayor porcentaje una edad ósea retrasada (37,3 vs 22,7%). Hubo 31 pacientes, un 28%, que fueron clasificados de manera diferente entre los atlas de Greulich-Pyle y Fundacredesa.

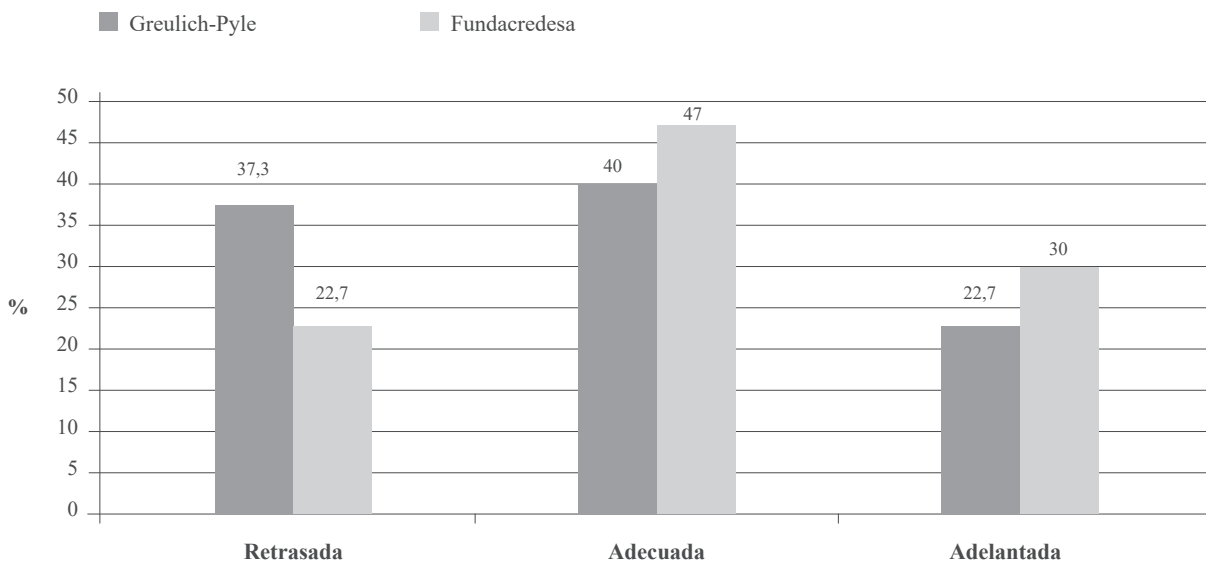


Fig. 3. Distribución de los niños y adolescentes según la edad ósea (retrasada, adecuada o adelantada) determinada por el método de Greulich-Pyle y Fundacredesa en médicos endocrinólogos. Kappa: 0,668 (Concordancia buena). Diferencia: 28%.

En la distribución de los niños y adolescentes según los diferentes grupos de diagnóstico y la edad ósea determinada por los atlas de Greulich-Pyle y Fundacredesa clasificada en retrasada, adecuada o adelantada (Tabla V), se observa que la evaluación mediante Greulich-Pyle reportó una asociación significativa de edad ósea retrasada con talla baja y normal baja (66,7%; $p=0,0001$), y en los casos de talla alta y normal alta se puede apreciar que hubo mayor porcentaje de evaluaciones con edad ósea adelantada (77,8%; $p=0,0001$). En las valoraciones mediante el atlas de Fundacredesa, se observa que hubo asociación de la talla alta y normal alta con la edad ósea adelantada (100%; $p=0,0001$).

En las alteraciones puberales, se observa que al usar el atlas de Greulich-Pyle, hubo una asociación significativa de pubertad precoz central y de pubertad temprana con edad ósea adelantada

(62,5% y 71,4%, respectivamente; $p=0,001$). En los reportes mediante el atlas de Fundacredesa, hubo un gran porcentaje de edades óseas adelantadas para pubertad precoz central (62,5%; $p=0,0001$) y pubertad temprana (66,7%), sin embargo, ésta última no tuvo un nivel de asociación significativo (Tabla V).

En la distribución de los niños y adolescentes según alteración del estado nutricional, al utilizar Greulich-Pyle, hubo, en cuanto al déficit ponderal un reporte con edades óseas retrasadas en su gran mayoría (88,9%), teniendo una asociación significativa ($p=0,0001$); el sobrepeso-obesidad no mostró asociación significativa. Al utilizar Fundacredesa se observa que el sobrepeso-obesidad reportó un 80% con edad ósea adecuada, y el déficit ponderal una edad ósea retrasada en el 44,4% y adecuada en el 55,6%, sin asociación significativa (Tabla V).

Tabla V. Distribución de los niños y adolescentes según diagnóstico de su talla y edad ósea determinada por los métodos de Greulich-Pyle y Fundacredesa clasificada en retrasada, adecuada o adelantada.

Variables	EO Retrasada	EO Adecuada	EO Adelantada
EO Greulich-Pyle			
Talla Baja y Normal-Baja (n=21)	14 (66,7)	6 (28,6)	1 (4,8)*
Talla Normal (n=40)	19 (47,5)	16 (40,0)	5 (12,5)
Talla Alta y Normal-Alta (n=9)	0 (0,0)	2 (22,2)	7 (77,8)*
Pubertad Precoz Central (n=8)	0 (0,0)	3 (37,5)	5 (62,5)*
Pubertad Temprana (n=7)	0 (0,0)	2 (28,6)	5 (71,4)*
Pubarquia Precoz (n=9)	0 (0,0)	7 (77,8)	2 (22,2)
Telarquia Precoz ((n=3)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Sobrepeso-Obesidad (n=5)	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Déficit Ponderal (n=9)	8 (88,9)	1 (11,1)	0 (0,0) *
EO Fundacredesa			
Talla Baja y Normal-Baja (n=21)	8 (38,1)	11 (52,4)	2 (9,5)
Talla Normal (n=40)	13 (32,5)	19 (47,5)	8 (20,0)
Talla Alta y Normal-Alta (n=9)	0 (0,0)	0 (0,0)	9 (100,0)*
Pubertad Precoz Central (n=8)	0 (0,0)	3 (37,5)	5 (62,5)*
Pubertad Temprana (n=7)	0 (0,0)	2 (33,3)	4 (66,7)
Pubarquia Precoz (n=9)	0 (0,0)	5 (55,6)	4 (44,4)
Telarquia Precoz ((n=3)	0 (0,0)	3 (100,0)	0 (0,0)
Sobrepeso-Obesidad (n=5)	0 (0,0)	4 (80,0)	1 (20,0)
Déficit Ponderal (n=9)	4 (44,4)	5 (55,6)	0 (0,0)

Datos en n (%). *p=0,0001

DISCUSIÓN

Se determinaron la concordancia y las diferencias en la interpretación de las lecturas de edad ósea realizadas por médicos endocrinólogos y médicos radiólogos, con el atlas de Greulich y Pyle en comparación con el atlas de Fundacredesa, en niños y adolescentes del Servicio de Endocrinología del IAHULA. Se demostró que la interpretación de las lecturas de edad ósea entre endocrinólogos y radiólogos tienen una concordancia moderada-buena, sin embargo, al clasificar la EO en retrasada, adecuada o adelantada con respecto a la edad cronológica, hubo una interpretación diferente de las lecturas en un porcentaje alto, el 30,6% de los pacientes. Al respecto, Kaplowitz y col⁹, al comparar las lecturas de edad ósea por endocrinólogos pediátricos y radiólogos pediátricos utilizando dos atlas de edad ósea, Greulich-Pyle y Gilsanz-Ratib, concluyeron que ambos grupos tuvieron una concordancia buena y solo un 10 al 15% de las lecturas difería de la media en más de 1 año,

y alrededor del 2% diferían en más de dos años, mucho menor del 30,6% de nuestros resultados.

Por otra parte, para Eitel y Eugster⁷, los radiólogos interpretaron las edades óseas de manera diferente a los endocrinólogos pediátricos en el 68% de las imágenes estudiadas, más del doble de nuestro hallazgo (30,6%); refieren que la discrepancia osciló entre -1,5 y 3,5 años, con una media de 4±12 meses; de estas imágenes evaluadas, el 6% tenía más de 2 años de discrepancia, el 38% tenía entre 1 y 2 años y el 56% menos de 1 año de discrepancia; observaron además que en el sexo femenino la discrepancia fue mayor que en el sexo masculino. Es por ello que Prokop-Piotrkowska y col¹⁰ resaltan que la edad ósea es una importante herramienta utilizada en la evaluación clínica de los pacientes, y debe ser determinada correctamente, principalmente en aquellos que padecen trastornos del crecimiento y la pubertad; muchos parámetros se correlacionan mejor con la edad ósea que con la edad cronológica. Cabe mencionar que no se encontraron

otros estudios similares que comparen las diferencias o similitudes en la apreciación de edad ósea por parte de endocrinólogos y radiólogos, en contraste, si se pudo apreciar que existen más estudios basados en la comparación de métodos manuales y tradicionales de evaluación de edad ósea con respecto a métodos automatizados.

Al determinar la asociación entre las lecturas de edad ósea de pacientes con las diferentes patologías endocrinas, se obtuvo que los diagnósticos de Talla Baja y Normal-Baja, Pubertad Precoz Central y Déficit Ponderal son los que más varían y presentan la mayor proporción de las estimaciones en edades óseas retrasadas y adelantadas; en la valoración por el endocrinólogo, hubo una asociación significativa en los casos de talla baja y normal baja, con una edad ósea retrasada (57,1%), y en los casos de talla alta y normal alta, con una edad ósea adelantada ($p=0,0001$), que es lo esperado; por parte del radiólogo, la mayoría de casos con talla alta y normal alta tuvieron una edad ósea adelantada (66,7%; $p=0,0001$). En cuanto al estado puberal, el endocrinólogo asocia la pubertad precoz central con una edad ósea adelantada (62,5%), la pubarquia precoz con edad ósea adecuada (66,7%), en pacientes con pubertad temprana su edad ósea fue adelantada (57,1%) aunque no fue significativo. La valoración por el radiólogo fue diferente, donde la pubertad temprana (71,4%) y pubarquia precoz (88%) se asoció a una edad ósea adecuada ($p=0,0001$), y en la pubertad precoz central, también a una edad ósea adecuada (87,5%), aunque no fue significativa. Para los casos de alteración del estado nutricional, la valoración por ambos especialistas fue similar, hubo una asociación significativa del déficit ponderal con una edad ósea retrasada, 77,8% de los casos para el endocrinólogo y 66,7% para el radiólogo.

En ese mismo sentido, para Eitel y Eugster⁷, los pacientes remitidos por pubertad precoz tenían más probabilidades de tener interpretaciones discrepantes que los remitidos por baja estatura, con 8,4 meses frente a 0,8 meses respectivamente; el 34% de los niños remitidos por talla

baja fueron leídos con una edad ósea mayor, en comparación con el 56% que fueron leídos como mayores en los niños remitidos por pubertad precoz; curiosamente, los radiólogos interpretaron las edades óseas como mayores, en comparación con los endocrino-pediatras, probablemente debido al sesgo de la indicación del estudio, y que se ha comprobado que el conocimiento previo de la edad cronológica influye considerablemente en la interpretación de las lecturas, utilizando el método de Greulich-Pyle.

