

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Sumario

Editorial

¿Síndrome metabólico o riesgo metabólico?
Pág. 202

Artículos Originales

Expresión de marcadores de proliferación celular e invasión tisular en cáncer papilar del tiroides y su asociación con metástasis.
Pág. 204

Cetoacidosis diabética en adultos. Causas y su manejo en un hospital regional.
Pág. 210

Casos Clínicos

Prolactinoma gigante de inicio en la adolescencia. A propósito de 2 casos clínicos.
Pág. 215

Hemibalismo invalidante transitorio como debut de diabetes mellitus.
Pág. 219

Artículo de Revisión

Métodos de medición de la sensibilidad a la insulina y otros parámetros relacionados. Correlación con la clínica.
Pág. 223

Artículos por Invitación

Etiopatogénesis y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. Primera parte.
Pág. 228

Hígado graso no alcohólico: Una entidad relevante para el endocrinólogo.
Pág. 235

Tumores hipofisarios de presentación familiar.
Pág. 241

Summary

Editorial

Metabolic syndrome or metabolic risk?
pp. 202

Originals Articles

Expression of proliferation and invasion markers in papillary thyroid carcinoma with and without lymph node involvement
pp. 204

Management of diabetic ketoacidosis. Retrospective analysis of 117 episodes.
pp. 210

Case Reports

Report of two adolescents with giant prolactinomas.
pp. 215

Transient hemibalism as the presenting symptom of diabetes mellitus. Report of one case.
pp. 219

Review Article

Assessment methods of insulin sensitivity and other related parameters. Association with clinical parameters.
pp. 223

Invited Reviews

Pathogenesis and treatment of type 1 diabetes mellitus. First part.
pp. 228

The relevance of non-alcoholic fatty liver for endocrinologists.
pp. 235

Familial pituitary tumors.
pp. 241

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes (Rev. chil. endocrinol. diabetes)

Fundada en Enero de 2008 como Órgano Oficial de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes en conmemoración de sus 50 años de vida.

Editor

Dr. José Manuel López Moreno

Co-Editor Médico

Dra. Gloria López Stewart

Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

Traducción al inglés

Dr. Daniel Bunout Barnet

Secretaría

Srta. Katterine Aravena Hernández

Comité Editorial Asesor

Endocrinología de Adultos

Dra. Carmen Carrasco M.
Dr. Carlos Fardella B.
Dr. Gilberto González V.
Dr. Claudio Liberman G.
Dr. Fernando Munizaga C.
Dr. Pedro Pineda B.
Dr. José Adolfo Rodríguez P.
Dr. Jorge Sapunar Z.
Dra. Teresa Sir P.
Dra. Paulina Villaseca D.
Dr. Nelson Wohlk G.

Endocrinología Infantil

Dr. Fernando Cassorla G.
Dra. Andreína Cattani O.
Dra. Ethel Codner D.
Dr. Santiago Muzzo B.

Diabetología y Metabolismo

Dra. Sylvia Asenjo M.
Dra. Gladys Larenas Y.
Dr. Alberto Maiz G.
Dr. Néstor Soto I.

Ciencias Básicas

Dr. Francisco Pérez B.
Dra. Elisa Marusic B.
Dra. María J. Serón-Ferré

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes se publica trimestralmente y contiene trabajos originales sobre temas de Endocrinología y Diabetes, en su vertiente clínica de adultos y niños, y también de Ciencias Básicas relacionadas a la disciplina.

Los artículos enviados deben cumplir con los requisitos que aparecen publicados en el primer número de cada año de la Revista bajo el Título: "Instrucciones para los Autores", y que están también disponibles en la página electrónica de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes www.soched.cl

Los trabajos enviados son sometidos al sistema de revisión de pares; esta evaluación está a cargo del Comité Editorial Asesor y de los Editores.

Los trabajos deben enviarse a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, Bernarda Morín 488, 3er piso, Providencia, Santiago.

La revista se reserva el derecho de hacer modificaciones de forma al texto sometido para su eventual publicación.

Producción
Editorial IKU Ltda.
Manquehue Sur 520 Of. 328, Las Condes. Santiago de Chile.
Tel/Fax (2) 212 63 84 e-mail: mcristina@editorialiku.cl

Dirección Postal Revista SOCHED

Bernarda Morín 488, 3er piso, Providencia,
Santiago, Chile.

Tel: (56) - 02 - 223 0386
(56) - 02 - 753 5555

Fax: (56) - 02 - 753 5556

e-mail: revendodiab@soched.cl



Fundada el 4 de Junio de 1958.

Sociedad Filial de la Sociedad Médica de Santiago (Sociedad Chilena de Medicina Interna)

Directorio 2009 - 2010

Presidente

Dr. Nelson Wohllk G.

Past Presidente

Dr. Hernán García B.

Vicepresidente

Dr. Néstor Soto I.

Secretaria General

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Tesorero

Dr. Fernando Munizaga C.

Directores

Dra. Marcela Barberán M.

Dr. Héctor Gajardo L.

Dra. Vinka Giadrosich R. (Pediatría)

Dr. Gilberto González V.

Dr. Renato González E. (Provincia No GES)

Dra. Ximena Lioi C.

Dra. Verónica Mujica E. (GES)

Dr. Francisco Pérez B.

Dra. María Virginia Pérez F.

Dr. Jesús Véliz L.

Comité Científico

Presidente

Dr. Carlos Fardella B.

Integrantes

Dr. Sergio Brantes G.

Dra. Ethel Codner D.

Dr. Germán Iñiguez V.

Dra. Soledad Hidalgo V.

Dr. Claudio Liberman G.

Dr. José Manuel López M.

Dr. Alejandro Martínez A.

Dr. Francisco Pérez B.

Dr. Jorge Sapunar Z.

Comité de Investigación

Presidente

Dra. Verónica Araya Q.

Integrantes

Dr. Gilberto González V.

Dr. Sergio Majlis D.

Dr. Francisco Pérez B.

Dra. Carmen Romero O.

Dra. Francisca Ugarte P.

Dra. Cecilia Verdugo S.

Comité de Ética

Presidente

Dr. Manuel García de los Ríos A.

Integrantes

Dra. Lorena Mosso G.

Dr. Ronald Youlton R.

Comité de Socios

Integrantes

Dr. Renato González F.

Dra. María Virginia Pérez F.

Dr. José Adolfo Rodríguez P.

Dr. Carlos Zavala U.

Comité Docencia

Presidente

Dr. Gilberto Pérez P.

Integrantes

Dra. Carmen Campino J.

Dra. Claudia Campusano M.

Dr. Hernán García B.

Dr. Jorge Sapunar Z.

Dra. Andrea Sepúlveda N.

Comité Página Web

Presidente

Dra. Ximena Lioi C.

Integrantes

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Dr. Francisco Cordero A.

Dra. Karina Sotomayor A.

Dr. Nelson Wohllk G.

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaria: Sra. Ximena Quinteros F.

Tel. (2) 223 0386 - (2) 753 5555 Fax (2) 753 5556

Bernarda Morín 488, 3^{er} piso, Providencia. Santiago, Chile

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

Contenido

Editorial	
¿Síndrome metabólico o riesgo metabólico? José Manuel López M.	202
Artículos Originales	
Expresión de marcadores de proliferación celular e invasión tisular en cáncer papilar del tiroides y su asociación con metástasis. Pedro Pineda B., Verónica Tapia P., Cristina Fernández F., Patricio Gac E., Patricio Cabané T. y Alejandra Lanás M.	204
Cetoacidosis diabética en adultos. Causas y su manejo en un hospital regional. Victoria Novik A., María José Valenzuela P. y Maribel Acuña S.	210
Casos Clínicos	
Prolactinoma gigante de inicio en la adolescencia. A propósito de dos casos clínicos. Macarena Arias T., Marcela Barberán M., Francisco Cordero A. y Claudio Liberman G.	215
Hemibalismo invalidante transitorio como debut de diabetes mellitus. Francisco Cordero A., Macarena Arias T., Alejandra Lanás M. y Pedro Pineda B.	219
Artículo de Revisión	
Métodos de medición de la sensibilidad a la insulina y otros parámetros relacionados. Correlación con la clínica. Verónica Araya Q., Jaime Espinoza R. y Carmen Romero O.	223
Artículos por Invitación	
Etiopatogénesis y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. Primera parte. Hernán García B. y Lillian Bolte M.	228
Hígado graso no alcohólico: una entidad relevante para el endocrinólogo. Carolina Ramírez C., Juan Pablo Arab V., Arnoldo Riquelme y Marco Arrese J.	235
Tumores hipofisarios de presentación familiar. Carmen Carrasco M.	241
Ética Humanismo y Sociedad	
Competencia espiritual y salud. José Carlos Bermejo	249
Personajes de la Endocrinología	
Dr. Lawson Wilkins. Ronald Youlton R	251
Entrevista	
Dr. Moisés Mercado Atri	254
Rincón de la Bioestadística	
Dósimas de Hipótesis. Gabriel Cavada Ch.	256
Educación de pacientes	
La enfermedad de Hashimoto. Adaptado de Hormone Foundation USA.	258
Autoevaluación	
Preguntas de Endocrinología, Endocrinología Infantil y Diabetes Mellitus. José Manuel López M., Gloria López S. y Alejandro Martínez A.	260
Noticias desde SOCHED	
Calendario 2009 de Reuniones Clínicas. Calendario de Cursos, Simposios y Congresos.	263 263
XX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes	
Resumen del Programa	xxx

Content

Editorial	
Metabolic syndrome or metabolic risk? José Manuel López M.	202
Originals Articles	
Expression of proliferation and invasion markers in papillary thyroid carcinoma with and without lymph node involvement. Pedro Pineda B., Verónica Tapia P., Cristina Fernández F., Patricio Gac E., Patricio Cabané T. and Alejandra Lanás M.	204
Management of diabetic ketoacidosis. Retrospective analysis of 117 episodes. Victoria Novik A., María José Valenzuela P. and Maribel Acuña S.	210
Case Reports	
Report of two adolescents with giant prolactinomas. Macarena Arias T., Marcela Barberán M., Francisco Cordero A. and Claudio Liberman G.	215
Transient hemibalism as the presenting symptom of diabetes mellitus. Report of one case. Francisco Cordero A., Macarena Arias T., Alejandra Lanás M. and Pedro Pineda B.	219
Review Article	
Assessment methods of insulin sensitivity and other related parameters. Association with clinical parameters. Verónica Araya Q., Jaime Espinoza R. and Carmen Romero O.	223
Invited Reviews	
Pathogenesis and treatment of type 1 diabetes mellitus. First part. Hernán García B. and Lillian Bolte M.	228
The relevance of non-alcoholic fatty liver for endocrinologists. Carolina Ramírez C., Juan Pablo Arab V., Arnoldo Riquelme and Marco Arrese J.	235
Familial pituitary tumors. Carmen Carrasco M.	241
Ethics, Humanism and Society	
Spiritual competence and health. José Carlos Bermejo	249
Outstanding Endocrinologists	
Lawson Wilkins. Ronald Youlton R	251
Interview	
Dr. Moisés Mercado Atri	254
The Biostatistical corner	
Hypothesis testing Gabriel Cavada Ch.	256
Patient education	
Hashimoto disease. Adapted from Hormone Foundation USA.	258
Self assessment	
Questions on endocrinology, pediatric endocrinology and Diabetes Mellitus. José Manuel López M., Gloria López S. and Alejandro Martínez A.	260
News from SOCHED	
Clinical rounds. Schedule 2009. Courses, Symposiums and Congress.	263 263
XX Chilean Congress of Endocrinology and Diabetes	
Summary Program.	xxx

Editorial

¿Síndrome metabólico o riesgo metabólico?

