

- N Engl J Med. 2000;342:301-7, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200002033420501>
2. Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T, et al. Fulminant type 1 diabetes: A nationwide survey in Japan. *Diabetes Care*. 2003;26:2345-52, <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.8.2345>
 3. Imagawa A, Hanafusa T, Awata T, Ikegami H, Uchigata Y, Iwahashi H, et al. Report of the Committee of the Japan Diabetes Society on the Research of Fulminant and Acute-onset Type 1 Diabetes Mellitus: New diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes mellitus (2012). *J Diabetes Investig*. 2012;3:536-9, <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12024>
 4. Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T. Different contribution of class II HLA in fulminant and typical autoimmune type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005;48:294-300, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-004-1626-x>
 5. Fujisawa R, Haseda F, Tsutsumi C, Hiromine Y, Noso S, Kawabata Y, et al. Low programmed cell death-1 (PD-1) expression in peripheral CD41 T cells in Japanese patients with autoimmune type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2015;180:452-7, <http://dx.doi.org/10.1111/cei.12603>
 6. Noha A, Mohsin S, Maria E. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: A systematic review of case reports. *PLoS One*. 2016;11:e0160221, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0160221>
 7. Hughes J, Vudattu N, Sznol M, Gettinger S, Kluger H, Lupsa B, et al. Precipitation of autoimmune diabetes with anti-PD-1 immunotherapy. *Diabetes Care*. 2015;38:e55-7, <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-2349>
 8. Chae YK, Chiec L, Mohindra N, Gentzler R, Patel J, Giles F. A case of pembrolizumab-induced type-1 diabetes mellitus and discussion of immune checkpoint inhibitor-induced type 1 diabetes. *Cancer Immunol Immunother*. 2017; 66: 25-32. DOI: 10.2337/dc14-2349.
 9. Munakata W, Ohashi K, Yamauchi N, Tobinai K. Fulminant type I diabetes mellitus associated with nivolumab in a patient with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Int J Hematol*. En prensa 2016. DOI: 10.1007/s12185-016-2101-4. Epub 2016 Oct 1.
- Chadia Mizab Mellah^a, Marta Sánchez Pérez^a,
María Dolores Santos Rey^a y Marta Hernández García^{a,b,*}
- ^a *Servei d'Endocrinologia y Nutrició, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España*
^b *Institut de Recerca Biomèdica de Lleida, IRB Lleida, Lleida, España*
- * Autora para correspondencia.
Correo electrónico: martahernandezg@gmail.com
(M. Hernández García).
- <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.01.005>
2530-0164/
© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Síndrome metabólico: primer estudio de prevalencia en atención primaria, Honduras



Metabolic syndrome: first prevalence study in primary care, Honduras

El síndrome metabólico (SMet) se está convirtiendo en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI¹. Su patogénesis es compleja y deja muchos interrogantes.

El SMet se define como un conjunto de factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular, esteatosis hepática no alcohólica y apnea obstructiva del sueño, caracterizado por la presencia de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensador, asociados con trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono y lípidos, cifras elevadas de presión arterial (HTA) y obesidad^{2,3}.

Se presenta estudio analítico, transversal, observacional; con muestreo probabilístico, estratificado y aleatorizado. Nivel de confianza: 95% y error: 5%. El objetivo fue determinar la prevalencia de SMet en la población mayor de 18 años (n = 4.836) del municipio de San Ignacio, Francisco Morazán, Honduras; bajo la estrategia de atención primaria en salud implicando dieciséis de sus comunidades, durante los meses de septiembre a diciembre del 2015; con un universo de 8.831 habitantes. El protocolo del estudio fue examinado y aprobado por el Comité de Bioética de la Unidad de Investigación Científica bajo registro 00003070.

Se determinó como criterios de inclusión a sujetos mayores de 18 años, residentes permanentes en el municipio que aceptaran participar en el estudio y que dieron su consentimiento informado para aprobarlo. Se excluyó a mujeres embarazadas, pacientes que presentaban enfermedades incapacitantes o deterioro cognitivo, residentes temporales del municipio que por su condición fuese imposible su valoración y seguimiento en el estudio; y los que no prestaron su consentimiento informado por escrito.

