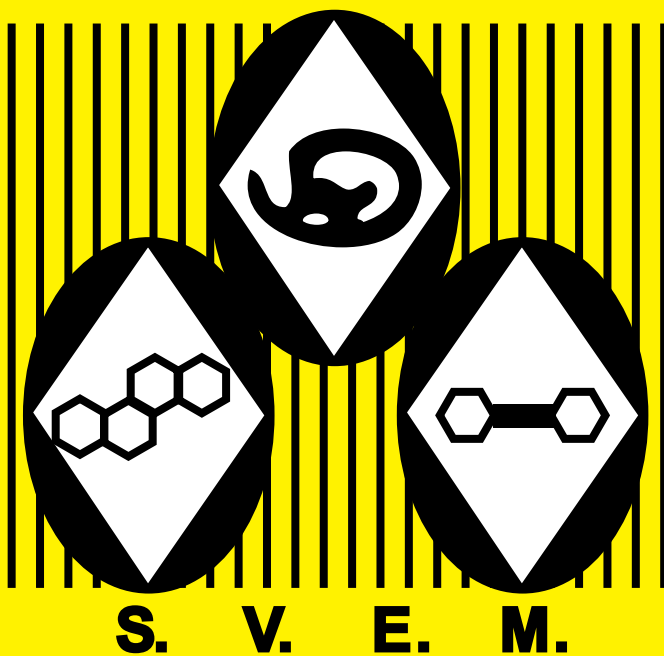


Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

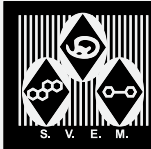
Volumen 17 número 2: Mayo-Agosto 2019 ISSN:1690-3110



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.*

EDITORAS DE PRODUCCIÓN

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

Dra. Sonia Edelmira Araujo. *Instituto Autónomo Hospital Universitario 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 La Sagrada Familia, 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. *Clínica 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.*

Dr. Roberto Lanes. *Hospital de Clínicas Caracas, Caracas-Venezuela.*

Dra. Sonia Tucci. *Universidad Oliver Pool, Liverpool-UK.*

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

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

Dra. Ingrid Libman. *Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.*

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 2018-2021.

PRESIDENTE:

Ingrid Yépez.

VICEPRESIDENTE:

Imperia Brajkovich.

SECRETARIO:

Roald Gómez.

TESORERO:

Tulio López.

1er. VOCAL:

Mercedes Santomauro.

2do. VOCAL:

Henry Marcano.

3er. VOCAL:

Gerardo Rojas.

DIRECCIÓN de la SVEM:

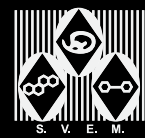
Av. Veracruz, Edif. La Hacienda.

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:** Trimestral
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:** Bs. 400.000 o \$ 20
Precio anual institucional: Bs. 300.000 o \$ 15

EDICIÓN **Diagramación y montaje:** Lic. Susana Morales Alcoreza
Correo electrónico: susanalconeza@gmail.com

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

Contenido

Editorial

EMERGENCIA HUMANITARIA COMPLEJA EN VENEZUELA. REALISMO MÁGICO DE ALTO NIVEL 55

Jueida Azkoul, Alba Salas, Roald Gómez-Pérez

Revisiones

EFFECTOS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA COGNICIÓN 61

Yusmary El Kantar, Mariela Paoli

Originales

ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y DEPRESIÓN: INFLUENCIA DEL GÉNERO, LA EDAD, EL GRADO DE ADIPOSIDAD Y LA ACTIVIDAD FÍSICA 69

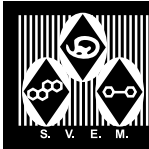
Tibisay Miranda, Darwing Villalta, Mariela Paoli

Casos Clínicos

PARAGANGLIOMA PRIMARIO FUNCIONANTE DE VESÍCULA SEMINAL 81

Gustavo Viorkis Pérez-Ortiz, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES 87



Contents

Editorial

COMPLEX HUMANITARIAN EMERGENCY IN VENEZUELA. MAGICAL REALISM HIGH LEVEL 55

Jueida Azkoul, Alba Salas, Roald Gómez-Pérez

Review

EFFECTS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS ON COGNITION 61

Yusmary El Kantar, Mariela Paoli

Original

ASSOCIATION BETWEEN OBESITY AND DEPRESSION: INFLUENCE OF GENDER, AGE, DEGREE OF ADIPOSITY AND PHYSICAL ACTIVITY 69

Tibisay Miranda, Darwing Villalta, Mariela Paoli

Clinical Cases

PRIMARY FUNCTIONAL PARAGANGLIOMA OF SEMINAL VESICLE 81

Gustavo Viorkis Pérez-Ortiz, Peter Gericke-Brumm, Eduardo Reyna-Villasmil

INSTRUCTIONS TO AUTHORS 87

EMERGENCIA HUMANITARIA COMPLEJA EN VENEZUELA, REALISMO MÁGICO DE ALTO NIVEL

Jueida Azkoul, Alba Salas, Roald Gómez-Pérez

Fundación Primeros Auxilios ULA (PAULA). Mérida, Venezuela

Rev Venez Endocrinol Metab 2019;17(2): 55-60

Casas muertas de Miguel Otero Silva¹ (1955)

Sinopsis: “es la denuncia del mal morir de una ciudad aniquilada por el paludismo, el gamonalismo y la guerra civil. Enfermedad, autoritarismo y violencia aparecen aquí como tres fantasmas que son uno solo, el que atestigua y propicia la lenta caída de Ortiz, el pueblo donde ha muerto Sebastián, el pueblo en el que Carmen Rosa tendrá que decidir si se queda o se va, ese pueblo donde como ningún sitio se vivió el pasado, pero donde ahora lo que priva es la urgencia, la inmediatez, la crudísima realidad del presente”

Actualmente Venezuela se ve sumergida en un abismo que no se le ve fin, las condiciones sociales, políticas, económicas, de recreación y salud están afectadas. Pero, ¿estamos realmente en una emergencia humanitaria compleja o como lo han tratado de llamar en los últimos días, una tragedia humanitaria?

A diferencia de una crisis humanitaria, la cual es un quiebre socio-económico condicionado por un conflicto bélico o un desastre natural, la emergencia humanitaria compleja es una situación grave en un país, donde hay una total o considerable ruptura de las políticas de estado, que engloba lo social, lo económico y la salud, entre otras, como resultado de un conflicto interno o externo, que severamente incapacita a la sociedad para sobrevivir y a las autoridades nacionales para responder. Es un eufemismo tomado por las diferentes organizaciones no gubernamentales (ONGs) para hablar de violación masiva y deliberada de los derechos humanos de una población².

En la emergencia humanitaria compleja, deben existir tres elementos claves que la identifican: una crisis alimentaria, repunte de enfermedades emergentes y reemergentes y un desplazamiento forzado de la población³.

1. ¿POR QUÉ SE HABLA DE CRISIS ALIMENTARIA?

En 2015, Jorge Arreaza, en ese entonces vicepresidente de Venezuela, recibió de manos de José Graziano Da Silva, director de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura (FAO, según sus siglas en inglés), el reconocimiento por el trabajo en la reducción de la pobreza y el hambre en Venezuela. Solo 29 países han logrado conseguir simultáneamente estas dos metas. Para entregar ese premio, la FAO se basó en cifras entregadas por el Estado Venezolano en las que se reportaba que el país latinoamericano había logrado reducir el hambre de 13,5% entre 1990 a 1992 a 5% entre 2007 y 2012, meta pautada por la Organización de las Naciones

Artículo recibido en: Mayo 2019. **Aceptado para publicación en:** Junio 2019.

Dirigir correspondencia a: : Roald Gómez-Pérez. Email: roaldg@hotmail.com; primerosauxiliosula2@gmail.com

Unidas (ONU) para el año 2015. Lo llamativo es que en los años venideros, en Venezuela no hay cifras oficiales con respecto al estado nutricional y de morbimortalidad de su población. En el reporte global de crisis alimentaria publicado en el 2017, la FAO publica «El empeoramiento de la situación económica en Venezuela puede causar una severa escasez de bienes de consumo, incluyendo comida y medicinas. Por lo tanto, la seguridad alimentaria necesita ser monitoreada»⁴.

Según el reporte de la ONU-FAO y la UNICEF en noviembre 2018⁵, se determinó que en Venezuela el porcentaje de población subalimentada subió de 5% al 11,5% entre 2016 y 2018, la desnutrición aguda global alcanzó porcentajes de emergencia en niños menores de 5 años y embarazadas de sectores pobres. Se estimó que 105.400 niños estaban en estado de desnutrición y 558.620 en riesgo de desnutrición, lo cual equivale a pobreza crítica. A esto se suman 38.160 mujeres embarazadas (20%) en estado de desnutrición, además, estimando que el 50% de la población (16.75 millones de venezolanos) están en estado de pobreza. Para el año 2017, la encuesta Nacional de Condiciones de Vida (Encovi)^{6,7}, reportó que el 64% de la población venezolana había perdido 11,2 kg de peso en promedio, concluyendo que el venezolano para ese momento tenía una ingesta calórica diaria de 600 Kcal/día.

El 94% de la población venezolana no cuenta con ingresos suficientes para pagar los precios de una canasta de alimentos y de servicios básicos por las extremas condiciones de privación económica, especialmente aquellos venezolanos mayores de 60 años que viven de una pensión (1,6 millones de personas). El 80% de los hogares venezolanos viven en inseguridad alimentaria por el cierre de establecimientos, la escasez y costos de los alimentos y las dificultades para cocinar por falta de agua, gas y electricidad^{8,9}.

La Federación Venezolana de Maestros (Cendas-FVM)¹⁰ anunció que el precio de la Canasta Básica Familiar (CBF) en mayo de 2019 es de 2.552.836,38 BsS. La cifra expuesta representa un aumento de 628.571,46 BsS, equivalente al 32,7%

de aumento con respecto al mes de abril. Según este reporte, se requieren 63,8 salarios mínimos para poder adquirir la canasta alimentaria, para una familia de cinco miembros. Para tener claro el impacto de esta inflación se debe enfatizar que el bono alimentario diario que recibe un trabajador en Venezuela es de 833,33 BsS, mientras un almuerzo en promedio cuesta 11.000,00 BsS en los establecimientos más económicos.

Aunque la emergencia humanitaria en alimentación compromete severamente este derecho humano para los 31.8 millones de venezolanos, existen poblaciones y comunidades en extrema pobreza por los efectos del hambre y la desnutrición. Por esta razón, Venezuela actualmente se encuentra entre los primeros países del mundo con grave inseguridad alimentaria.

2. ENFERMEDADES EMERGENTES Y REEMERGENTES

Las políticas de salud establecidas en los últimos años en Venezuela han quebrantado el estado de bienestar de la población. El déficit de políticas en medicina preventiva y la escasez de medicamentos tanto de alta como de baja rotación, han condicionado un repunte en la morbi-mortalidad del venezolano. Si nos centramos en los índices de mortalidad materna e infantil (indicadores de salud de una población) de los últimos años, en Venezuela, tendríamos que comenzar por decir, que 25.000 embarazadas no reciben control prenatal y 7.500 se controlan tardíamente en el octavo y noveno mes de embarazo, poniendo en riesgo sus vidas y las de sus hijos⁹. La mortalidad infantil y materna en Venezuela subió en los últimos años, las cifras son preocupantes; el boletín epidemiológico número 52 del año 2016, publicado por el Ministerio para el Poder Popular para la Salud (MPPS)¹¹, muestra que el número de muertes en mujeres embarazadas creció 65,79% en 2016 (756 muertes), cifra superior a la del 2015, cuando se registraron 456 muertes. La tasa de mortalidad materna para el año 2016 fue de 120 muertes por 100.000 nacidos vivos registrados. En el año 2015 fallecieron 8.812 niños menores de un

año, cifra que incrementó en un 30,12% para el año 2017, con 11.466 niños fallecidos.

Con respecto al repunte de enfermedades reemergentes, no existen cifras oficiales en los últimos años. Sin embargo, según datos reportados por algunas ONGs^{12,13}, el año pasado en Venezuela se reportó 1 millón de casos de paludismo, siendo el único país de América con más de 100.000 casos al año, comparándose con los países Africanos. La OMS advirtió su preocupación por el repunte de casos de esta enfermedad, pasando de 136.000 afectados en el 2015, a 406.289 durante el 2017, año en el que se produjo el último registro oficial. Los planes de vacunación en un alto porcentaje de la población no se han cumplido, lo que hace que enfermedades erradicadas en Venezuela hace más de 20 años, como difteria y sarampión estén en primera fila en pleno siglo XXI. Hasta el año 2018 se habían reportado 3.000 casos sospechosos de difteria; de estos, 1.612 han sido confirmados hasta la fecha, 128 por análisis de laboratorio y 1.484 por criterio clínico o nexo epidemiológico, con un registro de 150 muertes. En el último reporte epidemiológico, equivalente a la semana número 8 (24 febrero 2019), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) contabilizó 164 casos y confirmó 10 muertes. Entre 2016 y 2019, esta enfermedad ha cobrado la vida de 280 personas. La OPS alerta que la tasa de letalidad de los casos confirmados aumentó, pasando de 20% en 2018 a 26% para el 2019. La epidemia sigue activa, incluso nueve meses después de que la directora de la OPS, visitara Venezuela y pidiera al Estado “acciones urgentes” para responder a enfermedades reemergentes y prevenibles por vacuna^{14,15}.

Con respecto al sarampión, según datos de la OPS, desde julio de 2017 hasta marzo de 2019, los países de las Américas que han reportado casos de esta enfermedad son: Brasil, Venezuela, Colombia, Chile, Argentina, Estados Unidos, Canadá, México, Costa Rica y Bahamas. En el resumen de este reporte, Venezuela ocupa el segundo lugar con 6.242 casos que representa el 35,74% (508 casos en poblaciones indígenas ubicadas en los

estados Delta Amacuro, Amazonas, Monagas y Zulia) y 76 defunciones por el virus de las cuales 62 ocurrieron en poblaciones indígenas de los estados Delta Amacuro y Amazonas. A principios de abril del 2019, fue lanzado el Plan Nacional de Vacunación, un esfuerzo en conjunto de la OPS y el MPPS, con el fin de detener la aparición del sarampión y la difteria; sin embargo, aún hay un gran déficit de distribución de las vacunas en los diferentes distritos sanitarios de la ciudad capital y sin hablar del resto del país¹⁶.

Los planes en control de enfermedades crónicas han mermado, según el reporte de la ONUSIDA para el año 2016¹⁷, 120.000 venezolanos eran seropositivos, Venezuela ocupa el tercer lugar de nuevos casos de VIH-SIDA en Latinoamérica; el 45% se encuentran en riesgo de morbi-mortalidad por dificultades para conseguir tratamiento, la escasez de los medicamentos retrovirales se estima en un 90% lo que sentencia a muerte a más de 70.000 personas, una problemática que arrastra la nación desde el año 2012. Además, el programa VIH-SIDA a nivel nacional, actualmente no está realizando pruebas de carga viral, ni contaje de CD4-CD8, ni las pruebas serológicas para despistaje, inclusive en los donantes de los bancos de sangre, lo que dificulta tener unas cifras claras de la incidencia de la enfermedad en la población general. Cerca del 10% de los venezolanos con VIH han abandonado el país en los últimos años, empujados por la grave crisis política y económica. Según lo informado por el Ministerio de Salud de Colombia, sobre las atenciones a refugiados y migrantes venezolanos, se han generado 2.395 atenciones relacionadas con VIH-SIDA entre marzo de 2017 y octubre de 2018. En el caso de Perú, el Ministerio de Salud (MINSA) informó que hasta agosto de 2018 había 1.022 venezolanos con VIH-SIDA¹⁸⁻²¹.