El dramático aumento en la incidencia de la enfermedad cardiovascular, dislipidemia y diabetes tipo 2, obesidad y, más recientemente, del llamado hígado graso no alcohólico, está dentro del conocimiento general en la población de los países industrializados. En los de menor desarrollo, el interés de la prensa y de los medios de difusión sobre el tema es incipiente. Actualmente, en Chile se dan algunos tímidos intentos para socializar el conocimiento de estos hechos, y favorecer una legislación que de respaldo legal a acciones en este campo. El mensaje se traduce en cifras crecientes de mortalidad en el contexto de una población que prolonga su vida.

En el ámbito de la medicina estos temas son tratados cada vez más profusamente en los congresos médicos, con la óptica particular de las diversas especialidades; también es notable el explosivo aumento de publicaciones médicas clínicas, epidemiológicas y de ciencias básicas que avalan la importancia creciente del problema.

El así llamado Síndrome Metabólico motiva hasta el día de hoy interesantes controversias^{1,2}. Diversos autores, incluyendo a su creador conceptual Gerald Reaven³, discrepan sobre las diferencias en su definición, sus límites y se duda de su existencia como entidad identificable y separable por sus características propias. Por su multifacética composición la importancia o notoriedad de las formas de presentación varía entre la obesidad abdominal, hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia. La SOCHED no ha permanecido ajena a este debate y de hecho ha revisado consensuadamente los conceptos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos de este síndrome, consideraciones que fueron recientemente publicadas⁴.

La Endocrine Society de EE.UU. ha hecho presente su opinión a través de un documento sobre el tema catalogado como Guía para la Práctica Clínica, que pretende facilitar el abordaje del problema, enfatizando en él la prevención y el carácter mundial del desorden⁵. Novedosamente, este documento prioriza lo preventivo por sobre las definiciones fisiopatológicas respecto a la identidad del desorden. Es una visión anticipativa y futurista que invita y congrega a todas las tendencias en pugna respecto a la definición del Síndrome Metabólico. En consonancia con ello se acuña el término “Riesgo Metabólico”, que es similar al propio del Síndrome Metabólico, con la excepción que no incluye a las personas que ya padecen de diabetes o enfermedad cardiovascular. Según dice el Dr. James Rosenzweig, Profesor de la Boston University School, “el término Riesgo Metabólico es útil porque busca identificar un cierto porcentaje de la población que está con riesgo elevado de desarrollar en el futuro diabetes o enfermedad cardiovascular; esta gente necesita una especial atención en el ámbito de la prevención”.

En la práctica esta Guía define específicamente los factores cuantificables que llevan a configurar el Riesgo Metabólico. Ellos son: a) aumento de LDL y VLDL con Triglicéridos también aumentados; b) concentraciones reducidas de HDL; c) aumento de la glucosa plasmática; d) hipertensión arterial; e) aumento de la circunferencia abdominal; f) estado protrombótico, y g) estado proinflamatorio.

Los individuos que tienen esta constelación de hechos (o al menos 3 de ellos) deben ser considerados en riesgo metabólico elevado, requiriendo en consecuencia un monitoreo frecuente para descartar diabetes y un agresivo tratamiento de la hipertensión arterial y la dislipidemia. Muchos de estos individuos también pueden ser portadores del llamado Hígado Graso No Alcohólico (HGNA), patología que no se encuentra mencionada en la Guía. Esta entidad hace referencia a un espectro de alteraciones clínico-patológicas observadas en sujetos abstemios, y que incluye desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis en sus diversos grados y cuya trascendencia radica en su potencial progresión hacia la cirrosis hepática. Más recientemente, y a mayor abundamiento, el HGNA ha sido reconocido como asociado a aumento del riesgo cardiovascular⁶⁻⁸.

La Guía señalada incorpora novedosamente la aplicación, con carácter rutinario, de la medición de la circunferencia abdominal, dando indicaciones y límites según sexo y etnias. Recomienda también que el médico incorpore los datos obtenidos en el estudio particular del paciente a alguno de los métodos de tipificación de riesgo a futuro (generalmente 10 años), tales como el derivado del estudio Framingham, el Prospective Cardiovascular Munster Scoring, o el European Score Algorithm. En este específico punto se abre la posibilidad que SOCHED elabore una tabla “score”, que sea de fácil manejo y lectura y que traduzca la información internacional a nuestras necesidades y peculiaridades.

Dependiendo de los resultados la conducta debe centrarse en los elementos más nocivos detectados. Sin embargo, es común para todos ellos la necesidad que el paciente tome conciencia de la importancia de cambiar su estilo de vida, de modo de

reducir el peso corporal en un 5% a 10% en el primer año y que incluya actividad física programada de al menos 30 minutos diarios (preferible 45 a 60 minutos) mínimo 5 días a la semana. La dieta debe ser antiaterogénica.

A pesar que el enfoque inicial debe privilegiar el cambio de estilo de vida sobre la terapia medicamentosa, si las cifras lo ameritan, deberá agregarse medicación para bajar drásticamente la concentración de LDL como primer objetivo; igual cosa se hará ante cifras de presión arterial que no ceden a las medidas generales anteriores.

Dada la magnitud del problema que constituye el Riesgo Metabólico estas medidas simples e iniciales deben ser incorporadas por los médicos de atención primaria, quienes serán los que realmente estarán en la primera línea de detección. También los esfuerzos de las políticas gubernamentales deben enfatizar el conocimiento y aprendizaje del riesgo por parte de la población sujeta a él. Siempre será más efectivo y menos oneroso atacar el problema en su etapa de riesgo teórico o inicial, y no cuando está consolidado como enfermedad cardiovascular, obesidad, hipertensión arterial o diabetes mellitus. Llegar tarde implica optar por soluciones que están lejos del enfoque racional, como lo es la cirugía bariátrica para la obesidad y aún como se ha dejado decir para la diabetes mellitus instalada.

Definir operativamente el Riesgo Metabólico es juicioso, posible y permite en esta etapa el concurso de todos los médicos y especialidades; de otro modo es imposible abordar un problema tan masivo. En este número de Rev. chil. endocrinol. diabetes los Drs. C. Ramírez, J.P. Arab, A. Riquelme y Marco Arrese, presentan una amplia, actualizada y didáctica visión del tema.

El estudio dedicado a cómo revertir estos hechos permitirá, sin dudas, resolver incógnitas que aún subsisten en lo que hoy llamamos Síndrome Metabólico.

Dr. José Manuel López M.

Editor

Referencias

1. Johnson LW, Weinstock RS. 2006. The metabolic syndrome: concepts and controversy. *Mayo Clin Proc* 81 (12): 1615-1620.
2. Pratley RE. 2007. Metabolic syndrome: why the controversy? *Curr Diab Rep* 7 (1): 56-59.
3. Reaven GM. 2005. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 51 (6): 931-938.
4. López G, Araya V, Asenjo S, et al. 2008. Consenso elaborado por la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre la Resistencia a la Insulina (RI) y Síndrome Metabólico (SM): aspectos clínicos y terapéuticos. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 4: 272-281.
5. Rosenzweig JL, et al. 2008. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93 (10): 3671-3689.
6. Edens MA, Kuipers F, Stolk RP. 2009. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular disease risk markers. *Blackwell Publishing. Obesity Reviews*. 10 (4): 412-419 (8).
7. Misra VL, Khashab M, Chalasani N. 2009. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr Gastroenterol Rep* 11 (1): 50-55.
8. Sung KC, Ryan MC, Wilson AM. 2009. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis* 203 (2): 581-586.

Artículo Original

Expresión de marcadores de proliferación celular e invasión tisular en cáncer papilar del tiroides y su asociación con metástasis ganglionares

Pedro Pineda B.¹, Verónica Tapia P.², Cristina Fernández F.³,
Patricio Gac E.⁴, Patricio Cabané T.⁴ y Alejandra Lanas M.¹

Expression of proliferation and invasion markers in papillary thyroid carcinoma with and without lymph node involvement

Hospital Clínico Universidad de Chile

¹Sección Endocrinología.

²Laboratorio Endocrinología y Biología de la Reproducción.

³Departamento de Anatomía Patológica.

⁴Departamento de Cirugía.

Financiamiento: Proyecto de Investigación
Sociedad Chilena Endocrinología y Diabetes,
2007

No hubo influencia de SOCHED en ninguna de
las etapas del trabajo ni en la confección del
manuscrito.

Correspondencia:

Dr. Pedro Pineda Bravo

Sección Endocrinología

Departamento de Medicina

Hospital Clínico Universidad de Chile.