Parte de estas variabilidades muy probablemente pueden obedecer a que en nuestro estudio se tomaron en cuenta lecturas brindadas únicamente por dos médicos endocrinólogos, en comparación con los reportes dados por parte de 4 radiólogos que provenían de varias instituciones; esto, sumado al hecho de que el análisis clínico de los médicos endocrinólogos, tratantes directos, pudo haber sido mucho más exhaustivo con respecto a los radiólogos, en el contexto de cada una de las patologías que se presumía como diagnóstico, determinando una limitante en nuestro estudio.

Al comparar los resultados de edad ósea entre los atlas, se obtuvo que el atlas de Fundacredesa tiene tendencia a sobreestimar las edades óseas de los pacientes en comparación al atlas de Greulich-Pyle; se encontraron valores de EO significativamente mayores con el atlas de Fundacredesa tanto en mujeres como en varones, y se cumple también tanto en niños como en adolescentes, así como en todas las patologías estudiadas. Al usar un método u otro si hay diferencia significativa entre las asignaciones de la edad ósea. El nivel de concordancia entre estos dos métodos es bueno, sin embargo hubo un 28% de imágenes con interpretación diferente entre los métodos.

En un estudio donde analizaron 1493 casos, los niveles de correlación entre las lecturas de edad ósea dadas por radiólogos pediatras mediante Greulich-Pyle, y la edad ósea automatizada Bone Xpert, variaron en 0,91 y 0,93, con una diferencia promedio entre los dos métodos de 0,19 años;

concluyen que el método de Greulich-Pyle guarda una baja variabilidad y alta concordancia con respecto al análisis automatizado computacional Bone Xpert¹⁵.

Uno de los factores a considerar en este estudio es que el atlas de Greulich-Pyle fue realizado con radiografías de mano izquierda de niños estadounidenses de clase media de ambos sexos de 0 a 18 años, estos niños reclutados estaban por encima del promedio tanto económico como educativo, libres de problemas físicos, mentales, nutricionales y de factores ambientales perjudiciales para el crecimiento¹⁵; en tanto que el método de Fundacredesa, tuvo una muestra con niños comprendidos entre 0 y 19,9 años procedentes de la investigación Proyecto Venezuela y del estudio longitudinal del Área Metropolitana de Caracas, y que pertenecían a estratos socioeconómicos altos¹⁴. Este hecho explicaría la diferencia entre estos métodos y la variabilidad al reportar la edad ósea, considerando que en Venezuela existe una población con tendencia a una maduración más temprana, y, por lo tanto, las edades óseas se predisponen a estar adelantadas.

Mediante Greulich-Pyle se reportó una asociación significativa de edad ósea retrasada con talla baja y normal baja (66,7%; $p=0.0001$), y en los casos de talla alta y normal alta hubo mayor porcentaje de evaluaciones con edad ósea adelantada (77,8%; $p=0.0001$). Según el estado puberal, hubo asociación significativa de pubertad temprana y pubertad precoz central con edad ósea adelantada; en cuanto al déficit ponderal las edades óseas se reportaron como retrasadas en su gran mayoría (88,9%), teniendo una asociación significativa. Por otro lado, en las valoraciones mediante el método Fundacredesa, la edad ósea adelantada tiene asociación significativa con talla alta y normal alta (100%; $p=0,0001$) y con pubertad precoz central (62,5%). No se encontró en la literatura revisada algún estudio para comparar estos resultados.

De acuerdo con el objetivo y los resultados obtenidos, se puede concluir que no hubo di-

ferencia en los valores de EO reportadas entre los endocrinólogos y radiólogos, con una concordancia moderada-buena, sin embargo, el 30,6% de los sujetos se clasificaron de manera diferente. Los valores de EO reportadas por el atlas de Fundacredesa fueron significativamente mayores, y, aunque la concordancia en comparación con Greulich-Pyle fue buena, el 28% de los pacientes fueron clasificados de manera diferente. La asociación de las patologías con las edades óseas fue más acertada en los médicos endocrinólogos, ya que se aproximaron más a lo esperado para las diferentes enfermedades descritas. Se recomienda que los reportes de EO sean dados por personal con adecuada experiencia ya que es una prueba donde interviene mucho la subjetividad. Se debe hacer un resumen clínico de la patología del paciente al médico radiólogo, para que éste tenga otras herramientas al momento de realizar la lectura de edad ósea.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Umer M, Eshawi A, Alnowaiser K, Mohamed A, Alrashidi H, Ashraf I. Skeletal age evaluation using hand X-rays to determine growth problems. *PeerJ Comput Sci* 2023;9:1512. Doi: 10.7717/peerj-cs.1512.
2. Cavallo F, Mohn A, Chiarelli F, Giannini C. Evaluation of bone age in children: a mini-review. *Front Pediatr* 2021;9:580314. Doi:10.3389/fped.2021.580314.
3. Satoh M. Bone age: assessment methods and clinical applications. *Clin Pediatr Endocrinol* 2015;4:143-152. Doi: 10.1297/cpe.24.143.
4. Navarro MM, Tejedor BM, López Siguero JP. El uso de la edad ósea en la práctica clínica. *An Pediatr Contin* 2014;6:275-83. Doi:10.1016/S1696-2818(14)70204-5.
5. Wenyong W, Xiaoyun Z, Yun C, Xiao Hong Y, Ying Z, Ruimin C. Development and validation of a model for predicting the adult height of girls with idiopathic central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 2023;182:1627-1635. Doi: 10.1007/s00431-023-04842-3.
6. Alshamrani K, Offiah AC. Applicability of two commonly used bone age assessment methods to twenty-first century UK children. *Eur Radiol* 2020;1:504-513. Doi: 10.1007/s00330-019-06300-x.
7. Eitel KB, Eugster EA. Differences in bone age readings between pediatric endocrinologists and radiologists. *Endocr Pract* 2020;3:328-331. Doi: 10.4158/EP-2019-0438.

8. Labarta JI, Ranke MB, Maghnie M, Martin D, Guazzarotti L, Pfäffle R, Koledova E, Wit JM. Important tools for use by pediatric endocrinologists in the assessment of short stature. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2021;13:124-135. Doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0206.
9. Kaplowitz P, Srinivasan S, He J, McCarter R, Hayeri MR, Sze R. Comparison of bone age readings by pediatric endocrinologists and pediatric radiologists using two bone age atlases. *Pediatr Radiol* 2011;41:690-693. Doi: 10.1007/s00247-010-1915-0.
10. Prokop-Piotrkowska M, Marszałek-Dziuba K, Moszczyńska E, Szalecki M, Jurkiewicz E. Traditional and new methods of bone age assessment-an overview. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2021;13:251-262. Doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0091.
11. Shah N, Khadilkar V, Lohiya N, Prasad HK, Patil P, Gondhalekar K, Khadilkar A. Comparison of bone age assessments by Grulich-Pyle, Gilsanz-Ratib, and Tanner Whitehouse methods in healthy Indian children. *Indian J Endocrinol Metab* 2021; 25:240-246. Doi: 10.4103/ijem.IJEM_826_20.
12. Boitsios G, De Leucio A, Preziosi M, Seidel L, Aparisi Gómez MP, Simoni P. Are automated and visual Greulich and Pyle-based methods applicable to Caucasian European children with a Moroccan ethnic origin when assessing bone age? *Cureus* 2021;13:13478. Doi: 10.7759/cureus.13478.
13. Dahlberg PS, Mosdøl A, Ding Y, Bleka Ø, Rolseth V, Straumann GH, Skjerven-Martinsen M, Møller GJ, Vist GE. A systematic review of the agreement between chronological age and skeletal age based on the Greulich and Pyle atlas. *Eur Radiol* 2019; 29:2936-2948. Doi: 10.1007/s00330-018-5718-2.
14. Espinoza II, Macias C, Castañeda M, Moira, Méndez H. Atlas de maduración ósea del venezolano. *An Venez Nutr* 2003;16:23-30.
15. Pose Lepe G, Villacrés F, Silva Fuente-Alba C, Guiloff S. Correlación en la determinación de la edad ósea radiológica mediante el método de Greulich y Pyle versus la evaluación automatizada utilizando el software BoneXpert. *Rev Chil Pediatr* 2018;89:606-611. Doi: 10.4067/S0370-41062018005000705.
16. Subramanian S, Viswanathan VK. Bone Age. StatPearls [Internet] 2024. Accesado en enero 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537051/>.
17. Martínez-Aedo MJ, Godoy E. Pubertad precoz y variantes de la normalidad. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019;1:239-252.
18. Cañete Estrada R, Gil Campos M, Cañete Vázquez MD. Pubertad retrasada. Hipogonadismos. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2019;1:253-266.

SÍNDROME DE CUSHING ACTH ECTÓPICO: DESAFÍOS DEL DIAGNÓSTICO.

Danny José Semeco Espinoza¹, Andrea Eugenia Fargier², Maryury Beatriz Vínces Majojo¹, Yusmary El Kantar Bustamante¹.

¹Servicio de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. ²Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(3): 177-184

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de Síndrome de Cushing ectópico.

Caso Clínico: Mujer de 45 años, quien es valorada por presentar cambios conductuales con tendencia a la agresividad, progresivamente se asocia hiperpigmentación corporal marcada a nivel facial y en zonas de pliegues de manos y pies, acné facial y región anterior del cuello, hipertrichosis en región facial, edema en miembros inferiores y estrías violáceas en hemiabdomen inferior. Examen físico: talla: 1,68 m, peso: 65 kg, IMC: 23 kg/m², presión arterial: 110/60 mmHg, hiperpigmentación generalizada con predominio en cara y pliegues de manos y pies, hipertrichosis en cara con predominio en bozo y mentón, estrías violáceas en hemiabdomen inferior y edema en miembros inferiores. Paraclínicos: hipokalemia, aumento de los valores de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y cortisol am, no hubo supresión de las concentraciones de cortisol sérico con las pruebas de dexametasona. RMN cerebral normal. Tomografía toracoabdominal reporta masa en mediastino anterior, nódulo pulmonar derecho e hiperplasia de glándulas suprarrenales. Se indica ketoconazol. Se realiza resección de tumor mediastinal que resulta en carcinoma neuroendocrino productor de ACTH de origen pulmonar metastásico a mediastino.

Conclusión: El diagnóstico de secreción ectópica de ACTH es problemático en el contexto de un paciente con síndrome de Cushing dependiente de ACTH; el buen juicio clínico y apoyo de laboratorio e imagenológico son esenciales, sin embargo, no es raro que las características bioquímicas y clínicas se superpongan marcadamente con la enfermedad de Cushing.