La tuberculosis (TBC) en Venezuela ha aumentado progresivamente en los últimos años, sobre todo en poblaciones de alto riesgo. En el informe del año 2017^{22,23}, la OMS registró un total de 10.952 casos de tuberculosis en Venezuela, lo que representó un aumento de 2.400 casos en comparación con el año

anterior, cuando se registraron 8.542 casos. Estas son las cifras más altas registradas en Venezuela durante los últimos 40 años, lo que demuestra un colapso del sistema de salud. En el estado Falcón, la ONG Salud Colectiva²⁴ reporta en el primer trimestre del 2019, 44 casos confirmados de TBC. Como bien lo menciona el exministro de salud, José Félix Oletta, en su artículo publicado en "The New York Times" (2018)²⁵, "si hay alguna enfermedad que es indicador de la pobreza, «esa es la tuberculosis»".

A mediados de 2018 se inició "El Plan Maestro", que nace como estrategia elaborada por el MPPS, la OPS, la ONUSIDA y la sociedad civil, que coordina el apoyo de la cooperación técnica internacional para atender las epidemias de VIH, malaria y tuberculosis en Venezuela durante los próximos tres años. Veintiocho millones de dólares es la cifra que necesita el Gobierno venezolano para comprar medicamentos y activar el Plan Maestro, el cual busca dar respuesta a la crisis de estas enfermedades en el país. Hasta la fecha, el Estado apenas cuenta con 5 millones de dólares, monto que desembolsó el Fondo Mundial para la Lucha contra el VIH-SIDA, Tuberculosis y Malaria a mediados del 2018¹⁸.

El déficit de medicamentos para los pacientes con cáncer ha llevado a un alza de los casos en fase terminal, de un 38% para el 2010 aumentó a un 65% en el 2017. Si a esto le sumamos el número de pacientes con enfermedades crónicas donde incluimos la diabetes, la hipertensión arterial, las enfermedades neurológicas degenerativas, la insuficiencia renal crónica, entre otras, suman aproximadamente 3.870.000 pacientes, de los cuales solo el 50% tienen acceso al tratamiento, por lo que se puede inferir que la población venezolana está en alto riesgo de morir.

3. DESPLAZAMIENTO FORZADO

De acuerdo a los reportes de migración, 55% de los hogares de Venezuela tiene por lo menos un miembro que ha migrado. Según las declaraciones de la embajadora de ACNUR, hasta este año se

dictamina que 3.400.000 venezolanos han migrado o están refugiados en algún lugar del planeta, de los cuales, 2.700.000 están en la América latina y el Caribe; de estos, se estima que más de 390.000 solicitudes de asilo se han realizado en diferentes partes del mundo entre 2014-2018, mientras, 2.310.000 viven bajo otras formas de estadías legales²⁶.

En el área de la salud, la migración es devastadora; de los 66.138 médicos venezolanos que se encontraban trabajando en el país para el año 2014, la Federación Médica Venezolana (FMV) advierte que al menos un 33% (22.500 médicos) habrían migrado. El informe de la OMS agrega que la migración de médicos ha afectado predominantemente a algunas especialidades específicas, las cuales están estrechamente relacionadas con las áreas de emergencias, como neonatología, anestesiología, cuidados intensivos y atención de urgencias. Pero no solo los médicos han dejado el vacío en el sistema de salud, se calcula que más de 6.000 bioanalistas y técnicos de laboratorio se han ido del país, mientras que el Colegio Nacional de Profesionales de Enfermería de Venezuela estima que entre 3.000 y 5.000 enfermeros también han migrado²⁷.

La realidad de Venezuela es sombría, llena de desalojo, enfermedad y desnutrición, elementos claves en el concepto de la Emergencia Humanitaria Compleja, ruptura total en las políticas de estado para el bienestar social, económico y de salud del colectivo a nivel nacional. Parece un dejavú que nos deja inmersos en las téticas páginas de la clásica novela de Miguel Otero Silva y nos lleva a la barbarie de la dictadura Gomecista.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Otero Silva M. Casas muertas. Editorial Losada, Buenos Aires Argentina. 1981 ISBN 9788432213571.
2. Cliffe L, Luckham R. "Complex political emergencies and the state: failure and the fate of the state", en Third World Quarterly. Vol 20, N° 1, 1999, pp. 27-50.

3. Pérez de Armillo K, Areizaga M. Emergencia Compleja. En: Diccionario de Acción Humanitaria y Cooperación al Desarrollo. Accesado en febrero 2019. Disponible en: <http://www.dicc.hegoa.ehu.es/listar/mostrar/85>.
4. Avendaño O. FAO pasa de premiar a Venezuela a alertar sobre crisis alimentaria. Accesado en abril 2017. Disponible en: <https://es.panampost.com/orlando-avendano/2017/04/24/fao-venezuela-crisis-alimentaria/>
5. Unicef. La desigualdad agrava el hambre, la desnutrición y la obesidad en América Latina y el Caribe. Accesado en noviembre 2018. Disponible en: <https://www.unicef.org/lac/comunicados-prensa/la-desigualdad-agrava-el-hambre-la-desnutricion-y-la-obesidad-en-AL>
6. Landaeta-Jiménez M, Herrera M, Ramírez G, Vásquez M. Alimentación. ENCOVI. Encuesta sobre condiciones de vida Venezuela 2017. Accesado en enero 2019. Disponible en: <https://www.fundacionbengoa.org/encovi/encovi-2017.asp>
7. Pilato E. Encovi 2017: “La dieta del venezolano es anémica”. Accesado en febrero 2018. Disponible en: <http://www.usb.ve/home/node/4577>
8. Meza JG. 80% de los hogares venezolanos vive en inseguridad alimentaria. Accesado en enero 2019. Disponible en: http://www.el-nacional.com/noticias/sociedad/los-hogares-venezolanos-vive-inseguridad-alimentaria_265784.
9. Fundación Bengoa. Reporte nacional de emergencia humanitaria compleja en Venezuela, derecho a la alimentación. Accesado en diciembre 2018. Disponible en: <https://www.fundacionbengoa.org/noticias/2019/Reporte%20Nacional%20EHC%20Derecho%20a%20la%20Alimentaci%C3%B3n%20y%20Nutrici%C3%B3n%20diciembre%202018%20Espa%C3%B1ol.pdf>
10. Centro de Documentación y Análisis Social de la Federación Venezolana de Maestros (CENDAS-FVM). Canasta alimentaria de abril 2019 aumentó a 1 millón 924 mil 265,02 bolívares. Accesado en mayo 2019. Disponible en: https://www.aporrea.org/imagenes/2019/05/canasta_bsica_abril2019.jpg.
11. MPPS. Resumen de la Situación Epidemiológica Nacional. Semana Epidemiológica N° 52. 25 al 31 de Diciembre de 2016, Año de edición LX
12. Pineda Sleinan J. Venezuela supera el millón de casos de malaria en 2018, estima sociedad de salud pública. Accesado en noviembre 2018, disponible en: <http://efectococuyo.com/salud/venezuela-superara-el-millon-de-casos-de-malaria-en-2018-estima-sociedad-de-salud-publica/>
13. WHO. Paludismo El informe de este año de un vistazo. Accesado en Noviembre 2018. Disponible en: <https://www.who.int/malaria/media/world-malaria-report-2018/es/>
14. Pineda Sleinan J. Diez muertes y más de 160 casos de difteria registra OPS en Venezuela solo en 2019. Accesado en marzo 2019. Disponible en: <http://efectococuyo.com/salud/diez-muertes-y-mas-de-160-casos-de-difteria-registra-ops-en-venezuela-solo-en-2019/>
15. Observatorio Venezolano de la Salud. Difteria. Accesado en julio 2017. Disponible en: <https://www.ovsalud.org/boletines/salud/difteria/>
16. Acción solidaria. Confirman 283 casos de sarampión en Venezuela durante primer trimestre de 2019. Accesado en mayo 2019. Disponible en: <http://www.accionsolidaria.info/website/confirman-283-casos-de-sarampion-en-venezuela-durante-primer-trimestre-de-2019/>
17. ONUSIDA. Venezuela. Visión general. Accesado en Mayo 2019. Disponible en: <https://www.unaids.org/es/regionscountries/countries/venezuela>
18. Acción solidaria. Con el VIH Venezuela regresó a la década de los 80. Accesado en marzo 2019. Disponible en: <http://www.accionsolidaria.info/website/con-el-vih-venezuela-regreso-a-la-decada-de-los-80/>
19. Tal Cual. Venezuela ocupa tercer puesto en Latinoamérica con nuevos casos de VIH. Accesado en marzo 2018. Disponible en: <https://talcualdigital.com/index.php/2018/03/08/venezuela-ocupa-tercer-puesto-en-latinoamerica-con-nuevos-casos-de-vih/>
20. AVESA. ACCSI. Aliadas en Cadena. Los derechos y la salud sexual y reproductiva en Venezuela tomo 4: vih/sida. Proyecto financiado por la Unión Europea. Caracas, Venezuela 2015
21. Notitarde. VIH- Sida, la meta es llegar a cero. Accesado en noviembre 2016. Disponible en: <http://www.notitarde.com/vih-sida-meta-llegar-cero/>
22. Pineda Sleinan J. Venezuela registró más de 10 mil casos de tuberculosis en 2017, según OMS. Accesado en septiembre 2018. Disponible en <http://efectococuyo.com/salud/venezuela-registro-mas-de-10-mil-casos-de-tuberculosis-en-2017-segun-oms/>.
23. ONGs. Emergencia humanitaria compleja en Venezuela. Derecho a la salud. Reporte nacional, septiembre 2018. Accesado en septiembre 2018. Disponible en: <https://www.derechos.org.ve/web/wp-content/uploads/reportenacional-ehc-derecho-a-la-salud-septiembre-2018-espac3%b1o11.pdf>.

24. Anngi Sarmen Alerta: Fueron reportados 44 casos de tuberculosis en el estado Falcón. Accesado en mayo 2019. Disponible en: <https://www.notivenezuela.com/noticia/alerta-fueron-reportados-44-casos-de-tuberculosis-en-el-estado-falcon-23822>.
25. Semple K. 'We're Losing the Fight': Tuberculosis Batters a Venezuela in Crisis. Accesado en marzo 2018. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2018/03/20/world/americas/venezuela-tuberculosis.html?ref=nyt-es&mcid=nyt-es&subid=article>.
26. ACNUR. Los flujos de venezolanos continúan constantes, alcanzando ahora la cifra de 3,4 millones. Accesado en febrero 2019. Disponible en: <https://www.acnur.org/noticias/press/2019/2/5c700eb94/los-flujos-de-venezolanos-continuan-constantemente-alcanzando-ahora-la-cifra.html>.
27. Egui Brito V. La emigración de los médicos venezolanos, otro drama para la salud. Accesado en julio 2018. Disponible en: <https://www.diariolasamericas.com/americas-latina/la-emigracion-los-medicos-venezolanosotro-drama-la-salud-n4156821>

EFFECTOS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN LA COGNICIÓN

Yusmary El Kantar, Mariela Paoli

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2019;17(2): 61-68

RESUMEN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es un trastorno auto inmunitario que se produce como consecuencia de la destrucción de las células β pancreáticas y la incapacidad absoluta del individuo para producir insulina. Las complicaciones micro y macrovasculares de la DM1 son ampliamente conocidas e investigadas en quienes padecen esta condición, sin embargo poca atención se ha prestado a sus consecuencias en la función cognitiva. Algunos estudios han demostrado alteraciones en memoria, atención, velocidad de procesamiento e inteligencia en los individuos diabéticos tipo 1 al ser comparados con controles sanos, siendo más significativas las diferencias en adultos que en niños. Para explicar el efecto fisiopatológico de la DM en la cognición, se han propuesto varios mecanismos: hipo e hiperglucemia, cetoacidosis, déficit de insulina, activación de vías inflamatorias, producción de especies reactivas de oxígeno, complicaciones microvasculares, entre otros. Por otra parte, diversas características de la DM1 como la edad de inicio, la duración del padecimiento y el control glucémico pueden tener una influencia variable en las funciones cognitivas de los individuos que viven con esta enfermedad. Es controversial si se debe incluir la evaluación de la cognición en la atención integral que se brinda a los pacientes diabéticos, puesto que su alteración podría interferir con la capacidad para cumplir con las actividades de automonitoreo y seguimiento de las pautas de tratamiento, indispensables para garantizar calidad de vida en estos individuos. En este artículo se presenta un resumen de la evidencia disponible a la fecha.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 1, cognición, cetoacidosis, hipoglucemia, control metabólico.

EFFECTS OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS ON COGNITION

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (DM1) is an autoimmune disorder that occurs as a result of the destruction of pancreatic β cells and the absolute inability to produce insulin by the individual. Micro and macrovascular complications of DM1 are widely known and investigated in those who suffer this condition; however little attention has been given to its consequences on cognitive function. Some studies have shown alterations in memory, attention, speed of processing and intelligence in type 1 diabetic individuals when compared to healthy controls, the differences being more significant in adults than in children. To explain the pathophysiological effect of DM on cognition, several mechanisms have been proposed: hypo and hyperglycemia, ketoacidosis, insulin deficiency, activation of inflammatory pathways, production of reactive oxygen species, microvascular complications, among others. On the other hand, various characteristics of DM1 such as the age of onset, the duration of the condition and glycemic control may have a variable influence on the cognitive functions of individuals living with this disease. It is controversial whether the assessment of cognition should be included in the comprehensive care provided to diabetic patients, since its alteration could interfere with the ability to comply with the activities of self-monitoring and follow-up of treatment guidelines, essential to guarantee quality of life in these individuals. This article presents a summary of the evidence available to date.

Keywords: Type 1 diabetes mellitus, cognition, ketoacidosis, hypoglycemia, metabolic control.

Artículo recibido en: Marzo 2019. Aceptado para publicación en: Junio 2019
Dirigir correspondencia a: Yusmary El Kantar. Email: ymaryelkb@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es un trastorno auto inmunitario que se produce como consecuencia de la destrucción de las células β pancreáticas y la incapacidad absoluta del individuo para producir insulina, así, quienes la padecen son propensos a la cetoacidosis y dependen enteramente de la administración de insulina exógena para sobrevivir¹. El inicio de esta patología suele ser durante la infancia o la juventud, pero puede ocurrir a cualquier edad. La DM1 afecta a casi 15 millones de niños en todo el mundo². En nuestro país la incidencia anual es de aproximadamente 0,1 por cada 100.000 habitantes^{3,4}.