El estudio se estructuró en dos etapas, la primera fase buscaba determinar factores de riesgo mediante la aplicación de una prueba de tamizaje, validada en la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras, y en la cual se evaluó variables sociodemográficas: edad, sexo, raza, nivel de estudios, ocupación, comunidad de residencia e ingresos económicos; extraídas de la entrevista personal. Como parte del interrogatorio clínico se recogió: antecedentes familiares y/o diagnóstico previo de DM2 y HTA, consumo de alcohol y/o tabaco, y como dato antropométrico se midió el perímetro abdominal (PA). Se entrevistó a 2.525 habitantes (hombres: 791, mujeres: 1.734) que cumplían con los criterio de inclusión obteniendo como resultado 1.381 habitantes (hombres: 377, mujeres: 1.003) que cumplieron con los criterios establecidos de riesgo (puntaje ≥ 5) y posteriormente evaluados en una segunda etapa, la cual consistió en una valoración clínica/antropométrica: peso, talla, IMC, presión arterial (PA), y toma de una muestra sanguínea para su análisis bioquímico: glucemia en ayunas, colesterol total, colesterol de alto peso molecular (cHDL) y triglicéridos.

Tabla 1 Prevalencia ajustada de síndrome metabólico (SMet) de acuerdo a sus principales factores de riesgo y características sociodemográficas en relación con el sexo, comunidad APS Honduras, 2015

Características	n = 342	Sexo	
		Hombre 28,1% (p= 0,603)	Mujer 37,7% (p= 0,704)
Prevalencia general	65,8%		
<i>Edad (media ± DE): 56,9 ± 15,9 (años)</i>			
< 40	6,2	1,5	4,7
40-49	11,1	2,9	8,2
50-59	14,9	6,7	8,2
60-69	14,9	5,2	9,7
≥ 70	18,7	11,7	7,0
<i>Educación</i>			
Primaria	15,2	8,5	6,7
Secundaria	39,6	16,7	22,9
Universidad	6,7	2,1	4,6
Ninguna	4,4	1,8	2,6
<i>Estado civil</i>			
Soltero/unión libre	43,6	19,3	24,3
Casado	17,6	9,1	8,5
Viudo	4,7	0,9	3,8
<i>Consumo de tabaco</i>			
Sí	3,5	2,9	0,6
No	62,3	25,1	37,2
<i>Alcohol</i>			
Sí	3,8	3,5	0,3
No	62,0	24,6	37,4
<i>Actividad física</i>			
Sí	18,4	11,4	7,0
No	47,5	16,7	30,8
<i>Antecedentes familiares</i>			
HTA	30,2	12,9	17,3
DM2	21,1	8,2	12,9
Ambas	16,7	6,2	10,5
<i>Diagnóstico previo</i>			
HTA	24,3	7,9	16,4
DM2	6,7	1,5	5,2
Ambas	4,9	0,6	4,3
DG	0,3	--	0,3
<i>IMC (media ± DE): 27,57 ± 5,48 (kg/m²)</i>			
≤ 18,5	0,6	0,3	0,3
18,5-24,9	12,3	8,2	4,1
25-29,9	24,3	11,1	13,2
30-34,9	21,1	6,4	14,7
35-39,9	4,1	1,5	2,6
≥ 40	3,5	0,6	2,9
<i>Componentes del SMet</i>			
PA (H >90 cm, M >80 cm)	59,5 (IC: 3,24-10,26)	23,1 SEN: 91% ESP: 52%	36,4 SEN: 98% ESP: 15%
Glucemia >100 mg/dl	51,0 (IC: 6,13-16,86)	20,8	30,2
TG > 150 mg/dl	54,5 (IC: 3,60-09,84)	22,3	32,2
cHDL (H: < 40 mg/dl, M: <50 mg/dl)	4,4 (IC: 1,61-96,87)	1,2	3,2
Presión arterial >130/85 mmHg	26,0 (IC: 4,57-21,06)	12,9	15,1

APS: Atención Primaria en Salud; DE: desviación estándar; DG: diabetes gestacional; DM2: diabetes mellitus 2; ESP: especificidad; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PA: perímetro abdominal; SEN: sensibilidad; SMet.: síndrome metabólico; TG: triglicéridos; % (95% intervalo de confianza).

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó mediante el programa Netquest® (<http://www.netquest.com/es/panel/calidad-iso26362.html>), con un nivel de confianza del 95% y un error del 5%; el cual determinó $n=301$ como el necesario a evaluar; la muestra final fue de 342 pacientes. No se sustituyó a los sujetos seleccionados inicialmente.

Se determinó prevalencia de SMet utilizando los criterios del tercer informe del Grupo de Expertos en el Tratamiento de Adultos (Adult Treatment Panel III) del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol o por sus siglas en inglés «National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII)⁴, siendo de 65,8%; los principales datos del estudio se recogen en la [tabla 1](#).

Mediante un estudio transversal basado en la población Wong-McClure et al. exponen que la prevalencia general de SMet en Centroamérica es alta, siendo mayor en Honduras (21,1%; IC: 16,4–25,9) respecto a los demás países del istmo. Además reporta que la prevalencia fue notablemente mayor entre las mujeres que en hombres en los cinco países estudiados⁵. La mayor prevalencia de MetS en mujeres versus hombres no ha sido reportada en estudios de SMet en países desarrollados, donde la prevalencia entre los sexos es muy similar o más alta en la población masculina⁶. Sin embargo, en estudios previos se ha informado de una mayor prevalencia de SMet en mujeres en América Latina⁷.