Palabras clave: Síndrome de Cushing ectópico; hormona adrenocorticotrópica (ACTH); cortisol.

ECTOPIC ACTH CUSHING SYNDROME: DIAGNOSTIC CHALLENGES.

ABSTRACT

Objective: To present a case of ectopic Cushing's syndrome.

Case Report: A 45-year-old woman, was evaluated for presenting behavioral changes with a tendency towards aggressiveness, who progressively developed marked body hyperpigmentation on the face and in areas of the folds of the hands and feet, acne on the face and anterior region of the neck, hypertrichosis in the facial region, edema in the lower limbs, and violaceous striae in the lower abdomen. Physical examination: height: 1.68 m, weight: 65 kg, BMI: 23 kg/m², blood pressure: 110/60 mm Hg, generalized hyperpigmentation predominantly on the face and folds of the hands and feet, hypertrichosis on the face predominantly on the upper lip and chin, purplish striae in the lower abdomen and edema in the lower limbs. Paraclinical: hypokalemia, increased

Artículo recibido en: mayo 2024. Aceptado para publicación en: agosto 2024.

Dirigir correspondencia a: Danny José Semeco Espinoza. Email: semecoedj@gmail.com

values of Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) and am Cortisol; there was no suppression of serum cortisol concentrations with dexamethasone tests. Normal brain MRI. Thoracoabdominal tomography reports a mass in the anterior mediastinum, right pulmonary nodule and hyperplasia of the adrenal glands. Ketoconazole was indicated. Resection of the mediastinal tumor is performed, resulting in ACTH-producing neuroendocrine carcinoma of pulmonary origin metastatic to the mediastinum.

Conclusions: The diagnosis of ectopic ACTH secretion is problematic in the setting of a patient with ACTH-dependent Cushing's syndrome; good clinical judgment and laboratory and imaging support are essential, however, it is not uncommon for biochemical and clinical features to markedly overlap with Cushing's disease.

Key words: Ectopic Cushing's syndrome; adrenocorticotrophic hormone (ACTH); cortisol.

INTRODUCCIÓN

El exceso crónico de glucocorticoides, cualquiera que sea su causa, conduce a una constelación de síntomas y características físicas conocidas como síndrome de Cushing (SC)¹. El SC endógeno es un estado de hipercortisolismo crónico², la incidencia anual estimada es de 1,8 a 3,2 casos por millón y aproximadamente el 70% de ellos ocurren en el sexo femenino³.

Según la etiología, el SC se puede clasificar como dependiente de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) o independiente de ACTH^{3,4}. La enfermedad de Cushing (EC) es la causa más común de SC ACTH dependiente, afectando hasta el 85% de los casos².

Los tumores productores de ACTH ectópicos constituyen del 8 al 18% de los SC². La producción de ACTH a partir de un tumor de origen no hipofisario puede provocar un hipercortisolismo grave, pero muchos de estos pacientes carecen de las características clásicas del exceso de glucocorticoides. Esto presumiblemente refleja lo agudo del curso clínico en el síndrome de ACTH ectópico (SAE). Desde el punto de vista clínico, la presentación de la secreción ectópica de ACTH se observa con mayor frecuencia en pacientes con tumores de origen torácico¹. En la actualidad sigue siendo uno de los retos diagnósticos más desafiantes para el endocrinólogo⁵.

CASO CLÍNICO

Mujer de 45 años sin antecedentes patológicos,

consulta en octubre del 2022 por presentar cambios conductuales con tendencia a la agresividad, motivo por el cual es valorada e ingresada inicialmente por Servicio de Psiquiatría, siendo tratada como un trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos. Veinte días posteriores se asocia progresivamente hiperpigmentación a nivel facial y en zonas de pliegues de manos y pies, acné facial y región anterior del cuello, hipertrichosis en región facial, edema en miembros inferiores y estrías violáceas en hemiabdomen inferior. Para diciembre del 2022 es ingresada nuevamente por dolor abdominal localizado en epigastrio, irradiado a hipocondrio derecho de moderada a fuerte intensidad sin acalmia, concomitantemente emesis en número de cuatro de contenido alimentario.

Al interrogatorio dirigido, niega alteraciones en el peso, desde hace 2 meses refiere xerostomía, xeroftalmos, amenorrea e insomnio.

En la exploración física se encontró talla: 1,68 m, peso: 65 Kg, IMC: 23 Kg/m² y presión arterial: 110/60 mmHg. Hiperpigmentación marcada generalizada que respeta mucosas, especialmente en región facial y zonas de pliegues en manos y pies, hipertrichosis en región facial con predominio en zona de bozo y mentón, estrías violáceas en hemiabdomen inferior y edema en miembros inferiores grado II con fovea (figura 1).

Los resultados de laboratorio se muestran en la tabla I. Se observó hipokalemia, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, acompañado de aumento de los valores de ACTH y cortisol a.m.

Las pruebas de supresión con dexametasona a dosis bajas y altas no produjeron supresión de las concentraciones de cortisol sérico.

La tomografía axial computarizada (TAC) toracoabdominal contrastada concluyó presencia de masa en mediastino anterior compatible

con timoma (figura 2A), nódulo pulmonar en segmento apical de lóbulo superior derecho de características infiltrativas, hiperplasia de glándulas suprarrenales. La resonancia magnética cerebral fue normal. Todos estos hallazgos sugerían la posibilidad de síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH.

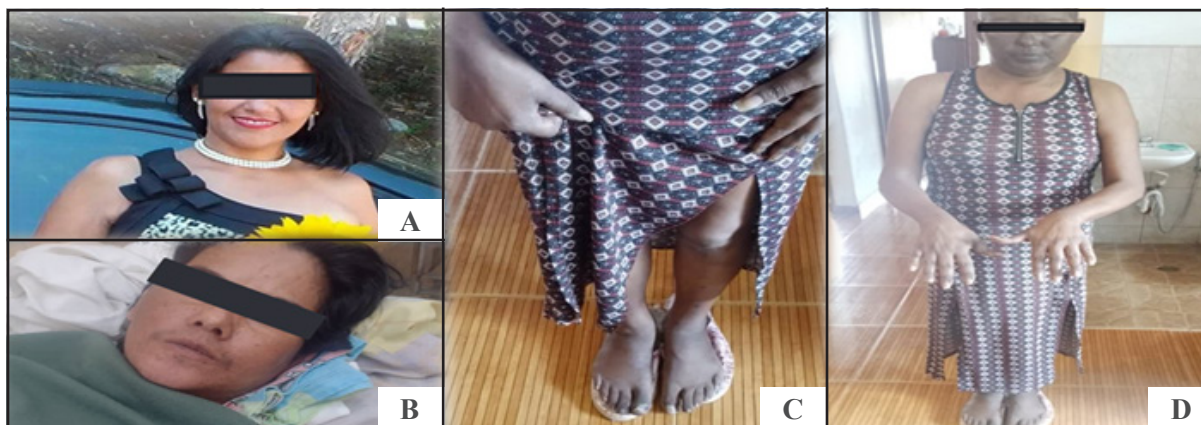


Fig. 1. Fotos autorizadas por la paciente. A. Previo a iniciar cuadro clínico, B, C, D. Imágenes del examen físico.

Tabla I. Valores de parámetros de laboratorios.

Parámetro	Al momento de la valoración	Control			Valores de referencia
		Sucesivo	Pre Qx	Sucesivo Post Qx	
Glicemia (mg/dl)	88				< 100
K ⁺ (mEq/L)	2,5	2,8			3,5-5,5
TGO (U/L)	45	63			6-34
TGP (U/L)	44	80			7-35
Prolactina sérica (ng/dl)	19,36				4-23
TSH (μU/L)	1,44				0,3-3,6
T4L (ng/dl)	0,82				0,8-1,7
T3L (pmol/L)	3,25				2,2-4,20
Cortisol am (μg/dl)	36,25	70,67	17,82	17,09	6-23
ACTH (pg/ml)	347,59	474,20		44	7,2-63,3
Cortisol am posterior 1mg de dexametasona 11 pm (μg/dL)	62,89				
Cortisol am posterior a 8 mg de dexametasona 11 pm (μg/dL)	193,17				
Colesterol total (mg/dl)	235			185	< 200
Triglicéridos (mg/dl)	207			104,3	< 150

La paciente se mantuvo hospitalizada sin posibilidad inmediata de resolución quirúrgica por lo que fue tratada con Ketoconazol 200 mg VO TID, el cual recibió de forma irregular, presentando exacerbación desde el punto de vista psiquiátrico, así como también, acentuación de la pigmentación generalizada de la piel. Se solicitó control de cortisol am y ACTH (ver Tabla I-Sucesivo), en vista de resultados obtenidos se ajustó dosis de Ketoconazol a 1000 mg VO dividido en tres tomas diarias.

La biopsia por Trucut reportó tejidos blandos sin lesiones de consideración, libre de células neoplásicas malignas, impresionando toma fallida de la muestra. Posteriormente, el Servicio de Cirugía de Tórax realizó la resección quirúrgica a través de toracotomía derecha más excisión de masa en mediastino anterior. Mantuvo niveles de cortisol previos a la intervención en rangos de normalidad (ver Tabla I-Control pre quirúrgico).

La evaluación anatomopatológica mostró tumor de mediastino de estructura nodular de 4,5 x 4,0 x 2,5 cm, de color pardo rosado (figura 2B). El examen microscópico demostró lesión caracterizada por masas, cordones o cestas de células pequeñas, núcleos redondos monótonos, no hiper cromáticos, entre las estructuras pre-

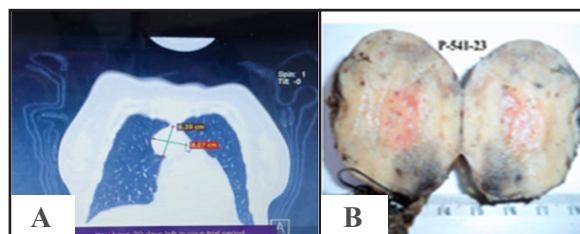


Fig. 2. A. Imágenes de tomografía computarizada de tórax que revela tumoración en el mediastino, B. Tumor de mediastino en reporte macroscópico anatomopatológico.

sencia de tejido conectivo con abundantes vasos capilares hemáticos con hiperemia, concluyendo como tumor de mediastino: tumor neuroendocrino (TNE) tímico, cápsula libre de tumor. La inmunohistoquímica reveló carcinoma neuroendocrino de células grandes, inmunoreactivo débilmente a la citoqueratina AE1/AE3 de amplio espectro y al antígeno de membrana epitelial (EMA) y fuertemente a los marcadores neuroendocrinos NSE, Sinaptofisina y cromogranina A; la determinación de ACTH resultó fuertemente positiva (3+), el índice proliferativo Ki-67 fue de 10%. Se concluye en carcinoma neuroendocrino productor de ACTH de origen pulmonar metastásico a mediastino (figura 3).