Los efectos deletéreos de la DM1 en el sistema nervioso periférico, sistema cardiovascular, ocular y renal son ampliamente conocidos, sin embargo, poca atención se ha dado a las consecuencias de este padecimiento en la función cognitiva^{5,6}.

La cognición se define como el grupo integrado e interrelacionado de procesos mentales involucrados en la adquisición, comprensión, almacenamiento del conocimiento y su uso en actividades de la vida diaria⁷. El funcionamiento cognitivo comprende múltiples dominios como memoria, lenguaje, visuoconstrucción, percepción, atención y funciones ejecutivas que incluyen razonamiento, resolución de problemas y toma de decisiones^{8,9}, que son esenciales para todos los aspectos de la existencia cotidiana. Por disfunción cognitiva se entiende cualquier cambio en el funcionamiento cognitivo normal, que puede variar de sutil (decremento cognitivo) a severo (deterioro cognitivo)¹⁰. Los diferentes aspectos de la función cerebral se han evaluado desde hace varios años mediante el empleo de pruebas neurocognitivas, las cuales son consideradas el estándar de oro para tal fin⁵.

Comparados con individuos no diabéticos, los pacientes con DM1 pueden tener reducción de la efectividad en las siguientes áreas cognitivas: inteligencia, velocidad de procesamiento de la información, atención y percepción visual¹¹.

Sin embargo, hasta ahora, la evidencia correspondiente al impacto de la DM1 en la cognición es contradictoria, el debate continúa en relación a la presencia y extensión de la disfunción cognitiva general y de déficits en dominios específicos¹². Estas diferencias pueden ser debidas en parte a los diversos tipos de diseños de los estudios (algunos transversales, otros longitudinales), a la variedad de las pruebas empleadas para evaluar la función cognitiva, al procedimiento para la selección de la muestra y a la heterogeneidad en el control glucémico de los pacientes incluidos en cada investigación¹³.

DIFERENCIAS ENTRE ADULTOS Y NIÑOS CON DM1

Una disfunción cognitiva leve a moderada en pruebas de memoria y atención, fue por primera vez reportada en 1922 en pacientes con DM¹⁴. En 1961 Ack y col¹⁵ demostraron una significativa disminución en el coeficiente intelectual en individuos diabéticos tipo 1 con diagnóstico de la enfermedad antes de los cinco años, al compararlos con sus hermanos no diabéticos. Según Northam y col^{16,17}, luego de evaluar 123 niños diabéticos entre 3 y 14 años de edad, el inicio del deterioro cognitivo puede aparecer poco después del diagnóstico de la DM1, y las alteraciones en pruebas de inteligencia general persisten con el transcurrir del tiempo.

Los efectos cognitivos de la DM1 han sido señalados de manera más contundente en adultos que en niños, lo que sugiere que pueden estar relacionados con la larga evolución de la enfermedad. Brismar y col¹⁸ reportaron que la edad de inicio y la duración de la DM1 eran fuertes predictores del desempeño neuropsicológico, al menos en adultos. Nunley y col¹⁹ demostraron deterioro cognitivo clínicamente relevante cinco veces más en adultos con DM1 de inicio antes de los 18 años, en comparación con controles sanos. Del mismo modo, Awad y su grupo²⁰ observaron que los adultos diabéticos tipo 1 tenían puntajes más bajos en los test de velocidad de procesamiento y memoria a corto plazo que los controles sin diabetes.

A la fecha, se han publicado varios metanálisis evaluando el efecto de la DM1 en la función cognitiva de los niños con este diagnóstico. El de Gauderi y col²¹ en el 2008, que incluyó 15 estudios con un total de 1.029 diabéticos tipo 1, demostró que los pacientes, especialmente aquellos que debutaron con la DM1 antes de los 7 años de edad, tenían un rendimiento ligeramente más bajo que los controles en cognición general en todos los dominios, excepto en aprendizaje y memoria donde no fue estadísticamente diferente. Un año más tarde, Naguig y su grupo²² concluyeron que los niños diabéticos se desempeñaron significativamente peor en las pruebas que evaluaban habilidades visoespaciales, velocidad motora y atención; no observaron diferencias entre inicio temprano y tardío de la enfermedad, pero si hubo efectos de la hipoglucemia severa en memoria verbal a corto plazo.

No obstante esta evidencia, la asociación entre DM1 y deterioro en las funciones cognitivas no ha sido reportada por todos los investigadores. En 2002, un artículo suizo²³ demostró que el promedio del desarrollo intelectual de los diabéticos fue comparable al de los niños no diabéticos. En el trabajo de Ly y col²⁴ no hubo diferencias significativas en habilidades intelectuales generales y memoria entre adolescentes diabéticos tipo 1 con inicio temprano de la enfermedad y sus controles; del mismo modo, dos trabajos españoles^{25,26} tampoco demostraron diferencias significativas en el desempeño cognitivo.

FISIOPATOLOGÍA DE LOS CAMBIOS COGNITIVOS EN LA DM1

Para tratar de explicar el efecto fisiopatológico de la DM en la cognición, se han propuesto varios mecanismos: hipo e hiperglucemia, cetoacidosis, déficit de insulina, activación de vías inflamatorias, producción de especies reactivas de oxígeno, complicaciones microvasculares, entre otros.

Dado que el cerebro requiere para su funcionamiento de grandes cantidades de glucosa, los cambios bruscos en las concentraciones plasmáticas de ésta, (variabilidad glucémica) pueden comprometer su función, especialmente durante el desarrollo en los primeros años de

vida²⁷. La glucosa, al igual que la insulina, es transportada a través de receptores específicos por la barrera hemato encefálica (BHE). Se ha demostrado una alta concentración de receptores de insulina en neuronas y células gliales en áreas relacionadas con la memoria a largo plazo y la memoria de trabajo, incluyendo el lóbulo temporal, el hipocampo y la corteza prefrontal²⁸.

Estudios en animales han puesto en evidencia que la insulina promueve la formación de dendritas y de sinapsis, favorece la activación de células madre neuronales y la neuroprotección²⁹. La insulina tiene efectos moduladores de la actividad sináptica, tanto en la transmisión glutamérgica y gabaérgica, como en la actividad de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y de los canales de potasio en diferentes regiones del sistema nervioso central (SNC)²⁸. La insulina además regula la fosforilación de proteínas Tau³⁰, y en pacientes con DM1, los niveles elevados de éstas proteínas están asociados a un deterioro en la integridad de la sustancia blanca cerebral³¹. Puesto que, la enzima encargada de degradar a la insulina en el cerebro también metaboliza la proteína amiloide β , las condiciones de insulinoresistencia y/o déficit de insulina están implicadas en la generación de placas de amiloide a nivel cerebral¹⁰.

En 1994 Biessels y col³² propusieron que la alta variabilidad glucémica puede modificar la función de los neurotransmisores, incluyendo disminución de acetilcolina, del recambio de serotonina, de la actividad de dopamina y aumento de norepinefrina. Cambios agudos de la glucemia alteran el flujo sanguíneo cerebral y pueden generar variaciones osmóticas en las neuronas que perturbarían su funcionamiento³³. Esto está en concordancia con los resultados del metanálisis de He y col¹², quienes encontraron que los extremos glucémicos fueron asociados con pobre cognición general y un desempeño ligeramente más bajo en pruebas de memoria en niños diabéticos tipo 1, comparados con controles sanos.

La hiperglucemia genera especies reactivas de oxígeno que provocan daño y muerte neuronal por diversos mecanismos (activación de la vía de los polioles, incremento de productos de glicación avanzada, activación de protein quinasa C y de las

vías de las hexosaminas). El cerebro es vulnerable al estrés oxidativo, porque su metabolismo es altamente aeróbico, y los niveles de glutatión peroxidasa y catalasa son muy bajos⁷. El estrés oxidativo resulta en daño osmótico de la BHE, de la microvasculatura y de las estructuras nerviosas⁶.

En los diabéticos, niveles elevados de citoquinas inflamatorias como proteína c reactiva, factor de necrosis tumoral α , interleucina-1 β e interleucina-6 pueden alterar la permeabilidad de la BHE³⁴ y activar las glías por vías de señalización de la quinasa c-Jun N-terminal (JNK) y del factor nuclear κ B (NF- κ B), que fosforilan el sustrato del receptor de insulina y bloquean su acción³⁵.

A su vez, episodios repetidos de hipoglucemia de moderada a severa gravedad se han implicado también como posibles causas de la disfunción cognitiva en los diabéticos. Se ha demostrado que durante eventos agudos, se deterioran el desempeño en memoria verbal inmediata, memoria de trabajo y memoria tardía, junto con habilidades motoras, espaciales y la cognición global³⁶. Pero el efecto a largo plazo de las hipoglucemias es menos claro. Las investigaciones de Wysocki y col³⁷, de Brands y col³⁸ y de Jacobson y col³⁹ señalaron que no impactan negativamente el desarrollo intelectual, mientras que Hannonen y su equipo⁴⁰ informaron deterioro cognitivo y más dificultades para el aprendizaje en el grupo de niños diabéticos tipo 1 con antecedentes de hipoglucemias severas. El metanálisis de Blasetti y col⁴¹ con un total de 900 niños con DM1, evidenció una leve pero significativa disminución en el desempeño cognitivo en aquellos que tenían historia de hipoglucemias severas, exclusivamente en cuatro dominios: inteligencia, aprendizaje, memoria y fluidez verbal. Por lo tanto, es probable que la relación entre hipoglucemias severas y disfunción cognitiva sea más evidente en adultos y ancianos que en niños¹¹.

La diabetes también es responsable de angiopatía amiloide y de engrosamiento de la membrana basal capilar con la consecuente enfermedad microvascular³⁶. Ryan y col⁴² han señalado asociación entre los cambios en los vasos retinianos (aún sin retinopatía manifiesta) y la disfunción cognitiva, sugiriendo que ambas complicaciones

pueden ser expresión de un proceso fisiopatológico microvascular similar.

Con respecto a la cetoacidosis diabética (CAD), se ha establecido que está implicada en reducción de memoria espacial^{43,44}, incluso un único episodio de CAD moderada o severa al diagnóstico en niños está asociada con más bajos puntajes en pruebas cognitivas y alteración en el crecimiento cerebral⁴⁵. Se ha reportado un incremento en los niveles de enolasa específica de neuronas (un marcador de degeneración neuronal) 12 y 24 horas luego del inicio de esta complicación aguda de la diabetes⁴⁶. Además, se han comunicado anomalías en la sustancia gris y en el metabolismo cerebral relacionadas con disminución en memoria y atención sostenida en niños luego de una CAD⁴⁷.

Así, diversas características de la DM1 como la edad de inicio, la duración del padecimiento, el control glucémico, la presencia de complicaciones agudas y crónicas pueden tener una influencia variable en las funciones cognitivas de quienes viven con esta condición²⁷. En relación con la evolución de la DM1, el estudio longitudinal de Kirchoff y col⁴⁸ evidenció que las alteraciones en las pruebas que evalúan habilidades visuoespaciales y memoria aparecen precozmente, mientras que las diferencias en la velocidad de procesamiento entre diabéticos y no diabéticos emergen con el tiempo. Con respecto al control metabólico, Stanislawska y su grupo⁴⁹ demostraron que niños y adolescentes diabéticos tipo 1 con peor control, expresado como hemoglobina glicada A1c (Hb A1c) superior a 8,6% tenían un coeficiente intelectual más bajo que aquellos con Hb A1c entre 7,6 y 8,5%.

EVIDENCIA DE NEUROIMÁGENES Y ESTUDIOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS

Algunas investigaciones utilizando electroencefalogramas demostraron disminución de la actividad de ondas rápidas en regiones temporales y occipitales junto con un incremento en la actividad de ondas lentas en la región frontal en los diabéticos tipo 1, comparados con los controles sanos^{50,51}.

Recientemente, el uso de técnicas de imagen ha permitido señalar alteraciones estructurales en el cerebro de los pacientes diabéticos tipo 1⁵². Musen y col⁵³ evidenciaron más baja densidad en la sustancia gris en la región cerebral posterior, temporal y cerebelo, en relación con mal control metabólico, edad temprana al momento del diagnóstico y mayor frecuencia y severidad de hipoglucemias. Por su parte, Wessels y col⁵⁴ afirmaron reducción en el volumen de la sustancia blanca, especialmente en aquellos diabéticos tipo 1 con retinopatía proliferativa; Mazaika y su grupo⁵⁵ expusieron en un estudio prospectivo, usando RMN cerebral, que los niños con DM1 tenían crecimiento más lento de la sustancia blanca y gris a nivel cortical y en cerebelo. Toprak y col⁵⁶ utilizando RMN cerebral con técnica de difusión en niños diabéticos tipo 1, pusieron en evidencia cambios sugestivos de daño axonal y de la mielina en la cápsula interna y el tálamo, demostrando además que estaban correlacionados negativamente con el coeficiente intelectual.

INFLUENCIA DE LAS ALTERACIONES COGNITIVAS INDUCIDAS POR LA DM1 EN LA VIDA DIARIA

Aún es necesario determinar si los déficits cognitivos identificados en algunos estudios tienen un verdadero impacto en la calidad de vida de quienes sufren DM1. En relación al rendimiento académico Meo y col⁵⁷ documentaron en 36 adolescentes con un promedio de 6,11 años de evolución de la enfermedad, puntajes más bajos en exámenes escritos que evaluaban 7 áreas académicas. Resultados similares habían sido obtenidos por Dahlquist y col⁵⁸ en Suecia, al analizar los promedios escolares de 5.159 adolescentes diabéticos tipo 1. En contraste, el grupo de Cooper⁵⁹ más recientemente en Australia, concluyó que la DM1 no está asociada con una disminución significativa en el desempeño escolar.

Hay evidencia de que la cognición predice las habilidades de automanejo en pacientes con DM⁶⁰. McNally y col⁶¹ demostraron en 235 diabéticos tipo 1 entre 9 y 11 años de edad, que el nivel de funcionamiento ejecutivo se asociaba con la

adherencia al régimen de tratamiento y autogestión y esto a su vez con control metabólico.

Pese a la diversidad de resultados en las investigaciones, y aunque resulta razonable evaluar los potenciales déficits académicos o cognitivos en individuos con DM1, hoy por hoy, no es parte de los cuidados clínicos rutinarios^{62,63}.

CONCLUSIÓN

Hay una creciente evidencia que relaciona a la DM1 con la aparición de alteraciones en diversas funciones cognitivas como memoria, atención, velocidad de procesamiento e inteligencia, y estudios con modernas técnicas de neuroimagen que demuestran cambios estructurales secundarios a la DM1, sin embargo, el impacto que estas puedan tener en el día a día de quienes padecen la enfermedad, aún no ha sido completamente aclarado. Sería útil contar con herramientas sencillas, económicas y no invasivas, para evaluar la cognición en los diabéticos tipo 1, de tal manera que aquellos individuos con alguna disfunción se les pueda ofrecer atención multidisciplinaria oportuna que pueda mejorar sus resultados a largo plazo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baidal D, Skyler J. Etiology, pathogenesis, and therapy of type 1 diabetes mellitus. IN: Lavin N, editor. Manual of Endocrinology and Metabolism. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2019:701-712.
2. Pourabbasi A, Tehrani-Doost M, Ebrahimi S, Bagher L. Evaluation of the correlation between type 1 diabetes and cognitive function in children and adolescents, and comparison of the correlation with structural changes in the central nervous system: a study protocol. *BMJ Open* 2016;6:e007917. doi:10.1136/bmjopen-2015-007917.
3. Maahs DM, West NA, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Epidemiology of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39:481-497.
4. Atkinson M. Diabetes Mellitus de tipo 1. En: Melmed S, Polonsky K, Larsen R, Kronenberg H, eds. Williams. Tratado de Endocrinología. España: Elsevier; 2017:1451-1483.
5. Kodl C, Seaquist E. Cognitive dysfunction and diabetes mellitus. *Endocr Rev* 2008;29:494-511.