Santos Dumont 999, Independencia

Santiago, Chile

FAX: 56-2-7776891

E-mail: ppineda@redclinicauchile.cl

Recibido: 05 Junio de 2009

Aceptado: 14 Agosto de 2009

Background: Several molecules that may have a role in tumor proliferation, differentiation and invasion, have been detected in thyroid carcinoma. Some of these molecules are NIS, c-MET, TIMP1 and ephrinB2. **Aim:** To detect the presence of these molecules in tissue samples of thyroid carcinoma and relate their expression to the biological behavior of the tumor. **Material and Methods:** Tissue samples were prospectively obtained from 35 patients operated for a papillary thyroid carcinoma. Twelve patients had regional lymph node involvement. NIS, c-MET, TIMP1 and EphrinB2 were detected by real time polymerase chain reaction (RT-PCR) and immunohistochemistry. **Results:** The expression of markers by RT-PCR was non significantly higher among tumors with lymph node involvement. Immunohistochemistry showed a significantly lower nuclear expression and a higher cytoplasmatic expression of EphrinB2 in tumors with lymph node involvement. **Conclusions:** Immunohistochemical expression of EphrinB2 could be useful for the initial staging of papillary thyroid carcinoma.

Key words: Papillary thyroid carcinoma, molecular markers, ephrin B2, RT-PCR, immunohistochemical expression.

Introducción

El cáncer papilar de tiroides es la neoplasia endocrina más frecuente con una incidencia en el año 2003 en USA de 10 x 100.000 habitantes¹. En Chile, no existen estudios, pero diversos grupos han mostrado un aumento en la casuística de esta enfermedad², lo que ha sido atribuido a factores aún no bien caracterizados.

El pronóstico de esta neoplasia maligna es en general favorable, con una mortalidad acumulada de 5 a 6 casos por

millón de habitantes³. Se han elaborado diversos sistemas de clasificación pronóstica (TNM, AMES, MACIS, etc) que pretenden establecer un pronóstico de supervivencia global y de quedar libre de enfermedad^{4,5}. Sin embargo, existen casos de tumores inicialmente considerados de bajo riesgo, por tamaño o variante histológica, que pueden tener gran agresividad, con invasión de tejidos vecinos y metástasis a distancia. El proceso de invasión y metástasis tiene múltiples etapas que implican la invasión de la cápsula tumoral, el compromiso de tejidos vecinos, la penetración a vasos

sanguíneos y linfáticos y su posterior diseminación a distancia. En la literatura se ha descrito un gran número de macromoléculas que intervienen en los procesos de proliferación, invasión y angiogénesis que podrían explicar este comportamiento.

La mayoría de los estudios se han realizado detectando la expresión del mRNA a través de transcripción reversa asociada a reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) o del uso de técnicas de mayor complejidad y costo (Microarrays y PCR en tiempo real). Además, es posible detectar la expresión de la proteína en las células tumorales por inmunohistoquímica, a través del uso de anticuerpos monoclonales específicos⁶⁻⁸. Sin embargo, los resultados se han expresado en general en forma individual para cada marcador o en forma masiva con múltiples mRNA simultáneamente, especialmente para la discriminación de patología benigna de maligna⁹. Hasta la fecha no existe una modalidad de detección rutinaria y clínicamente aplicable de estos marcadores, ni estudios de relevancia comparativa entre ellos en relación al pronóstico de la enfermedad.

Dentro de las proteínas estudiadas, NIS (cotransportador de Na/I), regula la entrada de yodo al tirocito, paso fundamental en la síntesis de hormonas tiroideas. Ha sido ampliamente estudiado en tejido tiroideo normal, y se ha observado una disminución de su expresión en tejido tiroideo tumoral^{10,11}.

La sigla c-MET identifica al receptor del factor producido por las células mesenquimáticas que estimula la proliferación y morfogénesis de las células epiteliales (HGF/SF). Estudios con inmunohistoquímica han mostrado resultados contradictorios ya que su expresión se ha descrito aumentada o también disminuida en el cáncer de tiroides^{12,13}.

TIMP1 es el inhibidor tisular de la metaloproteasa 1, enzima involucrada en la degradación de membranas basales y matriz extracelular, proceso fundamental en la invasión tisular y angiogénesis. TIMP1 se encuentra sobre-expresado en diversas neoplasias, y recientemente ha sido detectado en tejido tiroideo tumoral^{14,15}.

Ephrin B2 es el ligando transmembrana de una proteína con actividad tirosina kinasa (EphR). Recientemente ha sido detectado sobre-expresado en numerosos tumores, entre ellos tiroideos^{16,17} y estaría involucrado en procesos de angiogénesis.

También se ha descrito la presencia de mutaciones en la isoforma B de la Ser/Thr kinasa RAF (B-RAF) asociadas a la génesis del cáncer papilar de tiroides, con una frecuencia de 30-58%; sin embargo, los datos respecto a la asociación de esta mutación con fenotipos tumorales de mayor agresividad son contradictorios^{18,19}, y las técnicas principales de detección son de complejidad significativa (SSCP o secuenciación).

Nuestra hipótesis es que el nivel de expresión de un panel de marcadores moleculares detectados en el cáncer papilar de tiroides (NIS, c-MET, TIMP1 y EphrinB2) puede tener una asociación significativa con criterios clásicamente descritos para agresividad histológica, y así poder utili-

zarlos con fines pronósticos en el manejo postoperatorio de estos pacientes.

Estos marcadores fueron elegidos por su relación con los mecanismos de regulación de la función del tirocito y de su proliferación tumoral, además de existir la posibilidad de estudiarlos a través de RT-PCR e inmunohistoquímica en forma simultánea.

El objetivo general del estudio fue detectar la presencia de marcadores previamente asociados al cáncer papilar de tiroides y correlacionar su nivel de expresión con criterios de agresividad histológica, en un grupo de pacientes portadores de esta enfermedad.

Los objetivos específicos fueron determinar a través de RT-PCR e inmunohistoquímica la expresión del mRNA y proteínas de NIS, c-MET, TIMP1 y EphrinB2 en muestras de cáncer papilar de tiroides con metástasis ganglionares y comparar su expresión con muestras de carcinoma papilar de tiroides de pacientes sin evidencia de metástasis.

Sujetos y Métodos

Los pacientes fueron sometidos a la cirugía de tiroides indicada por sus médicos tratantes, e informados de las características del estudio previamente a la operación, firmando una carta de consentimiento informado aprobada por el Comité de Ética de nuestro centro.

La pieza operatoria fue destinada al análisis anatómico e histopatológico de rutina y parte de ella se almacenó a -80 °C en el Banco de Tumores del Hospital Clínico de la Universidad de Chile hasta realizar el estudio molecular e inmunohistoquímico.

RT-PCR

La extracción de RNA se realizó con Trizol (Invitrogen Corp, EE UU). El RNA de las muestras seleccionadas para estudio fue sometido a transcripción reversa en un volumen final de 20 mL utilizando random-hexámeros como partidores. Posteriormente, 2 mL del cDNA obtenido se utilizaron para llevar a cabo una reacción de PCR con partidores específicos para los marcadores a estudiar. Se incluyó a 18S como control de amplificación.

Las secuencias de partidores utilizados fueron:

NIS	TCTCTCAGTCAACGCCTCT ATCCAGGATGGCCACTTCTT
c-MET	ACAGTGGCATGTCAACATCGCT GCTCGGTAGTCTACAGATTC
TIMP1	GGGGCTTCACCAAGACCTACAC AAGAAAGATGGGAGTGGGAACA
EphrinB2	GCAAGTTCTGCTGGATCAAC AGGATGTTGTTCCCCGAATG
18S	GTAACCCGTTGAACCCATT CCATCCAATCGGTAGTAGCG

Artículo Original

La intensidad de la expresión de mRNA de los distintos marcadores se comparó con la del control de amplificación 18S, estableciendo una razón de expresión: marcador/18S para cada caso. Dicha razón fue cuantificada utilizando el programa computacional UN-SCAN IT gel (Silk Scientific Inc, EUA).

Inmunohistoquímica

Se utilizaron anticuerpos monoclonales específicos para NIS, c-MET, TIMP1 y EphrinB2 (Santa Cruz Biotechnology, EE UU) en cortes histológicos de los casos estudiados. La presencia e intensidad de la expresión de dichas proteínas fue analizada en forma ciega por el mismo observador, estableciendo un puntaje objetivo en unidades arbitrarias de intensidad de tinción (U.A.) para el análisis de cada caso, similar al realizado en otros estudios²⁰.

1 punto	negativo	Sin tinción
2 puntos	± focal	Tinción mínima focal
3 puntos	±	Tinción mínima difusa (< 10% células)
4 puntos	+ focal	Tinción leve focal
5 puntos	+	Tinción leve difusa (10-25% células)
6 puntos	++	Tinción moderada (25-50% células)
7 puntos	+++	Tinción intensa (> 50% células)

Una vez obtenida la intensidad de expresión por RT-PCR e inmunohistoquímica para cada marcador, se comparó ésta entre los casos con y sin metástasis ganglionares utilizando test de t de 2 colas.

Resultados

Pacientes

Un total de 35 pacientes fue sometido a tiroidectomía total por patología nodular de la glándula. Se efectuó disección ganglionar en los casos en que el estudio preoperatorio o los hallazgos intraoperatorios demostraron adenopatías. Ninguno de los casos catalogados como sin metástasis tenía adenopatías en la ecografía cervical preoperatoria, ni tampoco ha requerido reexploración cervical durante el seguimiento.

Análisis histológico

En el período del estudio se obtuvieron 35 piezas quirúrgicas de cáncer papilar de tiroides mayores de 1 cm, 12 con metástasis y 23 sin metástasis ganglionares, identificadas con técnicas de análisis histológico habitual (hematoxilina-eosina).

El tamaño promedio de los tumores con metástasis fue 2,3 cm (dispersión 1 a 4,5 cm), distribuyéndose, según la clasificación TNM, en seis casos T1 N1 M0, dos T2 N1 M0, dos T3 N1 M0 y dos T4 N1 M0.

El tamaño promedio de los tumores sin metástasis fue 1,9 cm (dispersión 1 a 3,5 cm). Correspondieron a 14 casos T1 N0 M0 y nueve T2 N0 M0. En 12 de las piezas quirúrgicas catalogadas como sin metástasis se obtuvieron ganglios cervicales, pero todos ellos fueron normotípicos.

RT-PCR

Se logró obtener una adecuada cantidad de cDNA en 25 muestras (10 con metástasis y 15 sin metástasis) para realizar la PCR con los partidores específicos para cada marcador (Figura 1).