Villamor et al.⁸; exponen que la prevalencia de SMet está positivamente relacionada con la edad, independientemente del sexo; argumentando una asociación inversamente con el nivel de educación en las mujeres y positivamente relacionado con la seguridad alimentaria y la estatura en los hombres. La carga de los factores de riesgo metabólicos afecta desproporcionadamente a las mujeres de estatus socioeconómico inferior y a los hombres de mayor nivel socioeconómico.

Un dato importante de lo presentado por ambos autores recae en que mencionados estudios fueron realizados en las principales ciudades de estos países, donde las variables sociodemográficas, económicas y dietéticas son relativamente diferentes con lo expuesto en el presente documento; por su posición geográfica, fuera de la exposición constante que genera la globalización y donde prima como principal rubro la agricultura y ganadería.

Las mujeres latinoamericanas han experimentado uno de los mayores aumentos porcentuales anuales de obesidad entre 1990 y 2010: 11,4 y 6,2% en las zonas rurales y urbanas, respectivamente⁹. Estos aumentos no ocurren homogéneamente dentro de la región. En el presente estudio 78,9% (hombres: 37%, mujeres: 41,9%) presentó un PA de acuerdo a la media y su desviación estándar ($96,86 \pm 11,44$ cm).

Empero al comparar los pacientes con y sin diagnóstico de SMet en relación con el sexo, no se presentan diferencias significativas ($p=0,1657$). Sin embargo, el sedentarismo y la obesidad en las mujeres denotan una positiva asociación de estos con el riesgo de padecer SMet.

Un análisis multivariado mostró asociación entre SMet y PA >80 cm en mujeres y >90 cm en hombres (OR: 5,7; IC95%: 3,2–10,2), IMC >25 kg/m² (OR: 3,5; IC95%: 2,2–5,8), glucemia en ayunas >100 mg/dl (OR: 10,4; IC95%: 6,1–16,8), triglicéridos >150 mg/dl (OR: 5,9; IC95%: 3,6–9,8), colesterol total >200 mg/dl (OR: 2,24; IC95%: 3,7–1,4).

En conclusión podemos afirmar que el SMet es un verdadero problema de salud pública y resulta esencial identificar a la población afectada de manera precoz, pues se relaciona con las enfermedades que causan mayor mortalidad a nivel mundial. El SMet es un problema de salud que puede ser atendido totalmente en atención primaria ya que no requiere para su diagnóstico mayor rigor.

Financiación

Fondos propios.

Donación de material por SUMILAB S.A.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Zimmet P, Alberti K, George MM, Serrano Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes. Fundamento y resultados. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(12):1371–6, [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932\(05\)74065-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-8932(05)74065-3) [consultado 14 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/content/articulo/13082533/>
- Grundy S, Cleeman J, Daniels S, Donato K, Eckel R, Franklin B, et al. AHA/NHLBI Scientific statement. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Circulation*. 2005;112:2735–52.
- Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999;16:442–3.
- Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–92.
- Wong-McClure RA, Gregg EW, Barceló A, Lee K, Abarca-Gómez L, Sanabria-López L, et al. Prevalence of metabolic syndrome in Central America: a cross-sectional population-based study. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;38(3):202–8.
- Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1066–76.
- Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Hörner D, Fernández Ballart JD, Salas Salvadó J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr*. 2011;14(10):1702–13.
- Villamor E, Finan CC, Ramirez-Zea M, Roman AV. Prevalence and sociodemographic correlates of metabolic syndrome in school-aged children and their parents in nine Mesoamerican countries. *Public Health Nutr*. 2016:1–11, <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980016002342>. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/div-classtitleprevalence-and-sociodemographic-correlates-of-metabolic-syndrome-in-school-aged-children-and-their-parents-in-nine-mesoamerican-countries/div/B0EA4FF9500AF0CF4AB5F93D52762B97>

9. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev.* 2012;70, 3-21.