6. Kawamura T, Umemura T, Hotta N. Cognitive impairment in diabetic patients: Can diabetic control prevent cognitive decline? *J Diabetes Invest* 2012;3:413-423.
7. Hamed S. Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:409-428.
8. Saedi E, Gheini MR, Faiz F, Arami MA. Diabetes mellitus and cognitive impairments. *World J Diabetes* 2016;7:412-422.
9. Sims-Robinson C, Kim B, Feldman EL. Diabetes and cognitive dysfunction. In: Zigmond MJ, Rowland LP, Coyle JT, eds. *Neurobiology of brain disorders. Biological basis of neurological and psychiatric disorders*. Cambridge: Academic Press 2015:189-201.
10. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:591-604.
11. Shalimova A, Graff B, Gasecki D, Wolf J, Sabisz A, Szurowska E, Jodzio K, Narkiewicz K. Cognitive dysfunction in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:2239-2249.
12. He J, Ryder AG, Li S, Liu W, Zhu X. Glycemic extremes are related to cognitive dysfunction in children with type 1 diabetes: A meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2018;9:1342-1353.
13. Desrocher M, Rovet J. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child Neuropsychol* 2004;10:36-52.
14. Miles WR, Root HF. Psychologic tests applied to diabetic patients. *Arch Intern Med* 1922;30:767-777.
15. Ack M, Miller I, Weil WB. Intelligence of children with diabetes mellitus. *Pediatrics* 1961;28:764-770.
16. Northam EA, Anderson PJ, Werther GA, Warne GL, Adler RG, Andrewes D. Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset. *Diabetes Care* 1998;21:379-84.
17. Northam EA, Anderson PJ, Jacobs R, Hughes M, Warne GL, Werther GA. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care* 2001;24:1541-1546.
18. Brismar T, Maurex L, Cooray G, Juntti-Berggren L, Lindström P, Ekberg K, Adner N, Andersson S. Predictors of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Psychoneuroendocrinology* 2007;32:1041-1051.
19. Nunley KA, Rosano C, Ryan CM, Jennings JR, Aizenstein H, Zgibor JC, Costacou T, Boudreau RM, Miller R, Orchard TJ, Saxton JA. Clinically relevant cognitive impairment in middle-aged adults with childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:1768-1776.
20. Awad A, Lundqvist R, Rolandsson O, Sundström A, Eliasson M. Lower cognitive performance among long-term type 1 diabetes survivors: A case-control study. *J Diab Comp* 2017;31:1328-1331.
21. Gaudieri PA, Chen R, Greer TF, Holmes CS. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008;31:1892-1897.
22. Naguib JM, Kulinskaya E, Lomax CL, Garralda ME. Neuro-cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 2009;34:271-282.
23. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH. Impaired intellectual development in children with type I diabetes: association with HbA1c, age at diagnosis and sex. *Diabetologia* 2002;45:108-114.
24. Ly TT, Anderson M, McNamara KA, Davis EA, Jones TW. Neurocognitive outcomes in young adults with early-onset type 1 diabetes: a prospective follow-up study. *Diabetes Care* 2011;34:2192-2197.
25. López ML, Portellano JA, Martínez R. Evaluación neuropsicológica de la diabetes mellitus tipo 1 en la infancia. *Av Diabetol* 2010;26:353-357.
26. López ML, Barrio R, Portellano JA, Martínez R. Estudio de las funciones ejecutivas en diabetes tipo 1 mediante el test de evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas del niño (ENFEN). *An Pediatr Barc* 2013;78:88-93.
27. Li W, Huang E, Gao S. Type 1 diabetes mellitus and cognitive impairments: a systematic review. *J Alzheimers Dis* 2017;57:29-36.
28. Ghasemi R, Haeri A, Dargahi L, Mohamed Z, Ahmadiani A. Insulin in the brain: sources, localization and functions. *Mol Neurobiol* 2013;47:145-171.
29. Verdile G, Fuller SJ, Martins RN. The role of type 2 diabetes in neurodegeneration. *Neurobiol Dis* 2015;84:22-38.
30. Riederer P, Korczyn AD, Ali SS, Bajenaru O, Choi MS, Chopp M, Dermanovic-Dobrota V, Grünblatt E, Jellinger KA, Kamal MA, Kamal W, Leszek J, Sheldrick-Michel TM, Mushtaq G, Meglic B, Natovich R, Pirtosek Z, Rakuza M, Salkovic-Petrisic M, Schmidt R, Schmitt A, Sridhar GR, Vécsei L, Wojszel ZB, Yaman H, Zhang ZG, Cukierman-Yaffe T. The diabetic brain and cognition. *J Neural Transm* 2017;124:1431-1454.
31. Ouwens DM, van Duinkerken E, Schoonenboom SN, Herzfeld de Wisa D, Klein M, van Golen L, Pouwels PJ, Barkhof F, Moll AC, Snoek FJ, Teunissen CE, Scheltens P, Diamant M. Cerebrospinal fluid levels of Alzheimer's disease biomarkers in middle-aged patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2014;57:2208-2214.

32. Biessels GJ, Kappelle AC, Bravenboer B, Erkelens DW, Gispén WH. Cerebral function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994;37:643-650.
33. Lyoo IK, Yoon SJ, Musen G, Simonson DC, Weinger K, Bolo N, Ryan CM, Kim JE, Renshaw PF, Jacobson AM. Altered prefrontal glutamate-glutamine-gamma aminobutyric acid levels and relation to low cognitive performance and depressive symptoms in type 1 diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:878-887.
34. Seto SW, Yang GY, Kiat H, Bensoussan A, Kwan YW, Chang D. Diabetes Mellitus, cognitive impairment, and traditional Chinese medicine. *Int J Endocrinol* 2015;2015:810439. doi:10.1155/2015/810439.
35. Chen R, Shi J, Yin Q, Li X, Sheng Y, Han J, Zhuang P, Zhang Y. Morphological and pathological characteristics of brain in diabetic encephalopathy. *J Alzheimers Dis* 2018;65:15-28.
36. Vijayakumar TM, Sirisha GB, Farzana B, Dhanaraju MD. Mechanism linking cognitive impairment and diabetes mellitus. *Europ J Appl Sci* 2012;4:01-05.
37. Wysocki T, Harris MA, Mauras N, Fox L, Taylor A, Jackson SC, White NH. Absence of adverse effects of severe hypoglycemia on cognitive function in school aged children with diabetes over 18 months. *Diabetes Care* 2003;26:1100-1105.
38. Brands AM, Biessels GJ, De Haan EH, Kapelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance. *Diabetes Care* 2005;28:726-735.
39. Jacobson AM, Ryan CM, Cleary PA, Waberski BH, Weinger K, Musen G, Dahms W, and the DCCT/EDIC research Group. Biomedical risk factors for decreased cognitive functioning in type 1 diabetes: an 18 year follow-up of diabetes control and complications trial (DCCT) cohort. *Diabetologia* 2011;54:245-255.
40. Hannonen R, Tupola S, Ahonen T, Riikonen R. Neurocognitive functioning in children with type 1 diabetes with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:262-268.
41. Blasetti A, Chiuri RM, Tocco AM, Di Giulio C, Mattei PA, Ballone E, Chiarelli F, Verrotti A. The effect of recurrent severe hypoglycemia on cognitive performance in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Child Neurol* 2011;26:1383-1391.
42. Ryan CM, Klein BE, Lee KE, Cruickshanks KJ, Klein R. Associations between recent severe hypoglycemia, retinal vessel diameters and cognition in adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Complications* 2016;30:1513-1518.
43. Ghetti S, Lee JK, Sims CE, Demaster DM, Glaser NS. Diabetic ketoacidosis and memory dysfunction in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2010;156:109-114.
44. Semenkovich K, Bischoff A, Doty T, Nelson S, Siller AF, Hershey T, Arbeláez AM. Clinical presentation and memory function in youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016;17:492-499.
45. Aye T, Mazaika PK, Mauras N, Marzelli MJ, Shen K, Hershey T, Cato A, Weinzimer S, White NH, Tsalikian E, Jo B, Reiss A. Impact of early diabetic ketoacidosis on the developing brain. *Diabetes Care* 2019;42:443-449.
46. Hamed S, Metwalley KA, Farghaly HS, Sherief T. Serum levels of neuron-specific enolase in children with diabetic ketoacidosis. *J Child Neurol* 2017;32:475-481.
47. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, Northam EA, Koves I, Jennings J, Finney K, Neil JJ, Wellard RM, Mackay M, Inder TE. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care* 2014;37:1554-1562.
48. Kirchhoff BA, Jundt DK, Doty T, Hershey T. A longitudinal investigation of cognitive function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2017;18:443-449.
49. Stanislawska-Kubiak M, Mojs E, Wojciak RW, Piasecki B, Matecka M, Sokalski J, Kopczynski P, Fichna P. An analysis of cognitive functioning of children and youth with type 1 diabetes (T1DM) in the context of glycaemic control. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22:3453-3460.
50. Brismar T, Hyllienmark L, Ekberg K, Johansson BL. Loss of temporal lobe beta power in young adults with type 1 diabetes mellitus. *Neuroreport* 2002;13:2469-2473.
51. Hyllienmark L, Maltez J, Dandenell A, Ludvigsson J, Brismar T. EEG abnormalities with and without relation to severe hypoglycaemia in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:412-419.
52. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1353:60-71.
53. Musen G, Lyoo In, Sparks C, Weinger K, Hwang J, Ryan C, Jimerson D, Hennen J, Renshaw P, Jacobson A. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes* 2006;55:326-333.
54. Wessels AM, Rombouts SA, Remijnse PL, Boom Y, Scheltens P, Barkhof F, Heine RJSnoek FJ. Cognitive performance in type 1 diabetes patients is associated with cerebral white matter volume. *Diabetologia* 2007;50:1763-1769.

55. Mazaika PK, Weinzimer SA, Mauras N, Buckingham B, White NH, Tsalikian E, Hershey T, Cato A, Aye T, Fox L, Wilson DM, Tansey MJ, Tamborlane W, Peng D, Raman M, Marzelli M, Reiss AL. Variations in brain volume and growth in young children with type 1 diabetes. *Diabetes* 2016;65:476-485.
56. Toprak H, Yetis H, Alkan A, Filiz M, Kurtcan S, Aralasmak A, Aksu MS, Cesur Y. Relationships of DTI findings with neurocognitive dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus. *Br J Radiol* 2016;89:20150680.
57. Meo SA, Alkahlan MA, Al-Mubarak MA, Al-Obayli MS, Melaibary BA, Bin Dous AN, Alhassoun AI. Impact of type 1 diabetes mellitus on academic performance. *J Int Med Res* 2013;41:855-858.
58. Dahlquist G, Källén B. School performance in children with type 1 diabetes: a population –based register study. *Diabetologia* 2007;50:957-964.
59. Cooper MN, McNamara KA, de Klerk NH, Davis EA, Jones TW. School performance in children with type 1 diabetes: a contemporary population-based study. *Pediatr Diabetes* 2016;17:101-111.
60. Chaytor NS. Cognition in adults and older adults with type 1 diabetes: chicken or egg? *Diabetes Spectr* 2016;29:219-224
61. McNally K, Rohan J, Pendley JS, Delamater A, Drotar D. Executive functioning, treatment adherence, and glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1159-1162.
62. Semenkovich K, Patel PP, Pallock AB, Beach KA, Nelson S, Masterson JJ, Hershey T, Arbeláez AM. Academic abilities and glycaemic control in children and young people with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2016;33:668-673.
63. Cato A, Hershey T. Cognition and type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Spectr* 2016;29:197-202.

ASOCIACIÓN ENTRE OBESIDAD Y DEPRESIÓN: INFLUENCIA DEL GÉNERO, LA EDAD, EL GRADO DE ADIPOSIDAD Y LA ACTIVIDAD FÍSICA

Tibisay Miranda, Darwing Villalta, Mariela Paoli

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

Rev Venez Endocrinol Metab 2019;17(2): 69-80

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre la obesidad y la depresión, así como la influencia del género, la edad, el grado de adiposidad y la actividad física en pacientes de la consulta del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes en Mérida, Venezuela.

Materiales y Métodos: Estudio observacional, analítico y transversal. Se incluyeron 112 sujetos de ambos sexos entre 18 y 65 años, 58 obesos y 54 no obesos. Se evaluaron variables socio-demográficas y clínicas. Se aplicó el cuestionario de salud del paciente para depresión (PHQ-9), y se determinó el grado de actividad física a través de una encuesta autoreportada y por el uso de un podómetro digital.

Resultados: La frecuencia de Síndrome Depresivo (SD) en los sujetos obesos fue de 6,9% (n=4), y no hubo casos entre los no obesos ($p < 0,05$); la obesidad aumenta dos veces el riesgo de presentar SD (Odds ratio: 2,00; IC 95%: 1,656-2,415). El SD se presentó solo en el sexo femenino (5,1%). Entre los pacientes con obesidad grado III, el 25% presentó SD, mientras que de aquellos con obesidad grado I, el 5,3% y con obesidad grado II, el 6,3%. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre SD y actividad física.

Conclusión: En esta muestra de sujetos estudiados se encontró una asociación significativa entre la presencia de obesidad y el SD, predominantemente en el sexo femenino y con mayor severidad de adiposidad. Es un hallazgo que se debe considerar al evaluar pacientes con obesidad.

Palabras Clave: Síndrome depresivo; obesidad; sexo; actividad física.

ASSOCIATION BETWEEN OBESITY AND DEPRESSION: INFLUENCE OF GENDER, AGE, DEGREE OF ADIPOSITY AND PHYSICAL ACTIVITY

ABSTRACT

Objective: To determine the association between obesity and depression, as well as the influence of gender, age, degree of adiposity and physical activity in patients of the Endocrinology Service of the Autonomous University Hospital of Los Andes, Mérida, Venezuela.

Material and Methods: Observational, analytical and cross-sectional study. We included 112 subjects of both sexes between 18 and 65 years old, 58 obese and 54 non-obese. Socio-demographic and clinical variables were evaluated. The patient's health questionnaire for depression (PHQ-9) was applied, and the degree of physical activity was determined through a self-reported survey and the use of a digital pedometer.