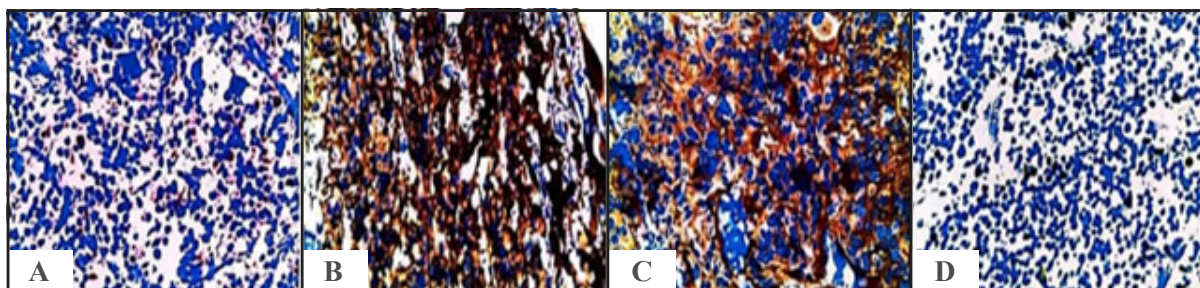


Fig. 3. Reporte inmunohistopatológico, tinción con, A. Citoqueratina, B. Cromogranina A, C. Sinaptofisina, D. Antígeno Ki 67.

Durante el postoperatorio inmediato, no pudo realizarse seguimiento de niveles séricos de cortisol, sin embargo, no se evidenciaron síntomas de insuficiencia adrenal. Durante el postoperatorio la sintomatología y las alteraciones de

laboratorio presentaron mejoría sin necesidad de tratamiento adyuvante.

La paciente fue intervenida quirúrgicamente en un segundo tiempo a través de toracotomía

derecha, la biopsia de lesión de lóbulo medio y nódulo de lóbulo superior derecho, concluyó enfermedad inflamatoria intersticial e inespecífica, fibrosis reactiva, no se visualiza tumor.

Diez meses después de la cirugía la paciente no ha presentado recurrencia tumoral, las manifestaciones clínicas han desaparecido. Los valores de laboratorio luego de la cirugía son normales (ver la tabla I)

DISCUSIÓN

El síndrome de Cushing dependiente de ACTH y la enfermedad de Cushing se caracterizan por hipersecreción crónica de ACTH, que produce hiperplasia de las zonas fasciculada y reticular de la corteza suprarrenal y mayor secreción de cortisol, andrógenos y desoxicorticosterona¹. El hipercortisolismo crónico puede provocar morbilidades multisistémicas debido a los omnipresentes efectos del cortisol⁶. Los pacientes con SC presentan una variedad de manifestaciones clínicas que incluyen síntomas que comprometen el estado de ánimo, los sistemas reproductivo, cutáneo, neurocognitivo y metabólico^{6,7}.

Una de las áreas más álgidas para el endocrinólogo es el manejo del paciente con Síndrome de Cushing secundario a hipersecreción de ACTH⁸. Establecer el diagnóstico diferencial entre lesión hipofisaria y ectópica es en ocasiones muy complejo. La incongruencia entre las pruebas hormonales, la limitación de los estudios de imágenes para localizar la lesión o la presencia de distractores como incidentalomas, dificultan o conducen con frecuencia a diagnósticos errados⁸.

La producción ectópica de ACTH es una causa rara de SC^{5,8}, los SAE tienen una incidencia predominantemente mayor en varones, entre los 40 y 60 años de edad¹. La hipersecreción de ACTH y cortisol suele ser mayor en pacientes con SAE que en aquellos con enfermedad de Cushing, a pesar de esto, pueden no presentarse las manifestaciones típicas del síndrome de Cushing, presumiblemente debido a la aparición rápida de hipercortisolismo¹.

Las características clínicas del SAE son heterogéneas y están influenciadas por el potencial maligno del tumor subyacente y la gravedad del hipercortisolismo⁵. La presentación clínica varía desde el inicio repentino de los signos y síntomas de hipercortisolismo grave, incluida la hiperpigmentación, la pérdida de peso y los efectos de los mineralocorticoides como hipertensión, hipopotasemia y edema periférico, hasta la aparición gradual y lenta de los signos y síntomas clásicos del síndrome de Cushing, los cuales pueden ser indistinguibles de la presentación de la enfermedad de Cushing, que típicamente se observa con TNE bien diferenciados^{5,9,10}.

La hiperpigmentación de la piel es rara en la enfermedad de Cushing o en los tumores suprarrenales, pero es común en el SAE¹. En el 70% de los pacientes con SC se dan cambios neuropsiquiátricos que van desde deterioro cognitivo en el 16%, hasta síntomas psicóticos en un 9%¹¹.

Tomando en consideración la heterogeneidad de la clínica de este cuadro, nuestra paciente debutó con trastornos psicóticos, no presentó el fenotipo Cushingoide que caracteriza la enfermedad, evidenciándose instauración del cuadro clínico de manera súbita con mayor acentuación en hiperpigmentación, hipertricosis, presencia de estrías violáceas en abdomen y los efectos de los mineralocorticoides, sin presentar hipertensión.

Después de confirmar el hipercortisolismo endógeno a través de la prueba de supresión con dexametasona a dosis baja, el cortisol libre en orina de 24 horas o el cortisol nocturno en saliva y una ACTH plasmática fácilmente detectable (generalmente por encima de 20 a 30 ng/l), el siguiente desafío es determinar la fuente^{5,12,13}. La prueba de supresión con dexametasona en dosis altas (8 mg) todavía se usa en algunos centros, pero se considera que tiene una precisión diagnóstica relativamente baja y tiene los riesgos asociados de la administración de corticoides en un paciente ya expuesto a niveles excesivos^{5,7,13}. Por lo general, la secreción de ACTH por tumores ectópicos no está sujeta a control

de retroalimentación negativa, es decir no se puede suprimir con las dosis farmacológicas de glucocorticoides¹. Sin embargo, esta distinción está lejos de ser absoluta, especialmente para los TNE pequeños de pulmón, que pueden dar lugar a resultados falsos positivos^{5,7,9,10}.

Las pruebas dinámicas más utilizadas para diferenciar pacientes con SAE de aquellos con enfermedad de Cushing son la prueba de estimulación con CRH o la prueba de estimulación con desmopresina, ya sea sola o en combinación con CRH^{5,7}. La prueba de estimulación con CRH por sí sola no discrimina consistentemente entre la enfermedad de Cushing y el SAE, aunque las respuestas a esta prueba, o a la prueba de estimulación con desmopresina, cambian claramente la probabilidad a favor de la enfermedad de Cushing^{14,15}. Sin embargo, hasta el 25% de los pacientes con SAE pueden tener resultados discordantes en las pruebas dinámicas, y los factores tumorales y epidemiológicos, como la edad, el sexo y la gravedad del hipercortisolismo, pueden influir en los resultados^{9,10,13}.

La mayoría de los médicos diagnosticarán la enfermedad de Cushing si un paciente con síndrome de Cushing dependiente de ACTH tiene resultados concordantes en la prueba de dexametasona y CRH y/o desmopresina sugestivos de enfermedad de Cushing, y la demostración de una lesión focal de 10 mm o más en la resonancia magnética hipofisaria^{7,13}. Existe un consenso reciente de que los tumores hipofisarios <6 mm deben tener una muestra del seno petroso inferior bilateral (BIPSS) mientras que los tumores ≥ 10 mm no requieren BIPSS¹³. Las opiniones de los expertos difieren con respecto a los tumores de 6 a 9 mm, aunque la mayoría recomendaría BIPSS en estas situaciones. Además, hasta el 40% de los pacientes con enfermedad de Cushing comprobada tendrán una resonancia magnética negativa⁵, y BIPSS también es particularmente adecuado para este contexto.

La TAC de tórax, abdomen y pelvis es una técnica de imagen simple y fácilmente disponible que diagnosticará rápidamente cualquier lesión

macroscópica y puede dirigir la investigación adicional a una fuente ectópica incluso en ausencia de BIPSS, por lo tanto, debería ofrecerse a todos los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH confirmado, similar a la resonancia magnética de la hipófisis^{14,16}. La introducción de imágenes moleculares incluidas la gammagrafía con pentetreótida y la tomografía por emisión de positrones PET/TC con análogo de somatostatina Ga-DOTA, han aumentado considerablemente la capacidad para diagnosticar TNE, incluidos aquellos que causan el SAE¹⁷.

Se ha demostrado que la calcitonina y las metanefrinas plasmáticas o urinarias son los únicos biomarcadores de valor diagnóstico específico en el SAE y deben realizarse en todos los pacientes para excluir cáncer medular de tiroides o feocromocitoma respectivamente⁵; aunque, los mismos no se pudieron cumplir en nuestro caso.

La inmunotinción tumoral para ACTH puede ser negativa hasta en el 30% de los tumores secretores de ACTH y no se puede utilizar para validar retrospectivamente pruebas bioquímicas. Si bien este hallazgo se ha atribuido a la alta capacidad secretora de algunos tumores, también se ha informado inmunotinción negativa de ACTH en tumores ocultos con secreción hormonal modesta. Otras explicaciones para la inmunotinción negativa incluyen la presencia de precursores de ACTH que no reaccionan con los anticuerpos utilizados, la mala fijación de la muestra y que el tumor identificado se haya asumido erróneamente como la fuente ectópica^{10,18}.

La fuente de ACTH ectópica se debe con mayor frecuencia a carcinoides bronquiales, también se presenta en 1 a 5% de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas, en el 3% de los sujetos con TNE pulmonares o pancreáticos (excluyendo MEN1)^{5,18} y en 0,7% de los individuos con carcinoma medular de tiroides^{5,19}, pero puede ocurrir en hasta el 25% de los TNE tímicos (incluyendo MEN1)^{5,20}.

Sobre una base clínica, estos tumores se dividen en dos entidades: tumores extraordinariamente malignos, como el carcinoma microcítico

bronquial y el carcinoma neuroendocrino muy proliferativo (p. ej., páncreas), y tumores neuroendocrinos menos agresivos, como los carcinoides bronquiales⁴.

Tanto los TNE pulmonares como los tumores corticotrofos hipofisarios suelen ser pequeños y difíciles de detectar^{9,21}. Se han notificado TNE pulmonares secretores de ACTH, o tumores carcinoides, tan pequeños como de 2 a 3 mm²². Por lo tanto, es esencial confiar en las pruebas bioquímicas para dirigir las imágenes al sitio apropiado⁵.

Mientras que las neoplasias malignas agresivas a menudo se identifican rápidamente, los TNE pulmonares pueden ser más difíciles de localizar debido a su pequeño tamaño y ubicación habitual en el tercio medio del pulmón adyacente a la vasculatura pulmonar, de la que no se pueden diferenciar fácilmente en la TC o resonancia magnética⁵. Los TNE pulmonares, en particular los carcinoides “típicos”, a menudo también pueden ser solitarios, y la identificación es fundamental para permitir la cirugía con intención curativa y evitar adrenalectomía innecesaria^{2,5}.