Como puede observarse en la Figura 2, la expresión normalizada de todos los marcadores fue mayor en los tumores que presentaban metástasis ganglionares, comparados con los tumores sin metástasis; sin embargo, dicha expresión no alcanzó a ser diferente estadísticamente.

Inmunohistoquímica

La intensidad de expresión proteica de los distintos marcadores en los cortes histológicos estudiados fue variable, detectándose algunas diferencias importantes en la expresión de ellos en el núcleo y en el citoplasma de las células tumorales (Figura 3).

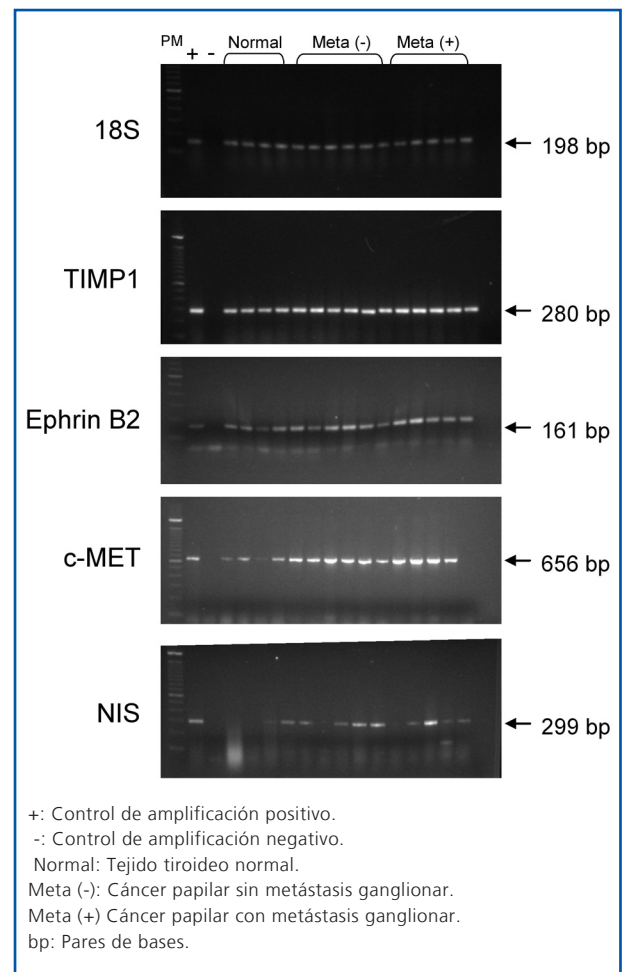


Figura 1. Gel agarosa 1% con bandas de amplificación obtenidas por PCR de los marcadores estudiados. PM: Marcador de peso molecular.

En el caso de la tinción nuclear, no hubo diferencias en la expresión de NIS, cMet y TIMP; sin embargo, EphrinB2 se expresó con significativa menor intensidad ($p < 0,05$) en el grupo de tumores sin metástasis ganglionares (Figura 4).

Al analizar los resultados de expresión en citoplasma,

se observó una leve menor expresión de NIS y TIMP, sin alcanzar significación estadística ($p = 0,13$ y $0,15$, respectivamente) en el grupo de tumores con metástasis, pero se objetivó una mayor expresión ($p < 0,05$) de ephrinB2 en este grupo (Figura 5).

Discusión

El estudio de marcadores pronósticos en cáncer tiroideo se ha limitado a detectar criterios de malignidad en el estudio pre y postoperatorio de los nódulos tiroideos. Sin embargo, la detección precoz de factores que influyan en el comportamiento biológico del cáncer papilar de tiroides parece de primera importancia para establecer categorías de agresividad independientes de los factores de riesgo tradicionales.

Este trabajo permitió, por primera vez en Chile, realizar estudios de RT-PCR en muestras de tiroides preservadas en frío en un banco de tumores, obteniendo cantidades de cDNA adecuadas para su análisis en la mayoría de los casos. La mayor expresión comparativa de los marcadores estudiados por RT-PCR en las muestras provenientes de tumores con metástasis ganglionares, si bien no alcanzó significancia estadística, fue un hallazgo constante para todos los marcadores analizados, lo cual se relaciona con los mecanismos de regulación que estas macromoléculas pueden ejercer sobre distintas etapas de la proliferación tumoral. Entre ellas, destaca la mayor expresión de NIS, hallazgo que en otros trabajos no se ha relacionado necesariamente con mayor agresividad tumoral²¹.

Es probable que un número mayor de casos estudiados se pudiera mostrar diferencias significativas con esta técnica.

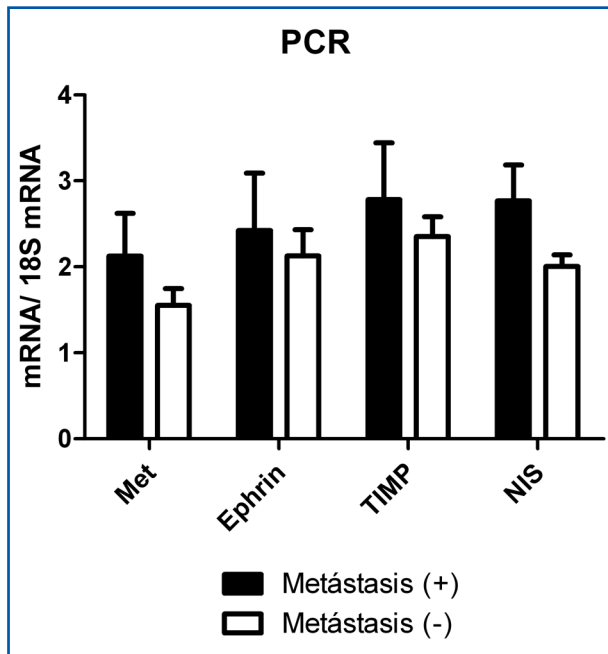


Figura 2. Expresión de mRNA de los marcadores estudiados, normalizados con la expresión del marcador constitutivo 18S (marcador/18S).

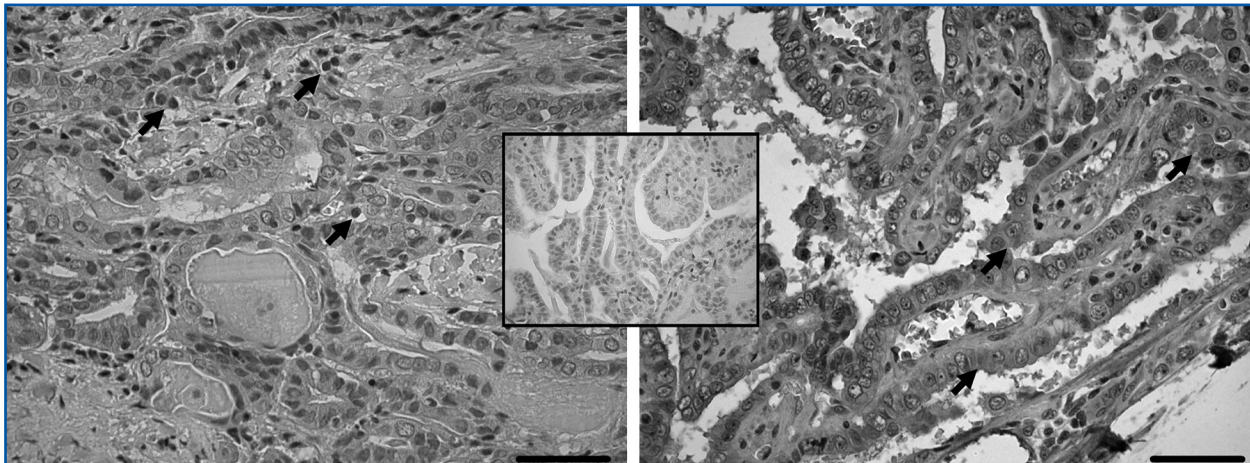


Figura 3. Corte histológico con aumento 40x de pieza operatoria de cáncer papilar de tiroides, con tinción inmunohistoquímica para EphrinB2 de predominio nuclear (flechas en foto izquierda) y citoplasmático (flechas en foto derecha). El recuadro central muestra el control negativo. Barras = 50 mm.

Artículo Original

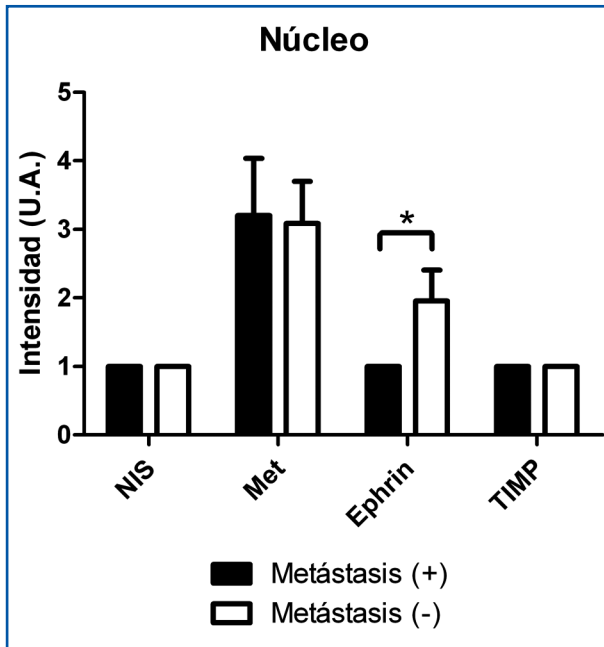


Figura 4. Expresión proteica evaluada por inmunohistoquímica en el núcleo celular de los marcadores estudiados (U.A.: Unidades arbitrarias de intensidad de tinción). *p < 0,05.