Artículo recibido en: Febrero 2019. **Aceptado para publicación en:** Abril 2019
Dirigir correspondencia a: Tibisay Miranda. Email: tibisaymiranda4@gmail.com

Results: The frequency of Depressive Syndrome (DS) in obese subjects was 6.9%, and there were no cases among non-obese subjects ($p < 0.05$). Obesity increased twice the risk of developing DS (Odds ratio: 2.00, 95% CI: 1.656-2.415). The DS was presented only in the female sex (5.1%). Among patients with grade III obesity, 25% had DS, while among those with obesity grade I, 5.3% and obesity grade II, 6.3%. No statistically significant association was found between DS and physical activity.

Conclusion: In this sample of subjects studied, a significant association was found between the presence of obesity and the Depressive Syndrome, predominantly in the female sex and with a greater severity of adiposity. This finding should be considered when evaluating patients with obesity.

Keywords: Depressive syndrome; obesity; sex; physical activity

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad constituye una enfermedad de etiología multifactorial, de curso crónico, en la cual participan factores genéticos, ambientales y de estilo de vida. Ésta constituye el producto de un balance positivo de energía, donde la ingestión de calorías excede al gasto energético, ocasionando aumento de depósitos de grasa corporal, y por ende, ganancia de peso¹.

En Venezuela, la obesidad ocupa actualmente el quinto lugar en prevalencia en personas mayores de 15 años, lo que ha motivado a la búsqueda de estrategias terapéuticas tanto farmacológicas como no farmacológicas, para disminuir su frecuencia y las consecuencias que implica². En los últimos años se ha encontrado una fuerte relación de la obesidad con patologías psiquiátricas, como la ansiedad y la depresión, que conllevan en ciertas personas a cambios en hábitos alimentarios y por ende en su peso corporal. Las investigaciones se han centrado en los aspectos nutricionales, como factores dietéticos, metabolismo, aporte calórico y gasto energético para la evaluación de la obesidad, sin embargo, otra disciplina, la psicología, destaca nuevos factores que influyen en esta obesidad, como la adicción a la comida, la depresión, el estrés y la ansiedad, entre otros; así, existen esfuerzos investigativos hacia la búsqueda de éstos factores

etiopatológicos, que al ser detectados y tratados podrían ayudar a la mejoría o la resolución de la obesidad³.

A pesar de demostrarse en diversos estudios la clara asociación de la obesidad con la depresión, la naturaleza y direccionalidad de esta asociación sigue siendo incierta. Las estimaciones de riesgo indican que las personas con uno de estos trastornos tienen 1,5 a 2 veces mayor riesgo de tener el otro trastorno⁴. Sin embargo, la evidencia de estudios transversales no provee detalles acerca de la relación en el tiempo entre estas dos condiciones⁵.

En cuanto a la búsqueda de factores fisiopatológicos que expliquen aún con mejor claridad dicha relación entre ambas patologías, se han encontrado diversas causas, que incluyen, desde factores genéticos, hormonales y hasta moleculares, que afianzan aún más la misma, y por ende la insistencia del enfoque entre ambas. Con respecto a los factores genéticos, un estudio determinó que el 12% del componente genético de la depresión es compartido con la obesidad, concluyendo que la asociación puede ser en parte debido al riesgo genético compartido para ambas condiciones⁶. Por su parte, en relación a los factores hormonales, la insulina y la leptina destacan en diversos estudios. Shomakery cols⁷ refieren que durante el desarrollo del niño y el adolescente, independiente de los

cambios en el índice de masa corporal (IMC), la sintomatología depresiva empeora la resistencia a la insulina, condición relacionada con la obesidad. Por otro lado, la leptina desempeña un papel en la regulación de la ingesta de alimentos, y se considera un factor antidepresivo; en personas con alto IMC aparece un estado de resistencia a la leptina, por tanto se plantea que este estado conlleva posteriormente a la depresión⁸.

En otro orden de ideas, la inactividad física ha sido identificada como el cuarto principal factor de riesgo de mortalidad global, causando un estimado de 3,2 millones de muertes⁹. Así, a los pacientes con sobrepeso u obesidad se les recomienda pérdida de peso y actividad física¹⁰. En relación con la asociación de depresión y actividad física, McKercher y cols¹¹ informaron que las mujeres que alcanzaron ≥ 7.500 pasos/día tuvieron una prevalencia de depresión 50% menor que las mujeres que tuvieron < 5.000 pasos/día. Los hombres que lograron ≥ 12.500 pasos/día también tuvieron una reducción del 50% en la prevalencia de depresión en comparación con los que tuvieron < 5.000 pasos/día.

En vista de la cantidad de población con obesidad que acude al Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, se planteó este estudio, con el fin de determinar la asociación entre la obesidad y la presencia de depresión, así como la influencia del género, la edad, el grado de adiposidad y la actividad física endichas patologías.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos

Se realizó un estudio observacional, analítico y transversal. Se obtuvieron los datos de 58 adultos entre 18 y 60 años de edad, con obesidad, de ambos sexos, procedentes de la consulta del Servicio de Endocrinología y de la población general, quienes constituyeron el grupo de estudio, y de 54 sujetos sin obesidad, ajustados a edad y sexo al grupo de estudio, quienes formaron el grupo control. Los pacientes fueron seleccionados por muestreo

no probabilístico y se excluyeron personas con diagnóstico previo de depresión o en tratamiento con antidepresivos o glucocorticoides, enfermedad tiroidea, diabetes mellitus, enfermedad vascular cerebral, neoplásica o coronaria.

Procedimiento

Se recolectaron datos de identificación, antecedentes personales y examen físico. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) para determinar el estado nutricional de los pacientes según la fórmula de Quetelec ($IMC = \text{Peso} / \text{Talla}^2$) y se consideró: bajo peso si el IMC era $< 18,50$ kg/m², normal entre 18,50 y 24,99 kg/m², sobrepeso entre 25,00 y 29,99 kg/m² y obesidad $\geq 30,00$ kg/m², según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud¹². A su vez, los obesos fueron clasificados según la severidad en grado I cuando el IMC estaba entre 30-34,9 kg/m², grado II entre 35-39,9 kg/m² y grado III cuando se encontraba mayor a 40 kg/m².

Se entregó la encuesta para evaluación de presencia o no de depresión, en este caso se determinó con la versión en español de la escala de depresión PHQ-9 (Patient Health Questionnaire), que permite diagnosticar y seguir a los pacientes¹³. Este instrumento fue validado por 2 estudios realizados en EEUU por Spitzery cols^{14,15} con una población de 6000 pacientes de 8 clínicas de atención primaria y de 7 clínicas de ginecología obstétrica durante los años 1999 y 2000 respectivamente, y posteriormente validado en Latinoamérica (Chile) en 2012 por el estudio de Baader y cols¹⁶. Este instrumento consta de 9 ítems que evalúan la existencia de síntomas depresivos correspondientes a los criterios DSM-IV presentes en las últimas 2 semanas. Cada ítem tiene un índice de severidad correspondiente a: 0: "nunca", 1: "algunos días", 2: "más de la mitad de los días" y 3: "casi todos los días". Según los puntajes obtenidos en la escala, se asigna la siguiente clasificación:

- Síndrome depresivo mayor (SDM): presencia de 5 o más de los 9 síntomas depresivos con un índice de severidad de "más de la mitad de los días (≥ 2)", y que uno de los síntomas sea ánimo depresivo o anhedonia.

- Síndrome depresivo menor (SDm): presencia de dos, tres o cuatro síntomas depresivos por “más de la mitad de los días” (≥ 2), y que uno de los síntomas sea ánimo depresivo o anhedonia.
- Síntomas depresivos positivos (SD+): presencia de al menos uno o dos de los síntomas depresivos, pero no alcanzó a completar los criterios anteriores.
- Síntomas depresivos negativos (SD-): no presentó ningún criterio diagnóstico “más de la mitad de los días” (valores < 2).

Por último, se solicitó a los pacientes que marcaron cualquier problema en el cuestionario que señalaran: "¿Cuán difícil han sido estos problemas para que usted pueda hacer su trabajo, cuidar de las cosas en casa, o llevarse bien con otras personas?"; catalogándose las opciones como siguen: para nada difícil; un poco difícil; muy difícil o extremadamente difícil.

La actividad física se cuantificó mediante dos métodos: el autoevaluado, que consistió en señalar los minutos a la semana que el paciente dedicó a la actividad física, categorizados de la siguiente forma: Inactivo: < 100 minutos/semana, Moderadamente activo: entre 100 a 300 minutos/semana y Activo: más de 300 minutos/semana¹⁷. Y el segundo, a través de la medición de conteo de pasos por día empleando un podómetro digital (Marca Omron® HJ112), con medición de pasos por día durante un período de 3 días consecutivos, posterior a lo cual el conteo total se dividió entre el número de días, y así se estimó el promedio de pasos por día, clasificándolos como sigue: Inactivo: < 5000 pasos/día, Leve-moderadamente activo: 5000 a 10000 pasos/día y Activo: > 10000 pasos/día¹⁸. Asimismo el podómetro reflejó la cantidad de kilocalorías (Kcal) gastadas por el paciente en este mismo lapso de tiempo, y los kilómetros (Km) recorridos por el paciente, los cuales también se promediaron entre el número de días.

Análisis estadístico

Los datos se presentan en gráficos y tablas. Las variables categóricas se expresan en números absolutos y porcentajes. Las variables cuantitativas se presentan en media y desviación

estándar. La asociación entre variables categóricas se determinó mediante la aplicación del Chi cuadrado o el test de Fisher, y la fuerza de asociación mediante la determinación del riesgo (odds ratio). Las diferencias entre las medias de las variables cuantitativas se determinaron con test de t de Student, cuando la distribución fue normal, determinada ésta por la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y con la prueba de Mann Whitney cuando la distribución de las variables fue diferente a la normal (edad, presión arterial sistólica y diastólica, kilocalorías/día y kilómetros/día). Se utilizó el Programa SPSS para Windows-20, tomando en cuenta para la significancia estadística una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las características demográficas y comorbilidades de los 112 sujetos que participaron en el estudio se presentan en la Tabla I. De los pacientes incluidos, 58 eran obesos (casos) y 54 no obesos (controles). En ambos grupos se observó mayoría del sexo femenino, 70,7% en los obesos y 70,4% en los no obesos. El promedio de edad de la población incluida en el estudio fue de $37,34 \pm 10,76$ años en el grupo de obesos y $36,72 \pm 11,31$ en el de no obesos. No hubo diferencias entre los grupos en edad y distribución por sexo. En cuanto al estado civil, se observa que en el grupo de obesos predominaron los casados (43,1%), seguidos por los solteros (41,4%), mientras que en el grupo de no obesos, la mayor frecuencia fue de los solteros (44,4%), seguido por los casados (35,2%); la mayoría, en ambos grupos tenía pareja actualmente (72,4% en el grupo de obesos y 77,8% en el de no obesos). El nivel educativo más frecuente fue el universitario, en ambos grupos, 65,5% en los obesos y 70,4% en los no obesos. No se observaron diferencias significativas en estos aspectos entre los grupos.

En relación a las características clínicas de los grupos obesos y no obesos (Tabla II), como era de esperar, las medidas de adiposidad (peso, IMC y cintura) eran mayores en el primer grupo ($p=0,0001$). En este grupo de obesos, el 65,5% presentaban obesidad grado I, el 27,6% grado II y solo el 6,9% grado III. Entre los no obesos, la mayoría, el 74,1% estaba en normopeso.

Tabla I. Características demográficas y comorbilidades del grupo de obesos y de no obesos

VARIABLES	Obesos n=58	No Obesos n=54
Sexo F/M	41 (70,7) / 17 (29,3)	38 (70,4) / 16 (29,6)
Edad (años)	37,34 ± 10,76	36,72 ± 11,31
Edo. Civil		
Soltero	24 (41,4)	24 (44,4)
Concubinato	5 (8,6)	3 (5,6)
Casado	25 (43,1)	19 (35,2)
Divorciado	3 (5,2)	5 (9,3)
Viudo	1 (1,7)	3 (5,6)
Pareja Actual		
Si	42 (72,4)	42 (77,8)
No	16 (27,6)	12 (22,2)
Nivel Educativo		
Primaria	3 (5,2)	1 (1,9)
Bachillerato	17 (29,3)	15 (27,8)
Universitario	38 (65,5)	38 (70,4)

Datos en X±DE para variables cuantitativas y n (%) para variables cualitativas

Tabla II. Antropometría, estado nutricional y presión arterial del grupo de obesos y de no obesos

VARIABLES	Obesos n=58	No Obesos n=54
Peso (kg)	90,01 ± 15,70	64,44 ± 9,47*
Talla (m)	1,61 ± 0,09	1,65 ± 0,08
IMC (kg/m²)	34,66 ± 3,89	23,64 ± 2,30*
Cintura (cm)	105,34 ± 10,04	80,47 ± 8,09*
Estado Nutricional		
Normopeso	--	40 (74,1)
Sobrepeso	--	14 (25,9)
Obesidad	58 (100,0)	--
Grado Obesidad		
Grado I	38 (65,5)	--
Grado II	16 (27,6)	--
Grado III	4 (6,9)	--

Datos en X±DE para variables cuantitativas y N (%) para variables cualitativas.
IMC: índice de masa corporal; *p<0,0001.

En la Tabla III se muestran los datos de actividad física autoreportada y la determinada por podometría. Se observa que no hubo diferencias ni en los minutos por semana autoreportados, ni en los pasos por día en la podometría entre obesos y no obesos. De acuerdo a la clasificación de los minutos/semana, la mayoría eran inactivos (<100 min/semana) (77,6% de los obesos y 72,2% de los no obesos). En la clasificación según el número de pasos/día estimados por podometría, la mayoría presentó actividad leve-moderada (5000-10000 pasos/día) (55,2% de los obesos y 51,9% de los no obesos). Es de hacer notar la diferencia en la clasificación de acuerdo al método de evaluar la actividad física.

Los resultados del test empleado para evaluar probabilidad de depresión (PHQ-9), se muestran en la Tabla IV; se observa que el grupo de obesos presentó un puntaje promedio de $3,66 \pm 2,99$ puntos, similar al grupo no obeso, que fue de $3,07 \pm 3,06$ puntos, sin diferencia desde el punto de vista estadístico. Por su parte, con respecto a las manifestaciones sintomáticas

de depresión clasificadas por el test, se puede apreciar que en ambos grupos predominaron los Síntomas Depresivos Negativos, aunque en mayor porcentaje en los no obesos (74,1% vs 58,6%, respectivamente), mientras que el grupo de obesos, presentó una mayor frecuencia de Síntomas Depresivos Positivos (34,5% vs 25,9%), así como de Síndrome Depresivo Mayor (2 casos-3,4% vs 0 casos) y Menor (2 casos-3,4% vs 0 casos), en comparación con los no obesos. Hubo solo 4 casos con Síndrome Depresivo (SD), y todos fueron obesos, por lo que al clasificar de acuerdo a la presencia o no de SD, se obtiene una frecuencia de 6,89% de SD en los obesos, ningún caso en los no obesos, esto es una asociación significativa; la obesidad aumenta dos veces el riesgo (odds ratio) de presentar SD ($p=0,049$. Odds ratio: 2,00; IC 95%: 1,656-2,415) (Figura 1). En relación a la dificultad para la realización de tareas cotidianas en aquellos sujetos que tuvieron al menos un síntoma depresivo, la mayoría (67,9% de los obesos y 78,7% de los no obesos) refirió que las mismas les resultaban Nada Difícil de realizar, sin diferencia entre los grupos.