De vuelta a nuestro caso, se pudieron demostrar niveles elevados de ACTH y cortisol, sin responder a la supresión con dosis bajas y altas de glucocorticoides, constatándose imagenológicamente la presencia de hiperplasia suprarrenal bilateral en respuesta a una hiperestimulación sostenida de las glándulas, así como una resonancia magnética cerebral sin presencia de lesión hipofisaria, coincidiendo con una fuente de producción ectópica de ACTH, confirmada a través de tomografía computarizada de tórax que evidenció la presencia de tumor en mediastino anterior y nódulo pulmonar en segmento apical de lóbulo superior derecho. El reporte anatomopatológico mostró un tumor de 4,5 x 4,0 x 2,5 cm, significativamente mayor a lo citado en la literatura²², concluyendo como tumor de mediastino neuroendocrino tímico y el hallazgo de la inmunohistoquímica con determinación de ACTH que resultó fuertemente positiva (3+), indicando carcinoma neuroendocrino productor

de ACTH de origen pulmonar metastásico a mediastino.

CONCLUSIÓN

El SAE es relativamente poco común en los TNE en general, por ello, el diagnóstico de secreción ectópica de ACTH es problemático en el contexto de un paciente con SC dependiente de ACTH, con la necesidad de considerar la naturaleza probabilística del diagnóstico, mientras que el buen juicio clínico es esencial. Sin embargo, no es raro que las características bioquímicas y clínicas se superpongan marcadamente con la enfermedad de Cushing.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carroll T, Aron D, Findling J, Tyrrell B. Glucocorticoides y andrógenos suprarrenales. En: Gardner D, Shoback D, eds. Greenspan. Endocrinología básica y clínica. 10.ª ed. México: Mc GRAW-HILL;2018:303-345.
2. Yamashita TS, Sada A, Bancos I, Young WF, Dy BM, Farley DR, Lyden ML, Thompson GB, McKenzie TJ. Bilateral adrenalectomy: differences between Cushing Disease and Ectopic ACTH-Producing Tumors. *Ann Surg Oncol* 2020;27:3851-3857. doi: 10.1245/s10434-020-08451-4.
3. Page-Wilson G, Oak B, Silber A, Okeyo JC, Ortiz N, O'Hara M, Moloney S, Geer EB. Holistic burden of illness in patients with endogenous Cushing's syndrome: A systematic literature review. *Endocrinol Diabetes Metab* 2024;7:e464. doi: 10.1002/edm2.464.
4. Auchus RJ, Flück CE. The Adrenal Cortex. In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Rosen CJ, Kopp PA eds. *Williams Textbook of Endocrinology* 15th edition. Philadelphia: ELSEVIER; 2024:471-508.
5. Hayes AR, Grossman AB. Distinguishing Cushing's disease from the ectopic ACTH syndrome: needles in a haystack or hiding in plain sight? *J Neuroendocrinol* 2022;34:e13137. doi: 10.1111/jne.13137.
6. Nieman LK. Diagnosis of Cushing's Syndrome in the modern era. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47:259-273. doi: 10.1016/j.ecl.2018.02.001.
7. Monteros-Sánchez A, Cuevas-Ramos D, Espinoza E, Hinojosa-Amaya JM, Reza A, Navas-Minero C, Balderrama-Soto A, Rangel G, Vergara A, Abreu C, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Cushing. Actualidades y posicionamiento del Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Mexicana de Nutrición

- y Endocrinología. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr* 2023;10 (supl 1):9-32. Doi:10. 10.24875/RME.M23000025.
8. Newell-Price J. Whither pituitary incidentaloma? *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:939-941. doi: 10.1210/jc.2011-0415.
 9. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4955-4962. doi: 10.1210/jc.2004-2527.
 10. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, Jenkins PJ, Monson JP, Grossman AB, Besser GM. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:371-377. doi: 10.1210/jc.2005-1542.
 11. Moya MJ. Afectación psiquiátrica y cognoscitiva en el síndrome de Cushing, NPunto [internet] 2019; 2:1-25. Accesado en abril 2024. Disponible en: <https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/5ddb91654b554NPvolumen20-59-83.pdf>
 12. Trouillas J, Jaffrain-Rea ML, Vasiljevic A, Raverot G, Roncaroli F, Villa C. How to classify the Pituitary Neuroendocrine Tumors (PitNET)s in 2020. *Cancers (Basel)* 2020;12:514. doi: 10.3390/cancers12020514.
 13. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, Boguszewski CL, Bronstein MD, Buchfelder M, Carmichael JD, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:847-875. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7.
 14. Frete C, Corcuff JB, Kuhn E, Salenave S, Gaye D, Young J, Chanson P, Tabarin A. Non-invasive diagnostic strategy in ACTH-dependent Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dga409. doi: 10.1210/clinem/dga409.
 15. Luque RM, Ibáñez-Costa A, López-Sánchez LM, Jiménez-Reina L, Venegas-Moreno E, Gálvez MA, Villa-Osaba A, Madrazo-Atutxa AM, Japón MA, de la Riva A, et al. A cellular and molecular basis for the selective desmopressin-induced ACTH release in Cushing disease patients: key role of AVPR1b receptor and potential therapeutic implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4160-4169. doi: 10.1210/jc.2013-1992.
 16. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, Boschetti M, Vitale G, Colao A, Pivonello R, ABC Study Group. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's Syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3231-3244. doi: 10.1210/JC.2015-1589.
 17. Sundin A, Arnold R, Baudin E, Cwikla JB, Eriksson B, Fanti S, Fazio N, Giammarile F, Hicks RJ, Kjaer A, et al. Antibes Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging. *Neuroendocrinology* 2017;105:212-244. doi: 10.1159/000471879.
 18. Kamp K, Alwani RA, Korpershoek E, Franssen GJ, de Herder WW, Feelders RA. Prevalence and clinical features of the ectopic ACTH syndrome in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol* 2016;174:271-280. doi: 10.1530/EJE-15-0968.
 19. Birtolo MF, Großrubatscher EM, Antonini S, Loli P, Mazziotti G, Lania AG, Chiodini I. Preoperative management of patients with ectopic Cushing's syndrome caused by ACTH-secreting pheochromocytoma: case series and literature review. *J Endocrinol Invest (Italy)* 2023; 46:1983-1994. doi: 10.1007/s40618-023-02105.
 20. Hu X, Guan J, Wang Y, Shi S, Song C, Li ZP, Feng ST, Chen J, Luo Y. A narrative review of multiple endocrine neoplasia syndromes: genetics, clinical features, imaging findings, and diagnosis. *Ann Transl Med* 2021;9:944. doi: 10.21037/atm-21-1165.
 21. Woo YS, Isidori AM, Wat WZ, Kaltsas GA, Afshar F, Sabin I, Jenkins PJ, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Clinical and biochemical characteristics of adrenocorticotropin-secreting macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4963-4969. doi: 10.1210/jc.2005-0070.
 22. Davi MV, Cosaro E, Piacentini S, Reimondo G, Albiger N, Arnaldi G, Faggiano A, Mantovani G, Fazio N, Piovesan A, et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2017;176:453-461. doi: 10.1530/EJE-16-0809.

TUMOR DE RESTOS DE TEJIDO ADRENAL TESTICULAR SECUNDARIO A HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA.

María Pérez-Finol¹, Eduardo Reyna-Villasmil².

¹Sanitas Medical Center, Coral Springs, Florida, Estados Unidos. ²Departamento de Investigación y Desarrollo. Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(3): 185-191

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso de tumor de restos de tejido adrenal testicular secundario a hiperplasia suprarrenal congénita.

Caso clínico: Paciente masculino de 18 años quien presentó dolor y aumento de volumen de ambos testículos. Refería antecedente de hiperplasia suprarrenal congénita y abandono del tratamiento hacía tres años. Al examen físico, los testículos estaban aumentados de tamaño con inflamación difusa, mal definida y ligeramente dolorosos. Las pruebas de laboratorio mostraron aumento de las concentraciones de 17-hidroxiprogesterona, testosterona, androstenediona y hormona adrenocorticotrópica junto a bajas concentraciones de hormona foliculoestimulante. La ecografía escrotal mostró aumento de volumen de ambos testículos con parénquima testicular normal sustituido por lesiones hipervascularizadas e hiperecogénicas bilaterales. Los resultados de la biopsia demostraron características compatibles con tumor de restos de tejido adrenal testicular. El paciente inició tratamiento con prednisona y dexametasona con mejoría progresiva de la sintomatología y regresión de los cambios bioquímicos y ecográficos a los 14 meses.

Conclusión: El tumor de restos de tejido adrenal testicular es una complicación de la hiperplasia suprarrenal congénita, especialmente en aquellos casos tratados en forma inadecuada. Es posiblemente causado por hipersecreción de hormona adrenocorticotrópica con hipertrofia de las células suprarrenales desplazadas y anidadas dentro del primordio gonadal testicular. La evaluación histopatológica es fundamental para el diagnóstico y excluir otras neoplasias malignas. El tratamiento de elección es la sustitución óptima con glucocorticoides, que conduce a regresión tumoral en la mayoría de los casos. El reconocimiento precoz puede evitar daños testiculares irreversibles.

Palabras clave: Tumor de restos de tejido adrenal testicular; hiperplasia suprarrenal congénita; testículos; tumor testicular.

TESTICULAR ADRENAL REST TUMOR SECONDARY TO CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA.

ABSTRACT

Objective: To present a case of a testicular adrenal rest tumor secondary to congenital adrenal hyperplasia.

Clinical case: An 18-year-old male patient presented with pain and enlargement of both testicles. He reported a history of congenital adrenal hyperplasia and had stopped treatment three years ago. On physical examination, the testes were enlarged with diffuse, ill-defined, and slightly painful swelling. Laboratory tests showed increased concentrations of 17-hydroxyprogesterone, testosterone, androstenedione, and adrenocorticotrop hormone,

Artículo recibido en: enero 2024. Aceptado para publicación en: septiembre 2024.
Dirigir correspondencia a: Eduardo Reyna-Villasmil. Email: sippenbauch@gmail.com

along with low concentrations of follicle-stimulating hormone. Scrotal ultrasound showed enlargement of both testes, with normal testicular parenchyma replaced by bilateral hypervascularized and hyperechogenic lesions. Biopsy results showed features compatible with testicular adrenal rest tumor. The patient started treatment with prednisolone and dexamethasone with progressive improvement of symptoms and regression of biochemical and ultrasound changes at 14 months.

Conclusion: Testicular adrenal rest tumor is a complication of congenital adrenal hyperplasia, especially in inadequately treated cases. It is possibly caused by adrenocorticotropic hormone hypersecretion with hypertrophy of adrenal cells displaced and nested within the testicular gonadal primordium. Histopathologic evaluation is essential for diagnosis and to exclude other malignancies. The treatment of choice is optimal glucocorticoid replacement, which leads to tumor regression in most cases. Early recognition can prevent irreversible testicular damage.