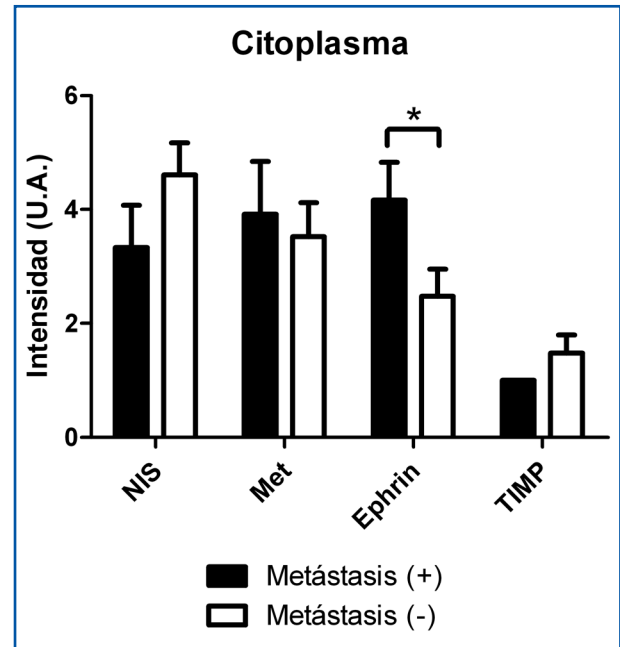


Figura 5. Expresión proteica evaluada por inmunohistoquímica en el citoplasma celular de los marcadores estudiados. (U.A.: Unidades arbitrarias de intensidad de tinción). *p < 0,05.

En los 4 marcadores estudiados no se observaron diferencias significativas en la intensidad de la expresión inmunohistoquímica de las proteínas analizadas (NIS, cMET, TIMP1 y ephrinB2); sin embargo, hay una diferencia significativa en la localización intracelular del marcador ephrinB2, la que en los tumores con metástasis ganglionares, y por tanto con mayor agresividad, se localiza en mayor cuantía en el citoplasma y en menor cantidad en el núcleo celular. Este fenómeno podría traducir diferencias en los mecanismos postraduccionales de control de la proliferación que regularían la migración de esta proteína a la membrana celular para interactuar con su receptor de membrana (EphR) y potenciar su actividad tirosin-quinasa.

Las técnicas de inmunohistoquímica utilizadas en este estudio son fácilmente reproducibles en la práctica clínica habitual, por lo que la detección de ephrinB2 con predominancia en el citoplasma de células tumorales en muestras histológicas de cáncer papilar de tiroides, podría utilizarse como método complementario a los clásicos de etapificación en el estudio de esta neoplasia.

Referencias

1. U.S. Department of Health and Human Services. United States Cancer Statistics 2003 incidence and mortality. Diciembre 2006 www.cancer.gov.
2. Mosso L, Cardona B, Castillo C, Campusano C, Solar A, et al.

2007. Cambios en la presentación del cáncer papilar de tiroides en un período de 15 años en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Libro Resúmenes XII Congreso de la Sociedad Latinoamericana de Tiroides Santiago, Abril 2007.
3. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. 1998. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 83: 2638-2634.
4. Shaha AR. 2007. TNM Classification of Thyroid Carcinoma. *World J Surgery* 31 (5): 879-887.
5. Wada N, Nakayama H, Suganuma N, Masudo Y, Rino Y, et al. 2007. Prognostic value of the sixth edition AJCC/UICC. TNM classification for differentiated thyroid carcinoma with extrathyroid extension. *J Clin Endocrinol Metab* 92(1): 215-218.
6. Kebebew E, Peng M, Reiff E, McMillan A. 2006. Diagnostic and extent of disease multigene assay for malignant thyroid neoplasms. *Cancer* 106 (12): 2592-2597.
7. Hamada A, Mankovskaya S, Saenko V, Rogounovitch T, Mine M, et al. 2005. Diagnostic usefulness of PCR profiling of the differentially expressed marker genes in thyroid papillary carcinomas. *Cancer Letter* 224(2): 289-301.
8. Faggiano A, Caillou B, Lacroix L, Talbot M, Filetti S, Bidart JM, et al. 2007. Functional characterization of human thyroid tissue with immunohistochemistry. *Thyroid* 17 (3): 203-211.
9. Griffith OL, Melck A, Jones SJ, Wiseman SM. 2006. Meta-analysis and meta-review of thyroid cancer gene expression profiling studies identifies important diagnostic biomarkers. *J Clin Oncol* 24: 5043-5051.

10. Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Scumberger M, Filetti S. 2000. Sodium-iodide symporter (NIS) gene expression in lymphnode metastases of papillary thyroid carcinomas. *Eur J Endocrinol* 143 (5): 623-637.
11. Patel A, Jhiang S, Dogra S, Terrell R, Powers PA, Fenton C, et al. 2002. Differentiated thyroid carcinoma that express sodium-iodide symporter have a lower risk of recurrence for children and adolescents. *Pediatr Res* 52 (5): 737-744.
12. Belfiore A, Gangemi P, Constantino A, Russo G, Santonocimo GM, et al. 1997. Negative/Low Expression of the Met/Hepatocyte Growth Factor Receptor Identifies Papillary Thyroid Carcinomas with High Risk of Distant Metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (7): 2322-2328.
13. Ramírez R, Hsu D, Patel A, Fenton C, Dinauer C, et al. 2000. Over-expression of hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) and the HGF/SF receptor (cMET) are associated with a high risk of metastasis and recurrence for children and young adults with papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 53: 635-644.
14. Shil Y, Parharl RS, Zoul M, Hammami MM, Akhtar M, et al. 1999. Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) mRNA is elevated in advanced stages of thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 79: 1234-1239.
15. Wasenius VM, Hemmer S, Kettunen E, Knuutila S, Franssila K, et al. 2003. Hepatocyte Growth Factor Receptor, Matrix Metalloproteinase-11, Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1, and Fibronectin Are Up-Regulated in Papillary Thyroid Carcinoma: A cDNA and Tissue Microarray Study. *Clin Cancer Res*; 9: 68-75.
16. Kebebew E, Peng M, Reiff E, Duh QY, Clark OH, et al. 2005. Diagnostic and prognostic value of angiogenesis-modulating genes in malignant thyroid neoplasms. *Surgery* 138 (6): 1102-1109.
17. Liu W, Ahmad SA, Jung YD, Reinmuth N, Fan F, et al. 2002. Coexpression of Ephrin-Bs and their Receptors in Colon Carcinoma. *Cancer*; 94: 934-939.
18. Kim TY, Kim WB, Rhee YS, Song JY, Kim JM, et al. 2006. The BRAF mutation is useful for prediction of clinical recurrence in low-risk patients with conventional papillary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 65 (3): 364-368.
19. Fugazzola L, Puxeddu E, Avenia N, Romei C, Cirello V, et al. 2006. Correlation between B-RAFV600E mutation and clinico-pathologic parameters in papillary thyroid carcinoma: data from a multicentric Italian study and review of the literature. *Endocr Relat Cancer* 13(2): 455-464.
20. Flanagan JN, Pineda P, Knapp PE, Pena S, De Las Morenas A, Lee SL, et al. 2008. Expression of cytokeratin 19 in the diagnosis of thyroid papillary carcinoma by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Endocr Pract* 14 (2): 168-174.
21. Tosiek M, Pomorski L, Balcerczak E, Mirowski M, Csyz W. 2005. Estimation of sodium/iodide symporter gene expression (NIS) in thyroid cancers by RT-PCR technique (preliminary study). *Endokrynol Pol* 56 (1): 25-29.

Artículo Original

Cetoacidosis diabética en adultos. Causas y su manejo en un hospital regional

Victoria Novik A.¹, María José Valenzuela P.² y Maribel Acuña S.²

Management of diabetic ketoacidosis. Retrospective analysis of 117 episodes

¹Departamento de Endocrinología, Servicio de Medicina, Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar. Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso.
²Alumna Interna de Medicina, Universidad de Valparaíso.

Los autores no manifiestan conflictos de interés en la realización de este trabajo.

Correspondencia:
Victoria Novik A.

Asturias 1750 casa 6,
Viña del Mar Alto.

E-mail: victorianovik@gmail.com.

Recibido: 04 Agosto de 2009

Aceptado: 25 Agosto de 2009

Background: In 2005, the Chilean Ministry of Health developed Clinical Guidelines to ensure the correct diagnosis and acute treatment of Diabetic ketoacidosis (DKA). **Aim:** To analyze the real impact of the use of the Clinical Guidelines, comparing the diagnosis and treatment of DKA before and after 2005. **Patients and Methods:** Retrospective analysis of clinical records of adults with DKA, treated between 2001 and 2008 in a regional hospital. **Results:** One hundred seventeen DKA episodes, that occurred in 82 patients aged 15 to 90 years (47% females), were analyzed. Eighty two percent of patients were known diabetics. Treatment discontinuation was the cause of DKA in 37% of patients, followed by infections in 37% and onset of diabetes mellitus in 17%. Ninety seven percent of patients previous episode of DKA were using insulin. Two patients died (1.7%) and DKA complications were uncommon. Bicarbonate and potassium were over prescribed despite the recommendation of Clinical Guidelines ($p < 0.05$). The use of infusion pumps increased after the incorporation of the Clinical Guidelines. **Conclusions:** A low impact of Clinical Guidelines on the management of DKA was observed in this group of patients. Insulin users have a higher risk for developing DKA.

Key words: Diabetic ketoacidosis, ethiology, treatment.

Introducción

La Cetoacidosis Diabética (CAD) es una complicación aguda de la Diabetes Mellitus (DM) producida por un déficit absoluto o relativo de insulina^{1,2} lo que conduce a hiperglicemia, lipólisis aumentada y oxidación descontrolada de ácidos grasos, con la consiguiente formación de cuerpos cetónicos¹⁻⁴, acidosis metabólica, cetonemia, deshidratación, déficit de volumen y desequilibrio electrolítico^{1,2}.

Entre los factores desencadenantes de CAD destacan las infecciones (30-39%), los errores en el tratamiento (20-40%), el debut de diabetes (20-30%) y otras afecciones como el infarto al miocardio y la enfermedad vascular cerebral, entre otras³⁻⁷.

El diagnóstico de CAD se confirma con glicemia > 250 mg/dL, pH $< 7,3$, bicarbonato < 15 mEq/L y cuerpos cetónicos positivos en sangre y orina. La CAD grave debe tratarse en una Unidad de Tratamiento Intensivo⁸.

Según la Guía Clínica del Ministerio de Salud (Minsal), incorporada en el 2005, los exámenes necesarios para el diagnóstico de CAD son glicemia, pH y medición de gases arteriales o venosos, cetonemia y cetonuria. Los exámenes mínimos que deben realizarse en la hospitalización incluyen entre otros: glicemia, cetonemia, cetonuria, pH y gases, orina completa, hemograma, perfil bioquímico y hemoglobina glicosilada⁸. El tratamiento de la CAD se basa en hidratación, administración de insulina en bomba de infusión endovenosa (EV) y la reposición de potasio y bicarbonato, según necesidad. Al alcanzar una glicemia de 250 mg/dL se debe administrar solución glucosada al 5% según el grado de hidratación del paciente, e insulina por infusión iv o por vía im cada 2 horas para mantener glicemia entre 150-200 mg/dL hasta lograr estabilización, controlando electrolitos, nitrógeno ureico, creatinina y glucosa⁸.