Tabla III. Actividad física auto reportada y por podometría del grupo de obesos y de no obesos.

VARIABLES	Obesos n=58	No Obesos n=54
Autoreportado		
Minutos/semana	50,43 \pm 105,31	80,83 \pm 151,21
Clasificación		
Inactivo (< 100)	45 (77,6)	39 (72,2)
Leve-Mod. Activo (100 a 300)	12 (20,7)	11 (20,4)
Activo (> 300)	1 (1,7)	4 (7,4)
Podometría		
Pasos/día	6612,75 \pm 2553,70	6276,28 \pm 2203,80
Clasificación		
Inactivo (< 5.000)	16 (27,6)	21 (38,9)
Leve-Mod. Activo (5.000-10.000)	32 (55,2)	28 (51,9)
Activo (> 10.000)	10 (17,2)	5 (9,3)
Km/día	3,97 \pm 1,54	3,60 \pm 1,37
Kcal/día	295,02 \pm 484,64	192,33 \pm 85,23

Datos en X \pm DE para variables cuantitativas y N (%) para variables cualitativas.

Tabla IV. Puntaje Test PHQ-9 y manifestaciones de depresión del grupo de obesos y no obesos.

Variabes	Obesos n=58	No Obesos n=54
Puntaje Test PHQ-9	3,66 ± 2,99	3,07 ± 3,06
Manifestaciones de Depresión		
Síntomas Depresivos Negativos	34 (58,6)	40 (74,1)
Síntomas Depresivos Positivos	20 (34,5)	14 (25,9)
Síndrome Depresivo Menor	2 (3,4)	0 (0)
Síndrome Depresivo Mayor	2 (3,4)	0 (0)
Dificultad Tareas		
Nada Difícil	36 (67,9)	37 (78,7)
Un poco Difícil	16 (30,2)	10 (21,3)
Muy Difícil	1 (1,9)	0 (0,0)

Datos en X±DE para variables cuantitativas y N (%) para variables cualitativas.

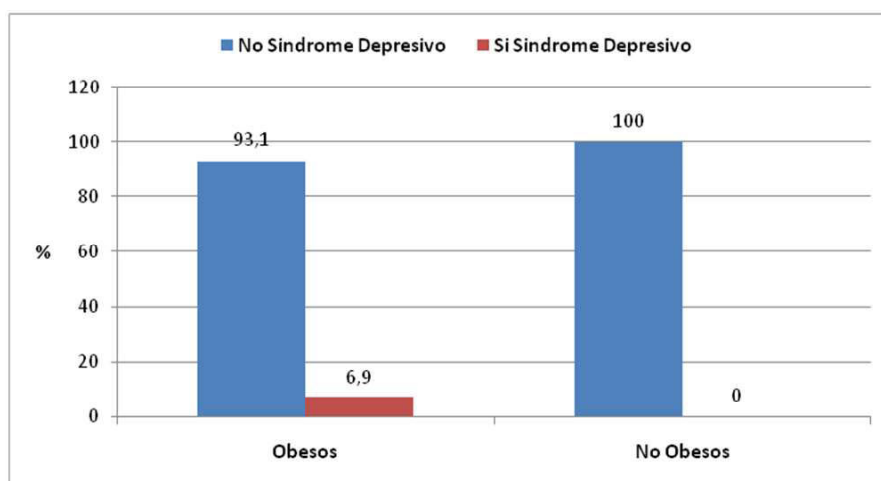


Figura 1. Presencia o no de Síndrome Depresivo en el grupo de obesos y de no obesos. Chi cuadrado: $p=0,049$. Odds ratio: 2,00; IC 95%: 1,656-2,415

La presencia de Síndrome Depresivo con respecto al grado de severidad de la obesidad se refleja en la Figura 2. Se aprecia que el 25% (1/4) de los sujetos con obesidad grado III presentó Síndrome Depresivo, mientras que solo 5,3% (2/38) y 6,3% (1/16) de los pacientes con obesidad grado I y II, respectivamente, manifestaron dicha patología. No hubo asociación significativa, aunque se observó una tendencia a aumentar el SD con la severidad de la obesidad.

En la tabla V se muestran los valores de varias de las variables estudiadas según la presencia o no

de SD. El puntaje del test HQP9 es claramente más alto en los 4 sujetos con SD ($10,25 \pm 4,86$ vs $3,12 \pm 2,64$; $p=0,0001$). El IMC también fue significativamente mayor en el grupo con SD, $36,45 \pm 5,06$ vs $29,08 \pm 6,30$ kg/m². Se observa que los 4 pacientes con SD eran del sexo femenino, no hubo casos del sexo masculino, sin embargo esta asociación no llegó a ser significativa. No hubo diferencia en la edad y la actividad física. Tampoco se observó asociación del SD con el estado civil, la presencia o no de pareja actual, el nivel educativo ni con la actividad física categorizada (Datos no mostrados).

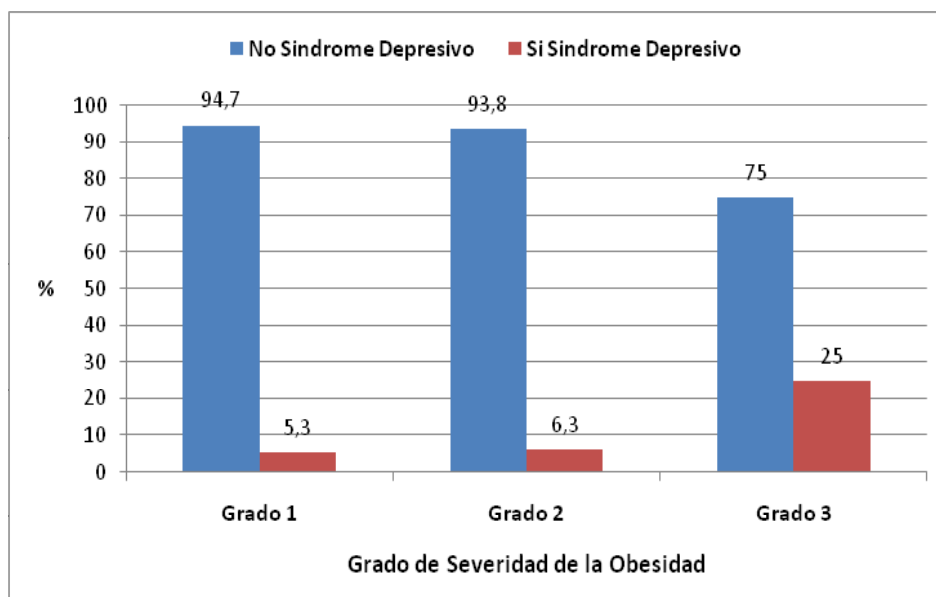


Figura 2. Presencia o no de Síndrome Depresivo según el grado de severidad de la obesidad.

Tabla V. Puntaje Test PHQ-9, sexo, edad, índice de masa corporal (IMC) y actividad física (AF) según la presencia o no de Síndrome Depresivo

Variabes	No Síndrome Depresivo n=108	Si Síndrome Depresivo n=4
Puntaje Test PHQ-9	3,12 ± 2,64	10,25 ± 4,86**
Sexo F/M	75 (69,4) / 33 (30,6)	4 (100,0) / 0 (0,0)
Edad (años)	37,24 ± 11,07	31,75 ± 7,41
IMC (kg/m ²)	29,08 ± 6,30	36,45 ± 5,06*
AF Minutos/semana	63,89 ± 130,29	97,50 ± 128,16
Pasos/día	6435,65 ± 2380,56	6852,08 ± 2900,92

Datos en X±DE para variables cuantitativas y n (%) para variables cualitativas.*p=0,02; **p=0,0001.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que el 6,9% (n=4) de los pacientes con obesidad presentaron Síndrome Depresivo (SD), mientras que no hubo casos entre aquellos sin obesidad, todos los afectados eran de sexo femenino. Además, se pudo comprobar en esta muestra de sujetos una tendencia a tener más casos de SD en la obesidad grado III, y no se observó asociación del SD con algún grupo de edad, estado civil, nivel de instrucción o de actividad física específico.

La frecuencia de SD en pacientes con obesidad varía en diferentes estudios. Olvera y col¹⁹, reportaron una prevalencia de depresión de 30% a través de la Escala de Depresión de Estudios Epidemiológicos (CES-D) en 1768 pacientes obesos mayores de 18 años. Los autores identificaron como factores de riesgo para depresión a la obesidad, al sexo femenino y bajo nivel de educación. En un estudio reciente de tipo transversal, Lindsay y col²⁰ informaron una frecuencia de 28,3% de síndrome depresivo mayor en pacientes con obesidad. Allí se

examinó la asociación entre síntomas depresivos y obesidad en 147 mujeres latinas en edad fértil (15-44 años); las mujeres con síntomas depresivos elevados tenían mayores probabilidades de tener obesidad (Odds Ratio = 2,80, IC del 95%: 1,24-6,33). Por su parte, Heo y col²¹, encontraron en 44800 encuestados clasificados como jóvenes (18-64 años) y viejos (más de 65 años), que las mujeres y los jóvenes con sobrepeso/obesidad eran significativamente más propensos a experimentar un estado de ánimo depresivo que los no obesos, por lo que se concluyó que la relación entre el estado de ánimo depresivo y la obesidad dependen del sexo, la edad y la raza. Estos hallazgos son similares a los nuestros, mayor frecuencia de síntomas depresivos positivos y de SD en la obesidad y en el sexo femenino; el IMC se observó significativamente más alto en los pacientes con SD; de hecho, se encontró un riesgo 2 veces mayor de presentar SD si existe la obesidad.

La frecuencia de SD fue baja en nuestro estudio, en comparación con los demás mencionados en la literatura, probablemente debido al test usado. En el estudio de Olvera y col¹⁹ y de Heo y col²¹ se utilizó la Escala de Depresión de Estudios Epidemiológicos (CES-D), que es un cuestionario no diagnóstico, es una herramienta de detección válida y confiable para un posible riesgo de trastornos pero que amerita una evaluación adicional para diagnóstico definitivo; además, en el segundo estudio, sólo se catalogaron a los pacientes con probabilidad para un síndrome depresivo mayor, de acuerdo al estado de ánimo depresivo anterior, siendo éste sólo uno de los ítems referidos en el test PHQ-9. El PHQ-9, utilizado en nuestro estudio, es una herramienta más precisa, y es útil por sí sola, tanto para diagnóstico como para seguimiento de pacientes con SD menor y mayor, a diferencia de otros instrumentos, que se usan para orientar la probabilidad diagnóstica. Es de hacer notar que el escaso número de pacientes con SD fue una limitante en nuestro estudio, y es posible que algunas asociaciones no hayan podido ser detectadas por ese motivo.

Hay estudios que difieren de los resultados anteriores, como el de Qian y col²², donde se

evaluaron 10455 participantes chinos de 45 años y más; la proporción de síntomas depresivos fue de 19,9% y 33,2% en hombres y mujeres, respectivamente, pero los síntomas depresivos disminuyeron a medida que el IMC aumentó tanto en hombres como en mujeres ($p < 0,05$); las mujeres obesas eran menos propensas a padecer síntomas depresivos que las mujeres de peso normal ($p < 0,05$), y de igual forma los hombres. Los resultados de ese estudio indican que hay una asociación inversa entre la obesidad y los síntomas depresivos entre hombres y mujeres chinos, apoyando la hipótesis de "grasa alegre" en China. Los hallazgos de este estudio no soportan lo evidenciado en nuestra investigación, donde se constató SD sólo en pacientes con obesidad.

Al caracterizar la presencia de SD de acuerdo al grado de adiposidad, Padilla-Téllez y col²³ encontraron en una población de 105 pacientes obesos entre 20 y 65 años de edad (media de $37,5 \pm 10,5$ años) que el 24% padecían grados variables de depresión, y no se observó asociación con el grado de severidad de la obesidad, con el nivel educativo ni con el estado civil de los participantes, similar a nuestros hallazgos en los dos últimos aspectos, donde no se observó influencia del nivel educativo y el estado civil en la relación obesidad-depresión. Por el contrario, Scott y col²⁴, encontraron en 62277 adultos mayores de 18 años, asociaciones estadísticamente significativas, aunque moderadas (OR entre 1,2 y 1,5) entre la obesidad y los trastornos depresivos, pero informan que la mayor asociación se concentra en aquellos con obesidad más grave (IMC mayor a 35 kg/m^2), donde el OR es 1,4. Así mismo, el estudio de Ma y Xiao²⁵, con 1857 mujeres que participaron en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2005 a 2006, con un promedio de edad de $47,8 \pm 0,8$ años, confirmó una relación independiente entre el nivel de la adiposidad y la presencia de síntomas depresivos en mujeres obesas. Las curvas de probabilidad aumentaron progresivamente cuando el IMC era superior a 30 Kg/m^2 . El grado de obesidad era un factor de riesgo independiente para la depresión incluso dentro de la población obesa, y las mujeres con obesidad grado III tenían 4,91 veces más

riesgo de estar deprimidas (IC 95%: 1,17-20,57), en comparación con las que presentaban obesidad grado I (IMC 30 a <35). De manera similar, en nuestro estudio se observó mayor frecuencia de SD en la obesidad grado III, aunque no de manera significativa.

En el estudio de Carey y col²⁶ se reportó una relación entre obesidad y SD en forma de "U", los autores afirman que la mayor prevalencia de depresión fue 24% entre los participantes con bajo peso, seguido del 23% entre los participantes obesos, y de 11% y 12% entre los participantes con peso normal y sobrepeso respectivamente. Estos hallazgos son similares a los informados por Noh y col²⁷, quienes encontraron en 7672 adultos, entre 50-102 años, puntuaciones más altas de CED-S (Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos) en personas con bajo peso, seguidas por las obtenidas en pacientes con obesidad severa (grado III). En nuestra investigación no se observó SD en pacientes con normopeso, y no fueron incluidos pacientes con bajo peso.

Al caracterizar la variable obesidad en relación con el sexo, se ha visto con mayor frecuencia la relación directa del SD en las mujeres, más que en los hombres. En nuestro estudio, la totalidad de personas encontradas con SD fueron de sexo femenino. Este hallazgo fue similar al encontrado en el estudio de Husky y col²⁸, donde evidenciaron, a través de una encuesta transversal de población general de 17237 adultos, una relación de la obesidad con ciertos trastornos psiquiátricos, entre ellos depresión mayor (OR: 1,30 en mujeres vs OR: 0,67 en hombres), trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, fobia específica y trastorno obsesivo-compulsivo, con mayor prevalencia entre las mujeres. Por su parte, Onyike y col²⁹, reportaron los datos de la tercera encuesta nacional de salud y nutrición (1988-1994) en los Estados Unidos, mostrando que la obesidad estaba significativamente asociada con depresión en mujeres (OR = 1,82), pero no en hombres.