Key words: Testicular adrenal rest tumor; congenital adrenal hyperplasia; testicles; testicular tumor.

INTRODUCCIÓN

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), un trastorno hereditario autosómico recesivo, está causada por defectos enzimáticos en la vía de biosíntesis del cortisol en la corteza suprarrenal¹. La deficiencia de 21-hidroxilasa es la causa más común, afectando la síntesis de esteroides en la glándula suprarrenal con producción deficiente de cortisol y aldosterona, junto a sobreproducción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH)^{1,2}.

El tumor de restos de tejido adrenal testicular (TRTAT) es una complicación de la hiperplasia suprarrenal congénita. La principal teoría de su etiopatogenia es la hipersecreción de ACTH que produce hipertrofia de las células suprarrenales desplazadas y anidadas dentro del primordio gonadal, las cuales descienden con las gónadas durante el desarrollo embrionario³. Estas lesiones son generalmente benignas y, en la mayoría de los casos, aparecen en ambos testículos. No obstante, en algunos casos puede confundirse con el tumor de células de Leydig^{3,4}. Se presenta un caso de tumor de restos de tejido adrenal testicular secundario a hiperplasia suprarrenal congénita.

CASO CLÍNICO

Se trata de paciente masculino de 18 años quien acudió a la consulta por presentar dolor y aumento de volumen de ambos testículos. Refería antecedentes de hiperplasia suprarrenal congénita diagnosticada durante el periodo

neonatal, tratada con prednisona poco después del nacimiento. Sin embargo, el paciente había abandonado el tratamiento hacía 3 años debido a problemas familiares. Negaba antecedentes de traumatismos o contusiones en la región genital.

Al examen físico el paciente estaba en buenas condiciones generales, con talla de 1,56 metros e índice de masa corporal de 21,3 Kg/m². La presión arterial y frecuencia cardiaca fueron de 150/92 mm de hg y 96 latidos por minuto, respectivamente. Las características sexuales secundarias estaban presentes y normales, pero los testículos estaban aumentados de tamaño (aproximadamente 27 centímetros el testículo derecho y 25 centímetros el testículo izquierdo) con inflamación difusa, mal definida a la palpación y ligeramente dolorosos. No presentaba signos clínicos de síndrome de Cushing. Negaba fatiga, debilidad, pérdida de peso y/o mareos.

Los resultados de las pruebas de laboratorio se muestran en la tabla 1, confirmando el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita. La elevación de las concentraciones de androstenediona y testosterona junto con las bajas concentraciones de hormona foliculoestimulante sugería que el origen de la elevación de los andrógenos era la glándula suprarrenal. También se encontraron valores por debajo de los límites normales de sodio y por encima de potasio, mientras que los valores de glucemia estaban elevados. Las concentraciones de marcadores tumorales (alfa-fetoproteína, CA-125 y beta-gonadotropina co-

riónica) estaban dentro de límites normales. Las concentraciones de hematología, perfil de coagulación y funcionalismo renal / hepático estaban dentro de límites normales.

Tabla I. Valores de laboratorio iniciales y después de 14 meses de tratamiento.

	PRUEBAS BIOQUÍMICAS		
	Valores iniciales	Valores de seguimiento 14 meses.	Valores de referencia
17-hidroxiprogesterona, ng/dL	1215	96	13 - 120
Testosterona, ng/dL	450	332	240 - 950
ACTH, pg/mL	751	16	5 - 46
Sulfato de dehidroepinadrosterona, picog/mL	0,44	0,33	0,8 - 5,6
Hormona foliculoestimulante, UI/L	1,1	5,7	1 - 14
Hormona luteinizante, UI/L	1,3	2,1	1 - 10
Androstenediona, ng/dL	986	34	26 - 125
Actividad de renina plasmática, ng/mL/h	6,1	4,1	0,6 - 4,3
Estradiol, pg/mL	31	15	10 - 40
Sodio, nmol/L	119	134	133 - 146
Potasio, nmol/L	6,6	5,1	3,5 - 5,5
Glucemia en ayunas, mg/dL	105	93	70 - 99
Cortisol basal (9 am), nmol/L	327		140 - 690
Cortisol posterior a prueba con synacthen, nmol/L	361		> 450

La ecografía escrotal mostró aumento de volumen de ambos testículos (el derecho de 6,3 x 3,4 x 2,1 centímetros y el izquierdo de 5,9 x 4,1 x 2,0 centímetros) con parénquima testicular normal sustituido por lesiones hipervascularizadas e hiperecogénicas bilaterales en testículo derecho de 5,4 mL y en testículo izquierdo de 4,9 mL, con varias áreas coalescentes y cambios hipo e hiperecogicos, más marcados en la cara inferior de ambos testículos con zonas curvilíneas de calcificación focal (figura 1). La ecografía Doppler color mostró alta vascularización perilesional. Las imágenes de resonancia magnética mostraron que ambos testículos estaban aumentados de tamaño con tumores bilaterales de bordes lobulados que rodeaban el rete testicular, las cuales eran iso-hipointensas y homogéneas en las imágenes ponderadas T1 y T2. Las estructuras para-testiculares y el pene tenían aspecto normal y no había indicios de linfadenopatías pélvicas. Se consideró la posibilidad diagnóstica de TRTAT, pero sin excluir la posibilidad de tumor primario de células germinales testiculares, por lo que se decidió realizar biopsia tumoral.

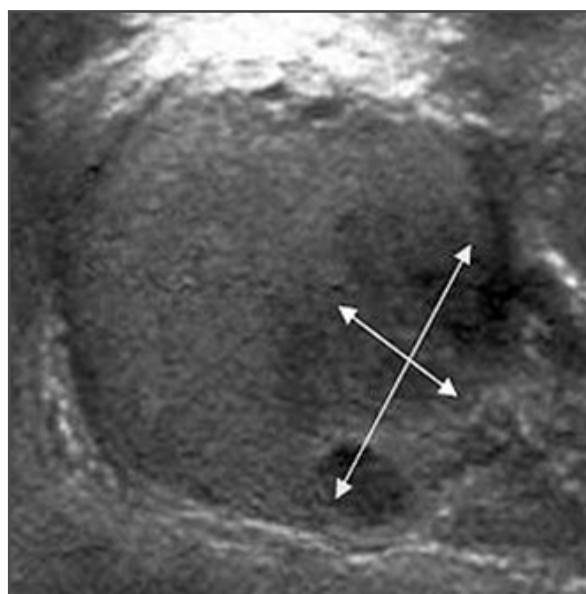


Fig. 1. Imagen ecográfica de escala de grises del testículo derecho aumentado de tamaño. La flecha indica la presencia de tumor heterogéneo y predominantemente hipoeicoico de bordes mal definidos con varias áreas coalescentes y desplazamiento del tejido testicular.

Los resultados de la biopsia demostraron sustitución del tejido testicular por nidos con proliferación de células grandes redondas y poligonales con bordes definidos, abundante citoplasma granular eosinofílico y núcleos centrales redondos. Los nidos celulares estaban separados por tejido fibroso denso. El tejido testicular presentaba túbulos seminíferos con membranas basales engrosadas que contenían espermatogonias. No se encontró evidencia de tejido neoplásico maligno. Las tinciones con tricrómico de Mason no mostraron cristales de Reinke en el tejido. La tinción inmunohistoquímica mostró que las células tumorales presentaban positividad intensa y generalizada para CD56, positividad variable pero marcada para sinaptofisina y negatividad para CD10. La combinación de antecedentes personales, hallazgos clínicos, de laboratorio, de imágenes e histológicos concordaba con el diagnóstico de TRTAT.

El paciente inició tratamiento con prednisolona (5 mg dos veces al día) y dexametasona (0,25 mg por la noche) presentando mejoría progresiva de la sintomatología. La ecografía de seguimiento a los 14 meses demostró disminución del volumen de las lesiones testiculares (0,6 mL para el testículo derecho y 0,7 mL para el testículo izquierdo) bilateral con regresión del tamaño tumoral. Las pruebas bioquímicas mostraron mejoría significativa del control de la hiperplasia suprarrenal congénita (tabla 1). El volumen testicular y los marcadores bioquímicos del control de la HSC han permanecido estables y dentro de límites normales luego de 24 meses.

DISCUSIÓN

La HSC es causada por la deficiencia de las enzimas necesarias para la esteroidogénesis y su incidencia estimada es aproximadamente de 1 caso por cada 18.000 neonatos⁵. La principal causa es la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa, esencial para la producción de cortisol y aldosterona en la corteza suprarrenal⁶. La severidad del cuadro clínico depende del grado de alteración enzimática. Los casos más severos están caracterizados por disminución de

la producción de aldosterona y cortisol, junto con aumento de las concentraciones de andrógenos. También ha sido descrita la virilización de fetos femeninos, mientras que los fetos masculinos permanecen normales desde el punto de vista anatómico. Las bajas concentraciones sistémicas de cortisol en pacientes con HSC provocan liberación excesiva de ACTH por la hipófisis anterior e hiperestimulación de las glándulas suprarrenales. En casos no tratados, las glándulas suprarrenales son hiperplásicas y tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias⁷. El paciente del presente caso refería que había permanecido 3 años sin tratamiento, lo que posiblemente fue la causa de la aparición de la tumoración.

El tejido suprarrenal ectópico está presente en 50% de neonatos normales y puede encontrarse en retroperitoneo, ovarios, región inguinal, ligamento ancho y testículos, sufre atrofia durante el desarrollo y persiste en menos del 1% de los individuos. Las concentraciones elevadas de ACTH provocan hiperestimulación de estos remanentes celulares suprarrenales en los testículos, lo que conduce al desarrollo de tumores en 95% de los varones con hiperplasia suprarrenal congénita no tratada^{5,8}. Otros autores han sugerido que este tejido adrenal ectópico puede surgir de células pluripotentes testiculares¹.

El TRTAT es una complicación importante de la HSC, que generalmente aparece entre la segunda y tercera década de vida. Fueron descritos por primera vez en 1940 como tumores testiculares del síndrome adrenogenital. Posteriormente, también ha sido denominada como resto suprarrenal testicular o tumores testiculares derivados del tejido suprarrenal ectópico⁴. Suele localizarse en forma bilateral cerca del retículo testicular y pueden crecer hasta ocupar todo el testículo, provocando obstrucción mecánica de los túbulos seminíferos y del flujo sanguíneo². Los pacientes con diagnóstico de HSC con pérdida de sal tienen mayor riesgo de desarrollar el tumor. La patogénesis del crecimiento tumoral es desconocida^{5,8}. Las concentraciones elevadas de ACTH son el estímulo

principal del crecimiento del tejido tumoral. Por lo tanto, la terapia de sustitución con glucocorticoides lleva a la reducción / desaparición del tumor a través de un mecanismo de retroalimentación negativa⁹. El paciente del presente caso refería que había permanecido 3 años sin tratamiento, lo que posiblemente fue la causa de la aparición de la tumoración.