Javier Escobar Torres^{a,*}, Keydy Valeriano Sabillón^a, Evelyn Osorto Lagos^a, Ena Gabriela Argueta Cabrera^b y Lino Carmenate Milián^c

^a *Facultad de Ciencias Médicas UNAH, Tegucigalpa, Honduras*

^b *Facultad de Ciencias-Escuela de Microbiología UNAH, Tegucigalpa, Honduras*

^c *Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas UNAH, Tegucigalpa, Honduras*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jetorres.9307@gmail.com (J. Escobar Torres).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2017.02.003>
2530-0164/

© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Ectopic Cushing's syndrome: Paradoxical effect of somatostatin analogs



Secreción ectópica de ACTH y respuesta paradójica a análogos de somatostatina

Ectopic ACTH secretion (EAS) is an uncommon cause of ACTH-dependent Cushing's syndrome. Previous large studies¹⁻³ concluded that two thirds of EAS tumors are located in the thorax and 8%–15% are located in the abdominal cavity. EAS tumors at other sites are less common; of note, up to 15% of tumors remain undetected. The adrenal glands are thus an extremely rare location.

Localization of these tumors can occasionally be difficult and may require extensive diagnostics test, therefore hypercortisolism normalization during this period is crucial. Adrenal steroidogenesis inhibitors as ketoconazole or metyrapone are preferred for their efficacy and safety. Somatostatin analogs (SSAs), have also been used to treat EAS with different results,⁴⁻⁶ and in some cases a paradoxical increase in ACTH and cortisol after SSAs treatment has been reported.⁷ In the present report, we describe a patient with adrenal EAS, who experienced a life-threatening worsening after conventional SSAs administration. We highlight the need to be aware of this rare presentation of EAS, and we remark the difficulties of EAS diagnosis and treatment.

A 48-year-old woman with newly diagnosed hypertension complained of amenorrhea, intense fatigue, muscular weakness and easy bruising, which had increased rapidly over the previous 3 months. Her past history was unremarkable except for recent treatment with enalapril. On examination the patient had normal body mass index, tanned skin with intense thinning with bruising, marked proximal limb muscle atrophy, and a mild moon face. She did not display buffalo hump, purple striae, or supraclavicular fat pads.

Laboratory findings revealed: 3-fold normal rate urinary free cortisol (UFC), (250 µg/day per two times; reference range 12.8–82.5 µg/day) and mild hypokalemia (3.3 mmol/l; reference range 3.50–5.10 mmol/l); lack of cortisol suppression after low-dose (1 mg) dexamethasone (19.67 µg/dl, reference value <1.8 µg/dl). Basal plasma cortisol was 29.56 µg/dl (reference range, 5.27–22.45 µg/dl), and ACTH was 47.83 pg/ml (reference range, 4.7–48.8 pg/ml). Therefore, ACTH-dependent Cushing Syndrome diagnosis was established. Pituitary-centered magnetic resonance

imaging (MRI) showed no evidence of pituitary adenoma, and cortisol levels were virtually unchanged after 8-mg dexamethasone suppression test (from 18 to 20 µg/dl). The bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS) showed no significant central-to-periphery ACTH gradient, thus ruling out a pituitary origin of ACTH excess.

The results of neck, thorax, and abdomen 3-mm-sliced computed tomography (CT) scan and MRI were unremarkable. The somatostatin receptor scintigraphy (SSRS) and (PET)/CT localized only a slightly higher concentration of somatostatin receptors and glucose uptake in the left adrenal gland, compared with the right. As an ectopic source of ACTH located in the adrenal could be associated with pheochromocytoma and the patient had recent hypertensive state, we also performed urinary catecholamine determination, which was normal, and metaiodobenzylguanidine (¹²³I-MIBG) scintigraphy, which showed increased uptake in the left adrenal.

As SSRS imaging was positive, a high-dose extended-release SSAs was initiated (lanreotide 120 mg) while waiting for ketoconazole provision; however, the patient's condition worsened and become life-threatening one week later, while UFC and ACTH raised up to 800 µg/day and 102 pg/ml respectively. Ketoconazole was started immediately (200 mg three times daily) in a "block and replace" regimen. The patient underwent surgery; her left adrenal gland and a contiguous lesion, not detected previously, were removed. Immunohistochemical study revealed heterogeneous but unequivocal ACTH positivity in the medullary area of the adrenal, but not in other areas. This was interpreted as pathological, based on ACTH negative staining in three additional adrenal glands analyzed as controls (Fig. 1A). The other resected lesion turned out to be an extra-adrenal, 2 × 1.5 cm ganglioneuroma; surprisingly, it had negative ACTH immunostaining (Fig. 1B). The patient's clinical condition has improved over the follow-up period and she was able to give up her hypertension pills. Her ACTH and urinary free cortisol levels remained normal at her latest control at ten months, but she still required cortisol replacement during stress.

EAS diagnosis is a challenge, and the patient's condition can be life-threatening during severe hypercortisolism. Despite clinical and biochemical evidence of ACTH-dependent Cushing's syndrome, up to 15% of tumors remain undetected.¹ BIPSS is considered the gold standard for differential diagnosis between EAS and Cushing disease.² An ectopic source of ACTH located in the adrenal gland