Con respecto a la relación entre SD y el nivel de actividad física, en nuestro estudio no se

encontró asociación, probablemente por el escaso número de participantes, y sobre todo, por la baja frecuencia de SD encontrada, sin embargo, otros estudios con mayor número de participantes si encuentran esta asociación. Nam y col³⁰ mediante una encuesta transversal y representativa a nivel nacional sobre la salud y nutrición de Corea en 2014 determinaron la asociación entre trastorno depresivo mayor y la baja actividad física de los surcoreanos. El total de participantes fue 4145, los resultados mostraron que las personas que se sentaron durante 8-10 horas (OR: 1,56; IC del 95%: 1,15-2,11) o más de 10 horas (OR: 1,71; IC del 95%: 1,23-2,39) tuvieron un mayor riesgo de trastorno depresivo mayor en comparación con aquellos que se sentaron por menos de 5 horas al día. Por su parte, de Oliveira y col³¹, evaluaron a través de un estudio transversal la prevalencia de la depresión y su asociación con actividad física en una muestra muy grande y representativa (59.399 personas, 33.480 mujeres y 25.919 hombres) de adultos jóvenes (edades 18-39 años), adultos de mediana edad (de 40 a 59 años) y adultos mayores (edades ≥ 60 años) que residen en Brasil, utilizando la escala de depresión Personal Health Questionnaire (PHQ-8-una versión modificada del PHQ-9); se encontró que la ausencia de actividad física durante el tiempo libre se asoció con un aumento significativo de la depresión sólo entre los hombres.

Finalmente, Yu y col³², investigaron la asociación entre los síntomas depresivos y la calidad de la dieta, la actividad física y la composición corporal en 4511 hombres y mujeres de edades comprendidas entre 35 y 69 años, reclutados en el estudio de la Alianza Atlántica para la Salud del Mañana de 2009 a 2010 en Nueva Escocia, Canadá. Los síntomas depresivos se evaluaron utilizando el test PHQ-9; la actividad física se evaluó utilizando el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ de larga duración), y los niveles de actividad física total fueron clasificados como bajos, medianos y altos por el gasto metabólico total específico del sexo (MET-min/semana); concluyeron que los individuos deprimidos tenían menos probabilidades de tener una dieta de alta calidad o participar en altos

niveles de actividad física en comparación con sus homólogos no deprimidos, afianzando aún más la relación inversa entre actividad física y depresión.

Con base en nuestros resultados, se concluye que en esta muestra de sujetos estudiados se encontró una asociación significativa entre la presencia de obesidad y el SD, predominantemente en el sexo femenino y con mayor severidad de adiposidad. La obesidad produjo un riesgo 2 veces mayor de presentar SD. Es un hallazgo que se debe considerar al evaluar pacientes con obesidad y servir de estímulo para buscar activamente signos y síntomas de depresión en estos pacientes que acudan a las consultas de nuestras instituciones de salud a nivel nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sengier A. Multifactorial etiology of obesity; nutricional and central aspects. *Rev Med Brux* 2005;26:S211-S214.
- Briceño L, Valero G, Briceño A. Obesidad. ¿Es una realidad en Venezuela? *Epidemiología Pandemia del siglo XXI. Gac Méd Caracas* 2012;120:128-134.
- López Morales JL, Garcés de los Fayos Ruiz EJ. Hacia una integración comprensiva de la obesidad desde una perspectiva multidisciplinar. *Nutr Hosp* 2012;27:1810-1816.
- Marmorstein NR, Iacono WG, Legrand L. Obesity and depression in adolescence and beyond: reciprocal risks. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:906-911.
- Pan A, Sun Q, Czernichow S, Kivimaki M, Okereke OI, Lucas M. Bidirectional association between depression and obesity in middle-aged and older women. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:595-602.
- Afari N, Noonan C, Goldberg J, Roy-Byrne P, Schur E, Golnari G, Buchwald D. Depression and obesity: do shared genes explain the relationship? *Depress Anxiety* 2010;27:799-806.
- Shomaker LB, Tanofsky-Kraff M, Stern EA, Miller R, Zocca JM, Field SE, Yanovski SZ, Hubbard VS, Yanovski JA. Longitudinal study of depressive symptoms and progression of insulin resistance in youth at risk for adult obesity. *Diabetes Care* 2011;34:2458-2463.
- Yamada N, Katsuura G, Ochi Y, Ebihara K, Kusakabe T, Hosoda K, Nakao K. Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology* 2011;152:2634-2643.
- World Health Organization. Health topics: Physical activity. Accesado en Junio 2015. Disponible en: www.who.int/topics/physical_activity/en/.
- Phelan S, Nallari M, Darroch FF, Wing RR. What do physicians recommend to their overweight and obese patients? *J Am Board Fam Med* 2009;22:115-122.
- McKercher CM, Schmidt MD, Sanderson KA, Patton GC, Dwyer T, Venn AJ. Physical activity and depression in young adults. *Am J Prev Med* 2009;36:161-164.
- World Health Organization. BMI classification. Accesado en marzo 2017. Disponible en: https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16:606-613.
- Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW. Patient Health Questionnaire Study Group. Validity and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ Primary Care Study. *JAMA* 1999;282:1737-1744.
- Spitzer RL, Williams JBW, Kroenke K, Hornyak R, McMurray J. Validity and utility of the PRIME-MD patient health questionnaire in assessment of 3000 obstetric-gynecologic patients: the PRIME-MD Patient Health Questionnaire Obstetrics-Gynecology Study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:759-769.
- Baader T, Molina J, Venezian S, Rojas C, Fariás R, Fierro-Freixenet C, Backenstrass M, Christoph Mundt. Validación y utilidad de la encuesta PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) en el diagnóstico de depresión en pacientes usuarios de atención primaria en Chile. *Rev Chil Neuropsiquiat* 2012;50:10-22.
- Cohen A, Arden CI, Baker J. Inter-relationships between physical activity, body mass index, sedentary time, and cognitive functioning in younger and older adults: cross-sectional analysis of the Canadian Community Health Survey. *Public Health* 2017;151:98-105.
- Jahan N, Shenoy S. Relation of pedometer steps count and self reported physical activity with health indices in middle aged adults. *Diabetes Metab Syndr* 2017;Suppl 2:S1017-S1023.
- Olvera RL, Williamson DE, Fisher-Hoch SP, Vatcheva KP, McCormick JB. Depression, obesity, and metabolic syndrome: prevalence and risks of comorbidity in a population-based representative sample of Mexican Americans. *J Clin Psychiatry* 2015;76:e1300-1305.

20. Lindsay AC, Greaney ML, Wallington SF, Wright JA, Hunt AT. Depressive symptoms and length of U.S. residency are associated with obesity among low-income latina mothers: a cross-sectional analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14.
21. Heo M, Pietrobelli A, Fontaine KR, Sirey JA, Faith MS. Depressive mood and obesity in US adults: comparison and moderation by sex, age, and race. *Int J Obes (Lond)* 2006;30:513-519.
22. Qian J, Li N, Ren X. Obesity and depressive symptoms among Chinese people aged 45 and over. *Sci Rep* 2017;7:45637.
23. Padilla-TéllezE, Ruiz J, Rodríguez A. Asociación Depresión- Obesidad. *Salud Pública de México* 2009;51:275-276.
24. Scott KM, Bruffaerts R, Simon GE, Alonso J, Angermeyer M, de Girolamo G. Obesity and mental disorders in the general population: results from the world mental health surveys. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:192-200.
25. Ma J, Xiao L. Obesity and depression in US women: results from the 2005-2006 National Health and Nutritional Examination Survey. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:347-353.
26. Carey M, Small H, Yoong SL, Boyes A, Bisquera A, Sanson-Fisher R. Prevalence of comorbid depression and obesity in general practice: a cross-sectional survey. *Br J Gen Pract* 2014;64:e122-127.
27. Noh JW, Kwon YD, Park J, Kim J. Body mass index and depressive symptoms in middle aged and older adults. *BMC Public Health* 2015;15:310.
28. Husky MM, Mazure CM, Ruffault A, Flahault C, Kovess-Masfety V. Differential associations between excess body weight and psychiatric disorders in men and women. *J Womens Health (Larchmt)* 2018;27:183-190.
29. Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Lyketsos CG, Eaton WW. Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2003;158:1139-1147.
30. Nam JY, Kim J, Cho KH, Choi J, Shin J, Park EC. The impact of sitting time and physical activity on major depressive disorder in South Korean adults: a cross-sectional study. *BMC Psychiatry* 2017;17:274.
31. de Oliveira GD, Oancea SC, Nucci LB, Vogeltanz-Holm N. The association between physical activity and depression among individuals residing in Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2018;53:373-383.
32. Yu ZM, Parker L, Dummer TJ. Depressive symptoms, diet quality, physical activity, and body composition among populations in Nova Scotia, Canada: report from the Atlantic Partnership for Tomorrow's Health. *Prev Med* 2014;61:106-113.

PARAGANGLIOMA PRIMARIO FUNCIONANTE DE VESÍCULA SEMINAL

Viorkis Pérez-Ortiz¹, Peter Gericke-Brumm², Eduardo Reyna-Villasmil³.

¹Facultad de Medicina, Universidad Técnica de Manabí, Portoviejo, Ecuador. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. España. ³Departamento de Investigación y Desarrollo. Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2019;17(2): 81-86

RESUMEN

Objetivo: Reportar un caso de paraganglioma funcional primario de vesícula seminal.

Caso Clínico: Se trata de paciente masculino de 49 años de edad que presentaba cefalea episódica, palpitaciones y sudoración, acompañados de debilidad general, palidez de la piel y náuseas, sin signos de alarma, seguido por recuperación espontánea. Todos los síntomas empeoraban con la posición supina. En el examen físico solo se encontró aumento de la presión arterial, sin otras alteraciones. Los resultados de laboratorio mostraron que los valores urinarios de noradrenalina, metanefrina, ácido homovanílico y ácido vanilmandélico estaban aumentados. Las mediciones de cromogranina A y B fueron negativas. La prueba de supresión con clonidina mostró supresión insuficiente. Se detectó un tumor heterogéneo y bien circunscrito sólido en las imágenes de resonancia magnética que se originaba de la vesícula seminal derecha. Después del bloqueo adrenérgico, se realizó resección laparoscópica de la vesícula seminal derecha. La histopatología reveló neoplasia neuroendocrina. La caracterización inmunohistoquímica reveló la expresión de sinaptofisina y cromogranina. Todos estos hallazgos confirmaron el diagnóstico de paraganglioma primario de vesícula seminal.

Conclusión: Los paragangliomas, también conocidos como feocromocitomas extra-adrenales, son tumores raros que surgen del tejido de la cresta neural ubicado fuera de la glándula suprarrenal. Algunas veces tienen la capacidad de sintetizar, almacenar y secretar catecolaminas. Los paragangliomas que aparecen en la vesícula seminal son extremadamente raros. La escisión quirúrgica sigue siendo el tratamiento estándar para los tumores localizados.

Palabras Clave: Vesícula seminal; paraganglioma; feocromocitoma extra-adrenal; tumor de la vesícula seminal.

PRIMARY FUNCTIONAL PARAGANGLIOMA OF SEMINAL VESICLE

ABSTRACT

Objective: To report a case of primary functional paraganglioma of seminal vesicle.

Clinical case: A 49-year-old male patient presented with episodic headache, palpitations, and sweating, accompanied by general weakness, pale skin, and nausea, with no warning signs, followed by spontaneous recovery. All symptoms worsened with the supine position. On physical examination only an increase in blood pressure was found, without any other alteration. Laboratory results showed that the values of urinary noradrenaline, metanephrine, homovanillic acid and vanillylmandelic acid were increased. Measurements of chromogranin A and B were negative. The suppression test with clonidine showed insufficient suppression. A heterogeneous and well-circumscribed solid tumor was detected in magnetic resonance imaging that originated from the right seminal vesicle. After an adrenergic block, laparoscopic resection of the right seminal vesicle was performed. Histopathology revealed neuroendocrine neoplasia. Immunohistochemical characterization revealed

Artículo recibido en: Mayo 2019. Aceptado para publicación en: Julio 2019.

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

the expression of synaptophysin and chromogranin in tumoral cell nests. All these findings confirmed the diagnosis of primary paraganglioma of seminal vesicle.

Conclusion: Paragangliomas, also known as extra-adrenal pheochromocytoma, are rare tumors that arise from the neural crest tissue located outside the adrenal gland. Sometimes they have the ability to synthesize, store and secrete catecholamines. Paragangliomas that appear in the seminal vesicle are extremely rare. Surgical excision remains the standard treatment for localized tumors

Keywords: Seminal vesicle; paraganglioma; extra-adrenal pheochromocytoma; seminal vesicle tumor.

INTRODUCCIÓN

El paraganglioma es un tumor neuroendocrino raro de los tejidos blandos que surge de la cresta neural y representa 0,01% de todas las neoplasias. El diagnóstico se basa principalmente en la morfología histopatológica¹. Los paraganglios simpáticos prototípicos son médula suprarrenal y órgano de Zuckerkandl. Aquellos de origen parasimpático típicos incluyen los del cuerpo carotideo. Otros paraganglios son microscópicos y tienen ubicaciones variables^{1,2}. En algunos casos pueden producir y liberar un exceso de catecolaminas, llevando al desarrollo de hipertensión intermitente o permanente, sudoración episódica, cefalea y palpitaciones³.

Los paragangliomas pueden aparecer en sitios inusuales, como riñones, uretra, vejiga urinaria, próstata, cordón espermático, vesícula biliar, útero y vagina⁴. Sin embargo, existen muy pocos casos reportados de tumores de este tipo en vesícula seminal^{5,6}. Se presenta un caso de paraganglioma funcionante de vesícula seminal.

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 49 años quien consultó por presentar cefaleas, palpitaciones y sudoración episódicas, acompañadas de enrojecimiento facial, debilidad generalizada, palidez cutánea y náuseas, las cuales ocurrían 2 - 3 veces por semana sin ningún signo de alarma, seguido por recuperación espontánea. Todos los síntomas empeoraban cuando se

encontraba en posición supina. El paciente había sido diagnosticado por hipertensión arterial 3 años antes del inicio de la sintomatología, tratada con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Negaba antecedentes personales o familiares de enfermedad endocrina.

Al examen físico se encontraron valores de presión arterial de 220 - 160 mm de Hg y 120 - 90 mm de Hg de presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente. El resto del examen físico no mostró alteraciones. La frecuencia cardíaca fue de 85 latidos x minuto y pulso regular. La tomografía computada no mostró tumoraciones en glándula suprarrenal o región para-espinal, pero sí demostró una lesión compatible con ganglio linfático aumentado de tamaño que se localizó en el lado posterior derecho de la vejiga y cercana a la vesícula seminal derecha. Las imágenes de resonancia magnética mostraron un tumor sólido, heterogéneo y bien circunscrito en la vesícula seminal derecha, que medía 42 milímetros de longitud, bien diferenciado de las paredes del recto y vejiga. En vista de los hallazgos clínicos y radiológicos, fueron solicitadas las pruebas de laboratorio. Los valores de las pruebas tiroideas estaban dentro de límites normales. Los valores de noradrenalina urinaria (95 $\mu\text{g}/24\text{horas}$, valor normal hasta 20 $\mu\text{g}/24\text{horas}$), metanefrina urinarias (400 $\mu\text{g}/24\text{horas}$, valor de referencia de 25 - 312 $\mu\text{g}/24\text{horas}$), ácido homovanílico (25 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina, valor de referencia de 1 - 10 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de creatinina) y ácido vanilmandélico (6,5 $\text{mg}/24\text{horas}$, valor de referencia de 1.8 - 6.7 $\text{mg}/24\text{horas}$) estaban aumentados. Las mediciones de

cromogranina A y B fueron negativas y los valores urinarios de ácido 5-hidroxiindolacético y cortisol libre estaban dentro de límites normales. La prueba de supresión con clonidina mostró supresión insuficiente. Las concentraciones de los marcadores tumorales (antígeno carcinoembriónico, CA-125 y Ca 19-9), junto al antígeno prostático específico, estaban dentro de límites normales.