En suma, la CAD puede ser un cuadro grave, especialmente en pacientes con DM tipo 1, de causa no siempre precisable, que requiere de un diagnóstico y manejo oportuno.

tuno y adecuado. La Guía Clínica del Minsal incorpora recomendaciones de buenas prácticas clínicas con el fin de asegurar una atención médica eficaz, promover el autocuidado, prevenir las complicaciones de la DM, y detectarlas precozmente, basada en la mejor evidencia disponible⁸.

El objetivo del presente estudio fue obtener el perfil epidemiológico de los pacientes mayores de 15 años que han presentado CAD durante el período 2001-2008 y observar el grado de incorporación de las recomendaciones de la Guía Minsal en la Unidad de Emergencia de Adultos (UEA) del Hospital Gustavo Frické (HGF) en el manejo intrahospitalario.

Creemos es interesante contar con estudios en el medio nacional que indiquen la magnitud del problema y a qué grupos de pacientes debieran ser enfocadas las medidas de prevención para evitar los episodios de CAD.

Sujetos y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de todos los pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de CAD hospitalizados entre enero del 2001 y mayo del 2008 en el HGF.

De un total de 247 pacientes, accedimos a 210 fichas para su revisión (87,5%).

Considerando que algunos pacientes tienen más de un episodio de CAD, se analizó cada episodio por separado. Se incluyeron los datos del paciente e historia de diabetes, co-morbilidades, causa que desencadenó la CAD, exámenes básicos solicitados en UEA y en la hospitalización, forma de administración de insulina, manejo de la CAD y otros detalles. Estos datos se basaron en los sugeridos por la Guía Clínica 2005 del Minsal.

Fueron excluidos los pacientes ingresados a la UEA por alguna de las autoras.

Los datos fueron almacenados en MS Excel, y se analizaron con el programa Epiinfo 3.2.2.. La prueba estadística utilizada fue Chi cuadrado.

Resultados

El total de pacientes con diagnóstico de CAD fue de 82 y el total de episodios de CAD fue 117. El promedio de edad de los pacientes fue 42,2 años, con dispersión entre 15 y 90 años. El 47% de los episodios se presentó en mujeres.

El 82% de los pacientes era diabético conocido, y de éstos el 51% dijo controlarse periódicamente; el 74% era usuario de insulina en forma regular. El autocontrol de glicemias capilares se constató en un 10,4%. Los pacientes con historia de diabetes presentaron episodios de CAD antes de los 5 años de diagnóstico de DM en un 33,2%, y el 73% presentó CAD antes de los 10 años.

Del total de 117 episodios, el 41,9% correspondió a pacientes con DM tipo 1, y el 45,3% a DM tipo 2; no se precisó el tipo de diabetes en el 12,8% de los episodios.

Las co-morbilidades más frecuentes fueron: hipertensión arterial (24,8%), obesidad (12,8%) y enfermedad tiroidea (11,1%).

La Figura 1 muestra la frecuencia de las diferentes etiologías de CAD obtenidas. El total de infecciones fue de 29,9%, las cuales en conjunto representan la segunda causa de CAD.

Los pacientes que hicieron más de un episodio de CAD representaron el 39,8%. En este subgrupo, 51,1% correspondió a episodios en mujeres, DM tipo 1 en un 60% y omisión de tratamiento en el 44,4%, siendo 97,7% de éstos, usuarios de insulina.

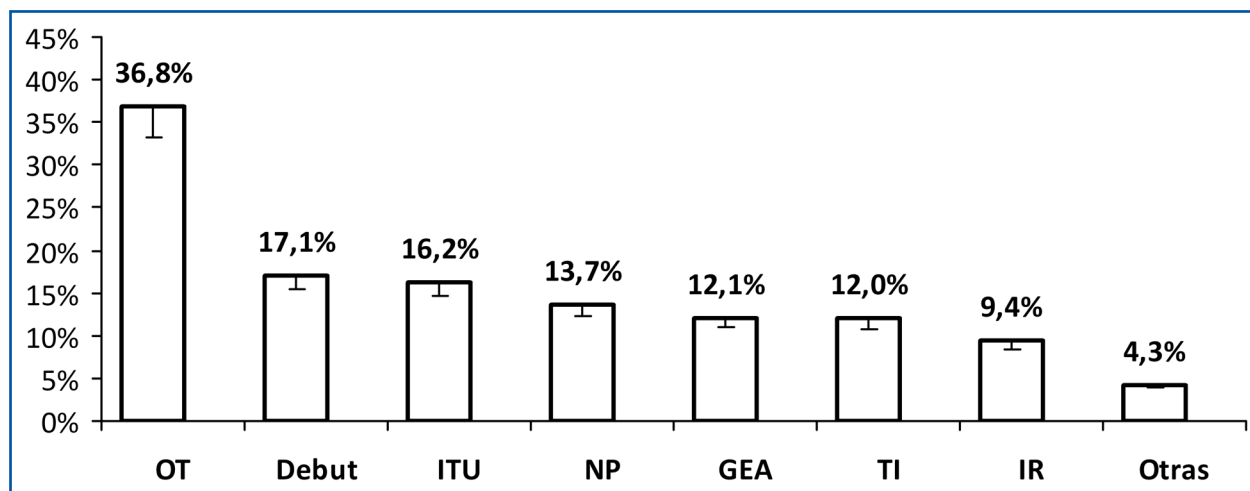


Figura 1. Frecuencia de etiologías de cetoacidosis diabética. OT: Omisión de tratamiento, ITU: Infección del tracto urinario, NP: No precisado, GEA: Gastroenteritis aguda, TI: Tratamiento insuficiente, IR: Infección respiratoria, Otras: Otras infecciones.

Artículo Original

Tabla 1. Frecuencia de solicitud de exámenes para el diagnóstico de cetoacidosis diabética

Examen	Período 2001-2005	Período 2006-2008
PH	97,1%	100%
Cetonemia	100%	100%
Cetonuria	6,2%	0%
ELP	98,6%	100%
GSA	95,7%	97,8%
Glicemia	100%	97,8%

ELP: electrolitos plasmáticos, GSA: gases en sangre arterial

Tabla 2. Frecuencia de solicitud de exámenes para etiología de cetoacidosis diabética

Examen	Período 2001-2005	Período 2006-2008
Orina completa	30,6%	15,2%
Hemograma	92,3%	95,7%
Perfil bioquímico	45,2%	10,9%
Radiografía de tórax	47,7%	45,7%
Hemocultivo	19,0%	15,2%

Tabla 3. Frecuencia de las diversas solicitudes de exámenes complementarios

Exámenes	Período 2001-2005	Período 2006-2008
Electrocardiograma	27,7%	37,0%
Hemoglobina glicosilada	4,8%	26,1%
Glicemia	96,8%	100%
Creatinina	95,3%	100%
Uremia	95,4%	97,8%
Pruebas hepáticas	65,6%	43,5%
Perfil lipídico	62,9%	26,1%
Proteína C reactiva	38,7%	54,3%
Sedimento de orina	86,8%	87,0%

En la caracterización global de los episodios de CAD se obtuvieron los promedios de los aspectos clínicos y de laboratorio más relevantes al momento del ingreso de los pacientes a UEA. Los parámetros obtenidos en promedio fueron: pH 7,16 mmol/L, kalemia 4,28 mEq/L, natremia 140 mEq/L y bicarbonato 9,97 mEq/L.

El examen de hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) fue solicitado en el curso de la hospitalización en 15 de los 117 casos registrados de CAD.

El promedio de estadía hospitalaria fue 7,5 días. Se presentaron complicaciones en 3 oportunidades (acidosis láctica y síndrome de distress respiratorio del adulto). En el 12,9% de los episodios se requirió de la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) para su manejo. Fallecieron 2 pacientes.

Para poder comparar el manejo de los casos de CAD antes y después de la incorporación de la Guía Clínica del Minsal, se realizó la división en dos períodos. El primer período abarcó todos los episodios entre los años 2001 y 2005, y el segundo entre los años 2006 y 2008.

El promedio de días de hospitalización fue de 7,9 días en el primer período y 6,9 días en el segundo.

Las diferentes frecuencias de solicitud de exámenes básicos para establecer el diagnóstico de CAD según la Guía Clínica del Minsal, distribuidos en los dos períodos señalados se muestran en la Tabla 1. Los exámenes solicitados para definir la etiología de la CAD se observan en la Tabla 2.

En la Tabla 3 se describe la frecuencia de solicitud de los exámenes complementarios sugeridos por la Guía Clínica del Minsal, siendo similar en ambos períodos.

En relación a la reposición de volumen, se administró suero fisiológico en el 98,2% de los episodios de CAD en el primer período y en el 100% de los episodios en el segundo período. El cambio a solución glucosada al 5% al lograr glicemia de 250 mg/dL se realizó en el 25,5% de los episodios de CAD del primer período, y en el 33,3% del segundo. Con respecto a las vías de administración de insulino-terapia en la UEA, la infusión continua se utilizó en un 24,1% de los episodios en el primer período, y en un 41,3% del segundo período. Ninguno de los resultados mencionados anteriormente presentó significancia estadística. Según las recomendaciones de la Guía Clínica del Minsal se administró innecesariamente bicarbonato en el 60% de los casos y potasio en el 35,3% ($p < 0,005$).

Discusión

El promedio de edad de los pacientes fue de 42,2 años lo cual es comparable a lo encontrado por Shaur-Horng en un estudio realizado en China¹².

En estudios internacionales la mayoría de los pacientes con CAD tenían historia previa de diabetes¹² dato concordante con la presente investigación. En este grupo de pacientes, los episodios de CAD se presentaron con mayor frecuencia en usuarios de insulina y fueron decreciendo en frecuencia a mayor tiempo de evolución de su enfermedad, lo que podría sugerir que son individuos que en los primeros años de uso de insulina podrían ser susceptibles de presentar CAD.