La sospecha diagnóstica inicial del TRTAT está basado en el antecedente de la presencia de HSC. El tratamiento inadecuado o inexistente de la HSC es un factor predictivo de aparición del TRTAT. Sin embargo, algunos autores sugieren que esta asociación es inconsistente^{2,10}. Los tumores pueden permanecer ocultos y no producir sintomatología de compresión local, ya que son palpables cuando alcanzan 2 centímetros de diámetro, debido a su localización central en el testículo⁹. La evaluación bioquímica del perfil hormonal (17-OH progesterona, 11-desoxicortisol, dehidroepiandrosterona y androstenediona) es útil para confirmar la HSC⁴. Las concentraciones hormonales observadas en este caso son compatibles con las alteraciones de HSC. La confirmación hormonal precisa de TRTAT sólo puede hacerse mediante toma de muestras de las venas testiculares que demuestren aumento significativo de las concentraciones de 17-OH progesterona².

Los estudios con imágenes son fundamentales para el diagnóstico de TRTAT, ya que el reconocimiento precoz es fundamental para facilitar el diagnóstico temprano y el inicio del tratamiento. En la mayoría de los casos puede evitar intervenciones quirúrgicas, como la orquiectomía³. La ecografía es la modalidad de imagen de primera línea, cuyas ventajas son el bajo coste y su fácil disponibilidad, pero los hallazgos son inespecíficos para el diagnóstico definitivo, ya que no son capaces de diferenciarla de otras lesiones testiculares malignas. Las imágenes ecográficas muestran tumoraciones testiculares bilaterales, hipoeoicas, redondeadas o lobuladas alargadas, con márgenes bien definidos y, por lo general, sin vascularización interna en la ecografía Doppler. No obstante,

los tumores grandes pueden presentar flujo tanto intratumoral como periférico⁷. La resonancia magnética muestra lesiones iso- o ligeramente hiperintensas en las imágenes ponderadas en T1 e hipointensas en T2, con márgenes discretos y que son hipercaptantes de gadolinio³.

Los TRTAT son similares al tejido suprarrenal desde el punto de vista histológico¹¹. Forman nódulos densos únicos o múltiples o tumores nodulares irregulares compuestos de grandes células poligonales con abundante citoplasma eosinofílico y separados por septos fibrosos. La ausencia de atipia citológica, baja actividad mitótica, agregados linfocitos, metaplasia adiposa y un pigmento lipocromo prominente son otros hallazgos comunes. Desde el punto de vista inmunohistoquímico, presentan positividad fuerte y difusa para CD56, fuerte focal y/o difusa para la sinaptofisina y negativa para receptores androgénicos³. Las características histológicas e inmunohistoquímicas de las muestras tumorales de este caso son idénticas a las descritas en la literatura.

El principal diagnóstico diferencial del TRTAT es el tumor de células de Leydig. Estos últimos generalmente son unilaterales, pequeños, hipoeoicos y bien definidos. Además, la presencia de cristaloides de Reinke intratumorales, disminución del tamaño tumoral en respuesta al tratamiento con glucocorticoides y ausencia de características malignas son útiles para diferenciarlos¹⁰. La concurrencia de ambos tumores es extremadamente rara⁴. Otro diagnóstico diferencial es la hiperplasia nodular de células de Leydig, que generalmente es solitaria, de pequeño tamaño (menor de 5 milímetros) y no hay destrucción de tejidos circundantes¹⁰. En casos de infiltración extensa de los testículos, los principales diagnósticos diferenciales son linfomas / leucemias. Sin embargo, el linfoma testicular aparece en adultos mayores, mientras que el TRTAT es más común en la infancia y los primeros años de la edad adulta. Las características ecográficas del linfoma son variables, con lesiones hipoeoicas intratesticulares, testículos hipoeoicos y difusamente agrandados. La

evaluación Doppler muestra aumento de la vascularización tumoral¹².

La terapia sustitutiva con glucocorticoides puede estabilizar el volumen o lograr la desaparición del TRTAT. Es importante iniciar precozmente con dosis supra-fisiológicas para intentar suprimir las concentraciones de ACTH y evitar un mayor crecimiento de los tumores. Posteriormente, el tratamiento debe ser individualizado debido a la alta variabilidad interindividual en el metabolismo y la acción de los glucocorticoides para suprimir el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal¹³. Posteriormente, es recomendable utilizar la dosis más baja posible y evaluar las manifestaciones de hiperkortisolismo. Para este caso el tratamiento seleccionado fue la combinación de prednisona / dexametasona, la cual demostró que fue efectiva al disminuir el tamaño tumoral. El tratamiento con glucocorticoides es ineficaz para reducir la fibrosis, ya que los remanentes suprarrenales pueden desdiferenciarse, perdiendo la dependencia a ACTH¹⁴.

El TRTAT no presenta riesgos de transformación maligna, por lo que la cirugía no es necesaria en fases tempranas¹⁵. Es importante realizar un seguimiento a largo plazo para evaluar la función gonadal y la fertilidad¹¹. El tumor puede aumentar de tamaño y provocar obstrucción de los túbulos seminíferos, azoospermia y fibrosis, esto puede conducir a la destrucción irreversible del parénquima residual, afectando la espermatogénesis y la función endocrina, llevando al desarrollo de atrofia testicular e infertilidad. Si el tratamiento médico fracasa (por incumplimiento o por presencia de lesiones resistentes) es necesario realizar la extirpación quirúrgica para eliminar los tumores y preservar el tejido testicular viable¹⁰.

CONCLUSIÓN

El TRTAT es una complicación del HSC tratada en forma inadecuada. A menudo pueden diagnosticarse erróneamente como tumores de células germinales testiculares u otras lesiones testiculares benignas más comunes. La eva-

luación histopatológica es fundamental para el diagnóstico y excluir otras neoplasias malignas. El tratamiento de elección es la sustitución óptima con glucocorticoides, que conduce a regresión tumoral en la mayoría de los casos. El reconocimiento precoz puede evitar daños testiculares irreversibles.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no existen conflictos de interés en esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2023;401:227-244. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01330-7.
2. Al-Ghamdi WM, Shazly MA, Al-Agha AE. Testicular adrenal rest tumors in children with congenital adrenal hyperplasia. *Saudi Med J* 2021;42:986-993. doi: 10.15537/smj.2021.42.9.20210257.
3. Pishdad R, Mathioudakis N. Testicular adrenal rest tumor. *AACE Clin Case Rep* 2023;9:48-49. doi: 10.1016/j.aace.2023.02.002.
4. Kocova M, Janevska V, Anastasovska V. Testicular adrenal rest tumors in boys with 21-hydroxylase deficiency, timely diagnosis and follow-up. *Endocr Connect* 2018;7:544-552. doi: 10.1530/EC-18-0097.
5. Akbarzadeh Pasha A, Shafi H, Teimorian M, Rostami G, Nasirimehr K, Moudi E. Congenital adrenal hyperplasia presented with bilateral testicular tumor: A case report. *Caspian J Intern Med* 2021;12:S431-S434. doi: 10.22088/cjim.12.0.431.
6. Hoyer-Kuhn H, Huebner A, Richter-Unruh A, Bettendorf M, Rohrer T, Kapelari K, Riedl S, Mohnike K, Dörr HG, Roehl FW, et al. Hydrocortisone dosing in children with classic congenital adrenal hyperplasia: results of the German/Austrian registry. *Endocr Connect* 2021;10:561-569. doi: 10.1530/EC-21-0023.
7. Karaosmanoglu AD, Onder O, Leblebici CB, Sokmensuer C, Akata D, Ozmen MN, Karcaaltincaba M. Cross-sectional imaging features of unusual adrenal lesions: a radiopathological correlation. *Abdom Radiol (NY)* 2021;46:3974-3994 doi: 10.1007/s00261-021-03041-8.
8. Mansoor NM, Huang DY, Sidhu PS. Multiparametric ultrasound imaging characteristics of multiple testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. *Ultrasound* 2022;30:80-84. doi: 10.1177/1742271X21989081.
9. Hubska J, Kępczyńska-Nyk A, Czady-Jurszewicz K, Ambroziak U. Characteristics of congenital adrenal hyperplasia diagnosed in adulthood: A literature review and case series. *J Clin Med* 2023;12:653. doi: 10.3390/jcm12020653.
10. Jha S, El-Maouche D, Marko J, Mallappa A, Veeraraghavan

- P, Merke DP. Individualizing management of infertility in classic congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors. *J Endocr Soc* 2019;3:2290-2294. doi: 10.1210/je.2019-00227.
11. Saho R, Dolzan V, Zerjav Tansek M, Pastorakova A, Petrovic R, Knapkova M, Trebusak Podkrajsek K, Suput Omladic J, Bertok S, et al. Genetic and clinical characteristics including occurrence of testicular adrenal rest tumors in Slovak and Slovenian patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023;14:1134133.
 12. Ma L, Xia Y, Wang L, Liu R, Huang X, Ye T, Zhang L, Zhu Q, Li J, Jiang Y. Sonographic features of the testicular adrenal rests tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia: a single-center experience and literature review. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14:242. doi: 10.1186/s13023-019-1231-1.
 13. Rivera-Hernandez A, Jimenez-Osorio M, Rodríguez-Mencías JP, Escamilla-Castañeda KM, Madrigal-Gonzalez MM, Zurita-Cruz J. Risk factors for testicular adrenal rest tumors in pediatric patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Urol* 2023;19:398.e1-398.e7. doi: 10.1016/j.jpuro.2023.03.028.
 14. Hermann AL, L'Herminé-Coulomb A, Irtan S, Audry G, Cardoen L, Brisse HJ, Vande Perre S, Pointe HDL. Imaging of pediatric testicular and para-testicular tumors: A pictorial review. *Cancers (Basel)* 2022;14:3180. doi: 10.3390/cancers14133180.
 15. Grootemaat M, Tjiam I, Sampimon D, Bot F, Roshani H. Bilateral adrenal and testicular tumours; When a simple diagnosis becomes complicated. *Urology* 2023;175:e11-e12. doi: 10.1016/j.urology.2023.02.016.

Índice acumulado 2024

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(1):1-45.

CONTENIDO:

Editorial

¿REEMPLAZARÁ LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL A LOS MÉDICOS EN UN FUTURO?

Cristhofer Montañez. Pág: 5-6.

Revisión

ENFERMEDAD DEL HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 7-16.

Originales

FENOTIPO CINTURA HIPERTRIGLICERIDÉMICA COMO INDICADOR DE RIESGO CARDIOMETABÓLICO EN ESCOLARES Y ADOLESCENTES DE LA CIUDAD DE MÉRIDA, VENEZUELA.

Sandra Barajas, Nolis Camacho-Camargo, Mariela Paoli, Rafael Santiago-Peña, José Alejandro Villanueva. Pág: 17-24.

Casos Clínicos

PSICOSIS AGUDA SECUNDARIA A APOPLEJÍA HIPOFISARIA POSTRAUMÁTICA.