Después de ser sometido a tratamiento con fenoxibenzamina por 3 semanas, el paciente fue sometido a resección laparoscópica tanto de la vesícula seminal como de la tumoración, con bloqueo alfa- y beta adrenérgico concomitante. La pared rectal adyacente a la lesión no estaba afectada y no había evidencias de invasión a órganos vecinos ni linfadenopatías locales.

El examen macroscópico demostró que la vesícula seminal era de color marrón, tenía superficie lisa, consistencia suave y medía 48 x 21 x 20 milímetros. Al corte se observó nódulo sólido, bien circunscrito, pardo y liso, que medía 38 milímetros en su eje mayor. La evaluación microscópica del tumor reveló nidos confluentes bien definidos de células cuboidales separadas por septos fibrosos vasculares sin evidencia de invasión vascular, figuras mitóticas o necrosis. Las células tumorales individuales tenían núcleo central grande y nucléolos pequeños con citoplasma eosinofílico granular. Los márgenes quirúrgicos estaban libres de tumor. Estos hallazgos llevaron a la posibilidad diagnóstica de una neoplasia neuroendocrina. Los estudios inmunohistoquímicos demostraron que las células tumorales eran inmunorreactivas a cromogranina, sinaptofisina y enolasa neuronal específica con inmunotinción negativa para las queratinas (AE1 / AE3, CK7 y CK8 / 18), calretinina o TTF-1. También se observó inmunotinción a la proteína S-100 de algunas células sustentaculares (figura 1). El índice Ki-67 fue inferior al 2%. En vista de los hallazgos clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímico se concluyó con el diagnóstico de paraganglioma de vesícula seminal derecha.

Después de la cirugía, el paciente se recuperó rápidamente y sin complicaciones. Los síntomas

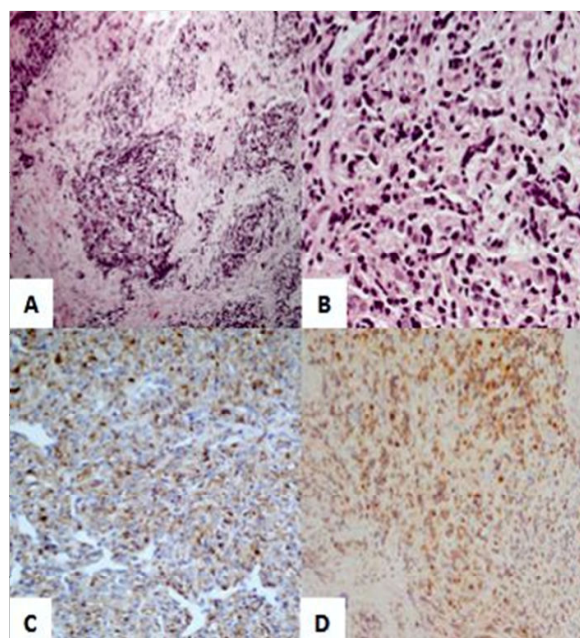


Figura 1. Microfotografía del paraganglioma de vesicular seminal. A) Imagen de campo de mediano de los nódulos tumorales delineados por estroma fibroso y capilares en patrón de Zeballen. b) Imagen de campo de alto poder de las células individuales con abundante citoplasma. C) Inmunotinción positiva a sinaptofisina. D) Inmunotinción positiva de la proteína S100 positiva de algunas células sustentaculares.

autónomos desaparecieron y la presión arterial volvió a la normalidad, por lo que la terapia antihipertensiva fue suspendida. Los valores de metanefrinas regresaron a la normalidad a las 4 semanas. Todos los estudios de imágenes a los 6 y 12 meses no mostraron recidivas locales o metástasis a distancia. El paciente no ha presentado síntomas durante el seguimiento de 18 meses.

DISCUSIÓN

Los paragangliomas son neoplasias neuroendocrinas extra-adrenales que surgen en los ganglios parasimpáticos o simpáticos y, en ocasiones, también son conocidos como feocromocitomas extra-adrenales. Se definen por su sitio de aparición y si son o no funcionales desde el punto de vista bioquímico, es decir, por su capacidad de sintetizar, almacenar y secretar catecolaminas.

Los paragangliomas parasimpáticos están casi exclusivamente en cuello y base del cráneo, surgiendo principalmente del cuerpo carotideo. Aquellos de origen simpático aparecen en cualquier lugar del cuerpo⁷. Cerca del 85% de los tumores son intraabdominales, 12% intratorácicos y 3% cervicales. Además, alrededor del 10% de los casos están asociados con síndromes hereditarios y 50% de los tumores se originan en la bifurcación aórtica. En el tracto genitourinario, la vejiga urinaria es el sitio más frecuente de aparición (79%), seguido por uretra (12%), pelvis (4%) y uréter (3%)⁸.

La histogénesis de los paragangliomas en el cordón espermático es desconocida, aunque se ha propuesto que los nidos de paraganglios dentro del cordón espermático pueden ser secundarios a alteraciones de la embriogénesis. El origen desde las vesículas seminales se puede explicar por esta teoría, ya que las células de las que surgen la vesícula seminal están presentes en el conducto caudal de Wolff y el seno urogenital⁴.

Las manifestaciones clínicas dependen de la secreción de catecolaminas, tamaño y localización de los paragangliomas. En los tumores no funcionales, el diagnóstico puede hacerse en etapas avanzadas debido a la presentación asintomática, síntomas inespecíficos o como un incidentaloma. La hipersecreción de catecolaminas por tumores funcionales produce hipertensión paroxística o persistente, palpitaciones, cefalea e hiperhidrosis. Incluso puede conducir a complicaciones cardiovasculares letales, como shock y crisis hipertensiva⁹. La liberación de catecolaminas puede precipitarse por eventos incitantes de acuerdo a su ubicación, como la micción en los casos de paragangliomas de vejiga, actividad sexual y manipulación, biopsia o resección del tumor^{7,10}. Por estas razones, cualquier manipulación del tumor debe ser suave y lo más breve posible para evitar los efectos que produce la liberación de catecolaminas. En el presente caso el tumor era funcional, ya que el paciente mostró manifestaciones asociadas a la hipersecreción de catecolaminas cuando pasaba a la posición supina.

Las pruebas bioquímicas para el diagnóstico de paragangliomas funcionales incluyen medición de las concentraciones urinarias de catecolaminas, que incluyen determinaciones de ácido vanilmandélico, normetanefrina y metanefrina. La evidencia sugiere que la medición de las concentraciones de metanefrina libres en plasma y metanefrina urinaria fraccionadas son las pruebas más sensibles para la detección o exclusión de la liberación excesiva de catecolaminas por estos tumores^{10,11}.

Las imágenes de tomografía computada y resonancia magnética tienen valores similares de sensibilidad (90-100%) y especificidad (70-80%). La especificidad de la exploración con 123I-metaiodobenzilguanidina puede llegar a 95-100%, pero su uso en la práctica clínica cotidiana es limitado. Tanto la gammagrafía de receptores de somatostatina como la tomografía por emisión de positrones son útiles para el diagnóstico de enfermedad multifocal, metastásica y tumoraciones ocultas¹².

El diagnóstico definitivo se basa en hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos. Aunque desde el punto de vista histológico el paraganglioma puede ser similar al quimiodectoma o feocromocitoma, el patrón alveolar redondeado típico (patrón de Zellballen) puede ser menos evidente en estos tumores extra-adrenales. La mayoría son hipervasculares debido a la red de capilares y anastomosis de tipo endocrino que se extiende a través del tejido fibroso que rodea los nidos celulares. La inmunotinción positiva a sinaptofisina y cromogranina A, en forma simultánea se considera diagnóstica. Las células tumorales también son inmunopositivas en forma difusa a los marcadores neuroendocrinos y a la enolasa neuroespecífica⁵.

Los paragangliomas y feocromocitomas pueden ocurrir de manera esporádica o asociados a varios síndromes tumorales hereditarios, incluidas la neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (con mutaciones de la línea germinal RET), enfermedad de von Hippel-Lindau, neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de feocromocitoma-paraganglioma. Este

último síndrome es la afección hereditaria más frecuente con manifestaciones de paragangliomas y es causada por mutaciones en los genes SDHB, SDHC o SDHD. Este se caracteriza por la aparición familiar de feocromocitoma o paraganglioma, generalmente en edad temprana y muchas veces multifocal. Los tumores con la mutación SDHB muestran mayor riesgo de recurrencia y frecuencia de malignidad⁶.

Los paragangliomas tienen una tasa de crecimiento promedio de 1 milímetro por año y el tiempo necesario para duplicar su tamaño es de 4,2 años¹³. La resección quirúrgica es el tratamiento principal, ya que estos tumores no responden bien a la quimio-radioterapia². La mortalidad perioperatoria es superior al 30% en ausencia de preparación preoperatoria suficiente (bloqueadores alfa- y beta-adrenérgico y bloqueadores de los canales de calcio para evitar los efectos de la liberación excesiva de catecolaminas), generalmente debida a diagnóstico indefinido. Esta tasa puede disminuir a menos del 3% si existe preparación adecuada¹⁴. La resección laparoscópica es un tratamiento quirúrgico efectivo, ya que magnifica la estructura anatómica para una extracción más fácil, acompañada con disminución del trauma y la pérdida hemática, menor cantidad de días de hospitalización, menor dolor, curación más rápida y recuperación temprana⁶. El pronóstico depende de múltiples factores, como tipo de cirugía, tamaño del tumor, margen quirúrgico, atipia celular, presencia de necrosis, metástasis a ganglios linfáticos e invasión de vasos sanguíneos. La resección completa del tumor es clave para evitar recaídas y aumentar las tasas de supervivencia².

Los paragangliomas suelen ser tumores benignos⁷. No obstante, no siempre es posible predecir el pronóstico. La distinción entre aquellos benignos y malignos representa un desafío diagnóstico. Los parámetros clínicos propuestos para predecir malignidad incluyen elevadas concentraciones de metabolitos urinarios de catecolaminas, como ácido vanilmandélico y dopamina, localización extra-adrenal, tumor de gran tamaño e hipertensión postoperatoria persistente. Los hallazgos histopatológicos de necrosis, invasión

vascular y/o capsular y gran cantidad de mitosis también pueden indicar riesgo de malignidad. El único parámetro aceptado actualmente para definir malignidad es la presencia de metástasis en sitios no cromafines⁵. Los sitios metastásicos más comunes son ganglios linfáticos, pulmones, hígado y huesos. La resección quirúrgica de las lesiones metastásicas es el tratamiento primario¹⁵. Los controles periódicos y el seguimiento de por vida son importantes debido a la probabilidad de progresión y metástasis.

CONCLUSIÓN

Los paragangliomas extra-adrenales son tumores neuroendocrinos raros. En el tracto genitourinario, la vejiga urinaria es el sitio más común para paraganglioma. El paraganglioma primario de la vesícula seminal es extremadamente raro, pero es importante tenerlos en cuenta como diagnósticos diferenciales. Deben tenerse en cuenta las complicaciones asociadas con la hipersecreción de catecolaminas producidas por el tumor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parmar K, Chandna A, Kumar S. Retroperitoneal paraganglioma: a chameleon masquerading as an adrenal pheochromocytoma. *Ann R Coll Surg Engl* 2019;101:e62-e65.
2. Thelen J, Bhatt AA. Multimodality imaging of paragangliomas of the head and neck. *Insights Imaging* 2019;10:29.
3. Hamidi O. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: recent advances in prognosis and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2019;26:146-154.
4. Gupta R, Howell RS, Amin MB. Paratesticular paraganglioma: a rare cause of an intrascrotal mass. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:811-813.
5. Alharbi B, Al-Ghamdi A. Primary paraganglioma of seminal vesicle. *Int J Surg Case Rep* 2013;4:822-824.
6. Alvarenga CA, Lopes JM, Vinagre J, Paravidino PI, Alvarenga M, Prando A, Castilho LN, Soares P, Billis A. Paraganglioma of seminal vesicle and chromophobe renal cell carcinoma: a case report and literature review. *Sao Paulo Med J* 2012;130:57-60.

7. Galeano-Valle F, Donis-Sevillano E. Right hypoglossal nerve palsy due to jugular paraganglioma. *Aten Primaria* 2019;51:320-321.
8. Hanji AM, Rohan VS, Patel JJ, Tankshali RA. Pheochromocytoma of the urinary bladder: a rare cause of severe hypertension. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23:813-816.
9. Gu YW, Poste J, Kunal M, Schwarcz M, Weiss I. Cardiovascular manifestations of pheochromocytoma. *Cardiol Rev* 2017;25:215-222.
10. Yi C, Han L, Yang R, Yu J. Paraganglioma of the renal pelvis: a case report and review of literature. *Tumori* 2017;103:e47-e49.
11. van Berkel A, Rao JU, Lenders JW, Pellegata NS, Kusters B, Piscaer I, Hermus AR, Plantinga TS, Langenhuijsen JF, Vriens D, Janssen MJ, Gotthardt M, Timmers HJ. Semiquantitative ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy to distinguish pheochromocytoma and paraganglioma from physiologic adrenal uptake and its correlation with genotype-dependent expression of catecholamine transporters. *J Nucl Med* 2015;56:839-846.
12. Türkkan A, Kuytu T, Bekar A, Yildirim S. Nuances to provide ideas for radiologic diagnosis in primary spinal paragangliomas: report of two cases. *Br J Neurosurg* 2019;33:210-212.
13. Jansen JC, van den Berg R, Kuiper A, van der Mey AG, Zwinderman AH, Cornelisse CJ. Estimation of growth rate in patients with head and neck paragangliomas influences the treatment proposal. *Cancer* 2000;88:2811-2816.
14. De Palma A, Lorusso M, Di Gennaro F, Quercia R, Pizzuto O, Garofalo G, Fiorella A, Maiolino E, Nex G, Schiavone M, De Iaco G, Gentile A, Lastilla G, Loizzi M, Resta L. Pulmonary and mediastinal paragangliomas: rare endothoracic malignancies with challenging diagnosis and treatment. *J Thorac Dis* 2018;10:5318-5327.
15. Yuan M, Xu C, Yang G, Wang W. Pediatric paraganglioma of the posterior mediastinum: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11212.

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-respondencia, 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.