Identificar el factor precipitante de la CAD es fundamental para su tratamiento. Los resultados de este estudio

indican que la primera causa fue la omisión del tratamiento en el 36,8%, cifra similar a lo publicado en el año 1999 por Balasubramanyam¹³. Sin embargo, en la mayoría de los estudios internacionales^{12,14} es el factor infeccioso la causa desencadenante más frecuente, que en nuestra investigación se manifiesta en segundo lugar; siendo el tracto urinario la localización más común. Una explicación posible para la omisión de tratamiento es la baja escolaridad de los pacientes¹⁵.

En este estudio los individuos con más de un episodio de CAD utilizaban mayoritariamente insulina y habían omitido el tratamiento en un 44,4%. Por lo tanto, la recurrencia de CAD en un paciente podría sugerir una falta de adherencia al tratamiento insulínico instaurado, lo que es concordante con la literatura^{14,16}.

Los resultados de laboratorio al ingreso varían en las principales fuentes de referencia, pero describen a un paciente con CAD clásica, y esto permite inferir que el diagnóstico de este síndrome diabético agudo se realizó correctamente de acuerdo a los criterios de la Guía Clínica del Minsal.

El análisis de la forma de administración de insulino-terapia mediante bomba de infusión continua en la UEA, mostró una tendencia positiva hacia la incorporación de este recurso, en el segundo período estudiado. Respecto a la reposición de volumen, destaca que desde la publicación de la Guía Clínica del Minsal, el uso de suero glucosado al 5% al obtenerse glicemias de 250 mg/dL, para evitar complicaciones como la hipoglicemia, presenta una tendencia positiva. Aunque ambos resultados no son estadísticamente significativos, trasuntan un avance en la incorporación de las recomendaciones de manejo de la Guía Clínica del Minsal.

La mortalidad de la CAD ha disminuido considerablemente desde el descubrimiento de la insulina, pero en los últimos 20 años las cifras se han mantenido estables¹⁷. La mortalidad observada en este estudio (1,7%) fue menor que en otras comunicaciones. Asimismo, las complicaciones derivadas de la CAD fueron infrecuentes, similar a lo mencionado por la literatura¹⁸⁻²⁰.

Destaca que la administración de bicarbonato y potasio no fue adecuada, aún después de la incorporación de la Guía Clínica del Minsal.

Analizando los posibles factores de riesgo involucrados en el desarrollo de CAD, aún existiendo antecedentes de hipertensión arterial y obesidad, no se pudo realizar un perfil de riesgo, pues son características habituales en pacientes diabéticos, y no exclusivos a los episodios de CAD. Por todo esto se propone realizar en el futuro un estudio de casos y controles con pacientes con DM con CAD y sin CAD, para establecer el perfil de riesgo de aquellos susceptibles de presentar esta complicación para así poder prevenirla.

Nos parece necesaria una mayor difusión de la Guía Clínica del Minsal, tanto en el manejo de urgencia como en el intrahospitalario, para lograr a través de la incorporación de estos conceptos un diagnóstico y manejo oportuno

y eficaz de los episodios de CAD. Hay que destacar que la educación de los pacientes diabéticos se hace prioritaria, pues la omisión del tratamiento insulínico fue la causa más frecuente de episodios de CAD, sobre todo en los primeros años desde el diagnóstico de DM.

Referencias

1. Wolfsthal SD, Manno R, Fontanilla E. 2006. Emergencies in Diabetic Patients in the Primary Care. *Setting Prim Care Clin Office Pract* 33: 711-725.
2. Kitabchi AE, Ebenezer AN. 2006. Hyperglycemic Crises in Diabetes Mellitus: Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America* 35: 725-751.
3. Cabrera Rayo A, Martínez Olazo O, Juárez Ocaña R. 2003. Manejo Actual de la Cetoacidosis Diabética. *Medicina Interna de México* 19: 215-220.
4. Manrique H, Calderón J, Soto A. 2003. Cetoacidosis diabética: una complicación frecuente de la diabetes tipo 2 en hispanoamericanos. *Av Diabetol* 19: 141-147.
5. Cardoso E, Castro N. 2005. Morbimortalidad por Cetoacidosis Diabética en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Archivo Médico de Camagüey* 9: 1025-1255.
6. Segado Soriano A, Granda Martín MJ, López González-Cobos C. 2001. Ketoacidosis diabetic in an emergency department. *An Med Interna Madrid* 18: 19-22.
7. Newton CA, Raskin P. 2004. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med* 164: 1925-1931.
8. Ministerio de Salud. Guía Clínica Diabetes Mellitus Tipo 1. 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005.
9. Fleckman AM. 1993. Diabetic ketoacidosis. *Endocrinol Metabol Clin North AM* 22: 181-207.
10. Ennis ED, Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar syndrome. In: Leroith D, Taylor SI, Olefsky JM, editors. *Diabetes mellitus. A fundamental and clinical text*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 627-642.
11. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Edición extraordinaria- suplemento N° 1- año 2006.
12. Shaur-Horng Yan, Wayne Huey-Herng Sheu, Yuh-Min Song and Li-Nien Tseng. 2000. The Occurrence of Diabetic Ketoacidosis in Adults. *Internal Medicine* 39: 10-14.
13. Balasubramanyam A, Zern J, Hyman D, Pavlik V. 1999. New Profiles of Diabetic Ketoacidosis: Type 1 vs Type 2 Diabetes and the Effect of Ethnicity. *Arch Intern Med* 159: 2317-2322.
14. Gavrielatos G, Ioannidis L, Lionakis N, Avramidis D, Komitopoulos N, Varsamis E. 2007. Clinical And Laboratory Characteristics Of Diabetic Ketoacidosis In Adult Diabetic Patients. *The Internet Journal of Endocrinology* 3: 2.
15. Novik V, Díaz M, Báez MS, Reyes P, Oyaneder R, Leiva A, et al. 2007. Caracterización y control metabólico de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 insulino-requiriente en control en el Hospital Dr. Gustavo Fricke. *Boletín Hospital Viña del Mar* 63: 93-100.

Artículo Original

16. Chih-Hsun Chu, Jenn-Kuen Lee, Hing-Chung Lam, Chih-Chen Lu. 1996. The Occurrence of Diabetic Ketoacidosis in Type 2 Diabetic Adults. *Am J Med* 101: 19-24.
17. Wallace TM, Matthews DR. 2004. Recent advances in the monitoring and management of diabetic ketoacidosis. *QJM* 97: 773-780.
18. Axelrod L. 1992. Diabetic Ketoacidosis. *Endocrinologist* 2: 375-383.
19. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JI, et al. 2001 Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 24: 131-153.
20. Silver SM, Clark EC, Schroeder BM, Sterns RH. 1997. Pathogenesis of cerebral edema after treatment of diabetic ketoacidosis. *Kidney Int* 51: 1237-1244.

Prolactinoma gigante de inicio en la adolescencia. A propósito de 2 casos clínicos

Macarena Arias T.¹, Marcela Barberán M.², Francisco Cordero A.¹ y Claudio Liberman G.²

Report of two adolescents with giant prolactinomas

The prevalence of pituitary among adolescents is 0.1 per million and the most common type is prolactinoma. We report two adolescents with pituitary adenomas. A 15 years old female presenting with a progressive reduction of visual acuity, headache and galactorrhea. Magnetic resonance showed a sellar tumor with suprasellar expansion. She was subjected to transcranial surgery and the pathological study of the piece disclosed a prolactinoma. A 23 years old male presenting with weight gain, headache and decreased visual acuity of the left eye. Magnetic resonance demonstrated a tumor with sellar and suprasellar involvement. He was subjected to transsphenoidal surgery and the pathological study of the surgical piece disclosed a prolactinoma.

Key words: Giant prolactinoma in adolescence.

¹Becario de Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
²Departamento de Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.

Correspondencia:
Dra. Marcela Barberán M.
Dirección: Departamento de Endocrinología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santos Dumont 999 4° piso, sector E
Fono: 9788430 – (9)4487960
E-mail: marclaes2001@gmail.com

Recibido: 30 Junio de 2009
Aceptado: 14 Agosto de 2009

Introducción

Los adenomas hipofisarios se describen en cualquier edad, con mayor frecuencia en la edad adulta, siendo claramente minoritarios en niños y adolescentes. En estos últimos se ha observado un aumento de la prevalencia, llegando a constituir casi el 3% de todas las causas de tumores supratentoriales. En las edades puberal y postpuberal, los prolactinomas son los tumores hipofisarios más frecuentes. Cuando alcanzan un diámetro ≥ 10 mm se denominan macroprolactinomas.

A continuación se describen dos casos de macroprolactinomas que corresponderían a la definición de prolactinomas gigantes o “giant”, forma poco frecuente de prolactinoma de presentación en el adolescente.

Caso 1

Niña de 15 años de edad sin antecedentes mórbidos. Tuvo su menarquia a los 14 años, sin menstruaciones posteriores. Desde septiembre del 2008 nota disminución progresiva de la agudeza visual, asociada a cefalea y galactorrea de 2 años de evolución. En marzo de 2009 se realiza campimetría que demuestra hemianopsia bitemporal y el oftalmólogo detecta defecto pupilar aferente. La RM mostró un proceso expansivo sellar y supraselar sólido y quístico de 3 x 3 x 1,9 cm con extensión hacia el seno cavernoso izquierdo, con desplazamiento y compresión del quiasma

óptico especialmente a derecha (Figura 1A). Al examen físico destacaba hemianopsia bitemporal detectada por confrontación. Eutrófica con ausencia de caracteres sexuales secundarios, incluido el vello axilar y pubiano (Tanner I). El desarrollo mamario era escaso (Tanner II) y no había galactorrea. El estudio hormonal pre-operatorio mostraba prolactinemia muy elevada (1967 ng/mL) y calcemia 9,0 mg/dL (VN: 8,1-10,2 mg/dL) (Tabla 1). Se realiza cirugía descompresiva por vía transcraneana con resección parcial del macroadenoma. La biopsia y el estudio inmunohistoquímico describen la lesión como prolactinoma que, de acuerdo al índice de proliferación celular, se catalogó como adenoma hipofisario anaplásico (Prl positiva en 95% de células, HGH, ACTH, TSH, FSH, LH negativos, Ki-67 positivo en 8 a 10% de los núcleos). Cursa el postoperatorio sin complicaciones y con recuperación visual bilateral parcial. Es dada de alta con indicación de cortisol 20 mg/d, levotiroxina 50 ug/d y cabergolina 0,5 mg 2 veces/semana.