María Pérez-Finol, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 25-30.

TUMORES ADRENOCORTICALES: UN DIAGNÓSTICO INFRECUENTE EN PEDIATRÍA.

Rocelyn Palma, María Esperanza Velásquez, Cristil Ochoa, Lisette Palma. Pág: 31-36.

DISGENESIA GONADAL MIXTA 45X/46XY. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Lisette C Palma P, María E Velásquez B, Cristil G Ochoa R, Néstor L Villegas I. Pág: 37-43.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(2): 46-130.

CONTENIDO:

Editorial

DENSITOMETRÍA ÓSEA, UNA HERRAMIENTA VIGENTE CUYA INTERPRETACIÓN REQUIERE FORMACIÓN CONTINUA.

Lilia Rosa Uzcátegui Osorio. Pág: 48-53.

Revisiones

ADIPOCINAS EN OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO.

Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 54-63.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL NÓDULO TIROIDEO EN EDAD PEDIÁTRICA.

Daniel Andrés Bautista Moreno, Catalina Forero Ronderos, Camila Céspedes Salazar. Pág: 64-76.

Original

DIABETES Y TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO: IMPACTO SOBRE LA SALUD DEL RECIÉN NACIDO.

Raquel Materán, Sonia Araujo, Mariela Paoli. Pág: 77-90.

Casos Clínicos

SARCOIDOSIS DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL DERECHA.

Martha Amesty-Sáez, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 91-97.

USO DE SORAFENIB EN CANCER PAPILAR DE TIROIDES METASTÁSICO A PULMÓN EN EDAD PEDIÁTRICA. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Ana Carolina Hidalgo Valera, Ayrton Braca, Frances Ursula Stock Leyton, Aiza Manzo Porras, Jueida Azkoul Askul. Pág: 98-105.

SÍNDROME DE VAN WYK GRUMBACH. REPORTE DE CASO.

María Pérez-Finol, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 106-111.

Resúmenes presentados en el XXV Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo “Dra. Nancy Salaverría de Sanz”. Caracas, abril 2024. Pág: 112-128.

Rev Venez Endocrinol Metab 2024;22(3): 131-196.

CONTENIDO:

Editorial

UN PUNTO DE INFLEXIÓN Y EL NACIMIENTO DE UNA NUEVA MEDICINA.

Gabriel d' Empaire Y. Pág: 133-135.

Revisiones

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL HIPERANDROGENISMO EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS.

Liliana Fung. Pág: 136-153.

RECEPTORES TIPO TOLL EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD.

Jorly Mejía-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Andreina Fernández-Ramírez, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 154-164.

Original

DIFERENCIAS EN LA INTERPRETACIÓN DE LA EDAD ÓSEA DE NIÑOS Y ADOLESCENTES ENTRE MÉDICOS ENDOCRINÓLOGOS Y RADIÓLOGOS UTILIZANDO LOS ATLAS DE GREULICH Y PYLE Y FUNDACREDESA.

Tomás Sinchigalo, Maryury Víneces, Mariela Paoli, Yajaira Briceño. Pág: 165-176.

Casos Clínicos

SÍNDROME DE CUSHING ACTH ECTÓPICO: DESAFÍOS DEL DIAGNÓSTICO.

Índice acumulado 2024.

Danny José Semeco Espinoza, Andrea Eugenia Fargier, Maryury Beatriz Vines Majojo, Yusmary El Kantar Bustamante. Pág: 177-184.

TUMOR DE RESTOS DE TEJIDO ADRENAL TESTICULAR SECUNDARIO A HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA.

María Pérez-Finol, Eduardo Reyna-Villasmil. Pág: 185-191.

Índice acumulado.

Pág: 192-194.

Instrucciones a los autores

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo es una revista arbitrada e indexada y considera para su publicación trabajos relacionados con esta especialidad. Publica editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, comunicaciones breves, cartas dirigidas al editor, conferencias de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de patologías endocrino-metabólicas, resúmenes presentados en congresos y programas de formación promovidos por sociedades científicas nacionales o internacionales.

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Primera página: *Título del artículo:* Corto, informativo y preciso. Nombre y apellido de los autores; afiliación institucional. Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia. Título en inglés. **Resumen:** Elaborado con un máximo de 250 palabras, debe reflejar de forma clara y precisa el contenido del artículo. La estructura del resumen depende del tipo de artículo. A continuación, **Palabras clave:** de 3 a 10. Todos los trabajos deben incluir el resumen en inglés (Abstract).

Revisión bibliográfica: Se recomienda una extensión máxima de 20 páginas. Estructurar su contenido utilizando subtítulos. Incluir como máximo 40 referencias bibliográficas. La estructura del resumen debe ser continua.

Artículo original: **Resumen:** Objetivos, métodos, resultados, conclusiones. **Introducción:** Se describen los fundamentos y objetivos del trabajo. **Materiales y Métodos:** Señalar tipo de trabajo, diseño, muestra, descripción del procedimiento utilizado, de los métodos analíticos y estadísticos aplicados. Los estudios en humanos deben ir acompañados con la carta de aceptación ética del comité de investigación; los realizados con animales de laboratorio deben indicar si se han seguido las normas respecto al uso y cuidados de los mismos. **Resultados:** No repetir en el texto todos los datos incluidos en tablas y figuras. **Discusión y conclusiones:** Evitar afirmaciones no contrastadas y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos. **Referencias Bibliográficas.**

Caso clínico: **Resumen:** Objetivos, caso clínico y conclusiones. **Introducción:** Intención o motivo de la presentación del caso. **Caso Clínico:** Descripción con datos del paciente, motivo de consulta, enfermedad actual, antecedentes personales y familiares pertinentes, datos positivos al examen físico, de laboratorio y de imagenología; diagnóstico planteado, tratamiento y evolución. **Discusión y conclusiones:** Destacar la importancia de la presentación del caso y evitar afirmaciones y conclusiones no respaldadas por los datos obtenidos. **Referencias Bibliográficas.**

Cartas al editor: Textos cortos en referencia a anteriores artículos publicados en la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. Deberán expresar claramente la referencia del artículo previo con el que pretenden suscitar reflexiva y respetuosa controversia. La editorial remitirá copia de la carta al autor original, facilitando la publicación simultánea de la misma y su réplica si existiere. Su contenido debe estar resumido en un máximo de 500 palabras, se puede incluir una sola ilustración y 5 referencias. El contenido debe ser original y no haber sido publicado anteriormente. El comité editor de la revista decide acerca de la publicación de la misma. Los autores a quien se refiere la carta, pueden enviar su respuesta si la consideran pertinente y la misma será publicada.

Elaboración de Tablas: Deben ser autoexplicatorias, suplementar pero no duplicar el texto y presentarse en páginas separadas. Deben enumerarse con números romanos y tener un título breve y claro; cada columna debe contener un encabezado corto; todos los símbolos y abreviaciones utilizadas tienen que estar claramente definidas al pie de la tabla. Se elaboran en blanco y negro y NO se deben aplicar efectos de sombra, 3D, plantillas predefinidas con color de Power Point o Word.

Ilustraciones (figuras): Gráficos, diagramas y fotografías, deben agregar información y no duplicarla. Se numeran con números arábigos y la leyenda se coloca en la parte inferior. Se identifica la fuente si se ha tomado de otra publicación. Las figuras enviarlas en formato jpg o jpeg, si son descargadas de internet deben tener un resolución mayor a 300 dpp o dpi.

Abreviaturas y símbolos: La primera vez que aparezcan en el texto deben estar precedidas por el término completo al que se refieren.

Unidades de medida: Emplear las unidades del Sistema Internacional (SI).

Referencias bibliográficas: Éstas deben ser pertinentes y actualizadas, deben citarse en el texto con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. Se deben abreviar los nombres de la revista según el estilo utilizado por el Index Medicus. **Artículo de revista:** Apellidos e iniciales del nombre de todos los autor(es), título del artículo, título abreviado de la revista; año; volumen y páginas inicial - final. Ejem: Brownie C, Habicht JP, Cogill B. Comparing indicators of health and nutritional status. *Am J Epidemiol* 1986;124:1031-1035. **Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista:** World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1992;70:17-23. **Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios, etc:** Koeberle F. Pathologic anatomy of enteromegaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103.L. **Libros de autores individuales:** Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217. Un capítulo de libro: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472. **Informes y documentos completos sin autor:** National Center for Health Services Research. Health technology assessment reports, 1984. Rockville, Maryland: National Center for Health Services Research; 1985; DHHS publication no (PHS) 85- 3373. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA 22161. Sitios en Internet: Pritzker TJ. An early fragment from Central Nepal. Ingress Communications. Disponible: <http://www.ingress.com/> ~Accesado 8 Junio 1995.

PRESENTACIÓN Y ENVÍO

El trabajo debe ser enviado al Editor-Director por correo electrónico: rvdeme@gmail.com. El envío del manuscrito implica una declaración del autor de que el mismo no ha sido publicado previamente o está siendo simultáneamente evaluado en otra revista. Es indispensable que todos los autores firmen la carta de presentación y que se incluyan especificaciones respecto a: conflicto de intereses, autoría, responsabilidad científica, consenso y derechos de autor.

PROCESO EDITORIAL

Todos los manuscritos enviados a la revista son revisados inicialmente por el Comité Editor el cual, acusará recibo del mismo, informará de su evaluación y se reserva el derecho de aceptar, modificar o rechazar cualquier trabajo. Los trabajos serán evaluados a ciegas por una terna arbitral. Para ello se recurre a evaluadores nacionales o internacionales, preferiblemente externos al comité editor de la revista. Los autores tienen la posibilidad de sugerir como posibles árbitros hasta 2 nombres de expertos en el área relacionada con el manuscrito. El comité editor se reserva el derecho de hacer correcciones tendientes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

Conflicto de intereses: Todos los autores de trabajos originales deben comunicar por escrito la existencia de la relación financiera o personal con cualquier entidad pública o privada de la cual se pudiera derivar algún posible conflicto de interés. El autor primer firmante del manuscrito de referencia, y el autor para co-responsabilidad, en su nombre y en el de todos los autores firmantes, declaran que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo. Autoría, responsabilidad científica y consenso: Solo aquellos individuos que han contribuido directamente al contenido intelectual del trabajo, diseño, adquisición de los datos, análisis e interpretación son incluidos como autores. Todos los autores deben manifestar por escrito su consenso para la versión enviada a publicación.

Derechos de autor: Una vez aceptado el trabajo, los autores ceden a la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo en exclusiva y con facultad de cesión a terceros, para un ámbito territorial mundial y por toda la duración de dichos derechos, el derecho a reproducir, editar, revisar, resumir, condensar y traducir el manuscrito, a distribuirlo y comunicarlo públicamente, incluida su puesta a disposición interactiva, para lograr su mayor difusión (Copyright). Los autores garantizan que es un trabajo propio, que no es copia, que no está o ha sido publicado con anterioridad y que los derechos de autor sobre el mismo no han sido previamente transferidos ni cedidos.