Caso 2

Hombre de 23 años de edad, sin antecedentes mórbidos. Consulta en octubre del 2008 en nuestro hospital por aumento de peso no cuantificado en los últimos años, asociado desde hacía un año a cefalea referida principalmente a la zona interciliar, con disminución de la visión del ojo izquierdo. Inició su pubertad a los 14 años. Al examen físico destacó la talla baja con proporciones corporales

Caso Clínico

Tabla 1. Exámenes preoperatorios

	Caso 1	Caso 2	V. Normal
Prolactina (ng/mL)	1.967	3.177	H: 5,2 - 23,6 M: 3,3 - 28,3
FSH (IU/L)	-	2,3	1,0 - 6,0
LH (IU/L)	-	1,2	2,3 - 9,0
Testosterona total (ng/dL)		24	132 - 813
Cortisol am/pm (ug/dL)	8,7 /-	9,4 / 2,9	5 - 25
GH basal (ng/mL) -30 min	1,3	< 0,05	≤ 5
GH basal 0 min	1,1	< 0,05	
GH ejercicio +30 min		< 0,05	
TSH (uIU/mL)	2,91	4,51	0,5 - 4,5
T4 total (ug/dL)	3,98	-	4,1 - 10,2
T4 libre (ng/dL)	-	0,52	0,8 - 2,0

mantenidas, y actitud y voz infantil. La campimetría por confrontación demostró disminución de visión temporal derecha y abolición casi total del campo visual izquierdo. Tenía obesidad de predominio central, con IMC 37, piel gruesa y fría, con vello muy escaso a nivel de genitales (Tanner III). El pene era pequeño (2,5 cm) y los testículos aparecían con buen desarrollo (Tanner IV), sin galactorrea ni ginecomastia. El estudio hormonal pre operatorio demostró: prolactinemia de un “pool” 3177 ng/mL y calcemia 9,7 mg/dL (VN 8,1 -10,2 mg/dL) (Tabla 1) El estudio con TAC y RM selar demostraron una gran lesión expansiva intra y supraselar con carácter sólido-quístico que alcanzaba el tercer ventrículo, comprimiendo el quiasma óptico y la región hipotalámica. No se observaron signos de hidrocefalia (Figura 1B). Se planteó el diagnóstico de prolactinoma gigante con compromiso visual avanzado y grave, ya que en la evaluación oftalmológica se encontraron papilas levemente pálidas en el ojo izquierdo y menos rosada en el ojo derecho, especialmente en la zona temporal. Se constataron defectos de visión heterónimos bitemporales. Se realizó cirugía hipofisaria por vía transesfenoidal, evolucionando sin complicaciones y con recuperación parcial de la visión del ojo izquierdo. La biopsia y el estudio inmunohistoquímico demostraron un prolactinoma que, de acuerdo al índice de proliferación celular se catalogó como adenoma hipofisario atípico (Prl positiva en 100% de células, HGH, ACTH, TSH, FSH, LH negativos, Ki-67 positivo en 3 a 4% de los núcleos). Fue dado de alta con cabergolina 0,5 mg 2 veces/semana y levotiroxina 100 ug/d.

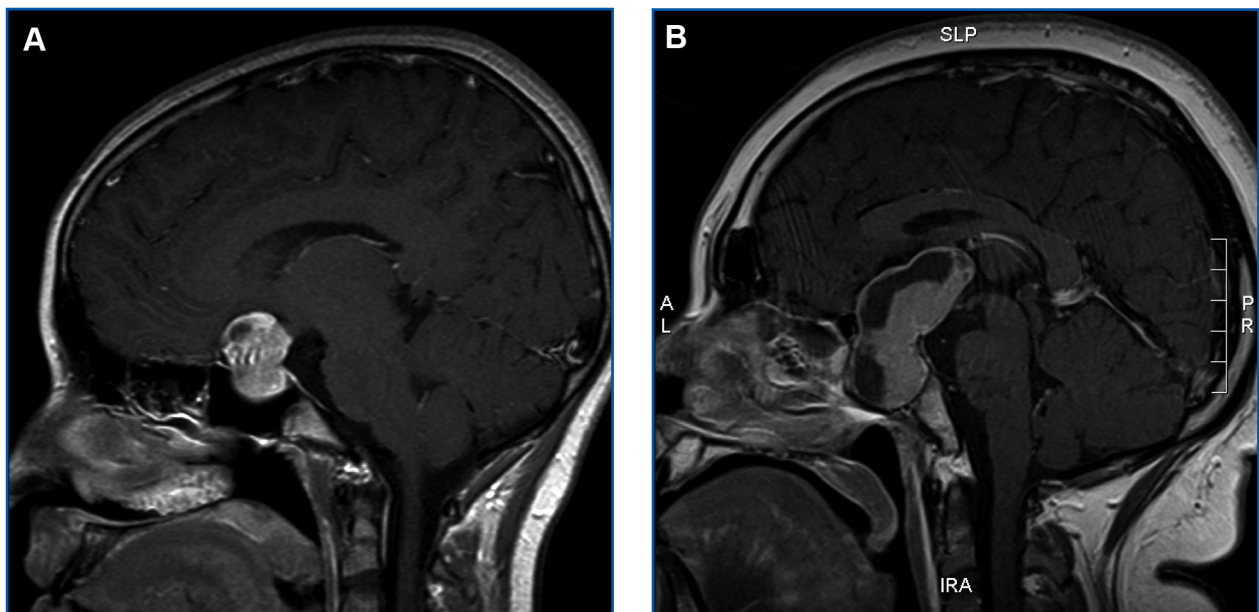


Figura 1. RM (secuencia T1) de la región selar de casos 1 (A) y 2 (B).

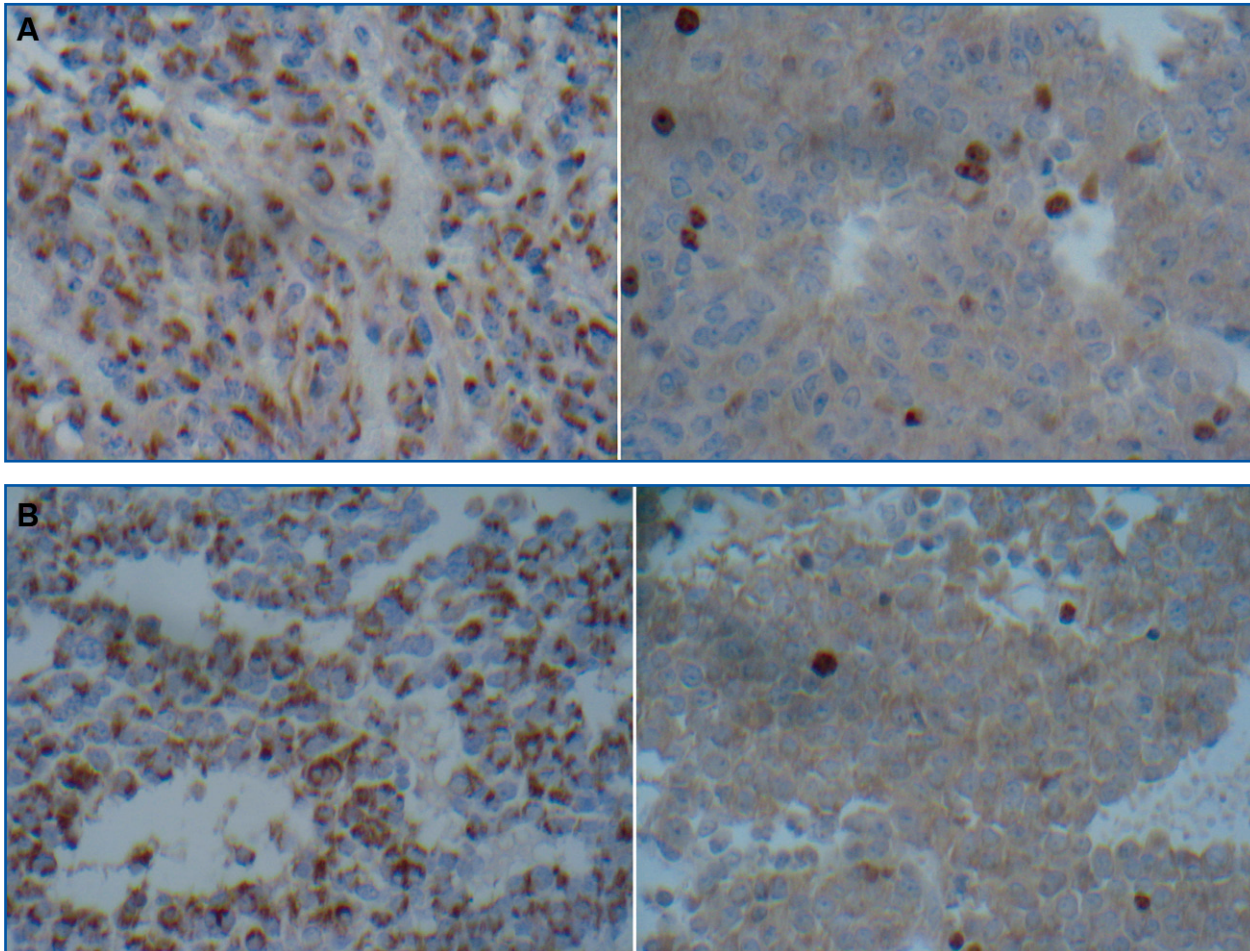


Figura 2. Inmunohistoquímica para prolactina y Ki-67 en casos 1 (A) y 2 (B).

Discusión

Los adenomas hipofisarios son menos frecuentes en niños que en adultos, pero su prevalencia ha aumentado en adolescentes¹. Corresponden al 2,3 a 6% de los tumores intracraneanos operados a esta edad. La incidencia anual en adolescentes ha sido estimada en 0,1 por millón^{1,2}. Los prolactinomas constituyen el subtipo más frecuente en los adolescentes, seguido por los adenomas productores de GH y ACTH, respectivamente. Los prolactinomas son más comunes en la edad puberal y postpuberal y frecuentemente son macroadenomas. Por otra parte, los adenomas productores de ACTH son habitualmente microadenomas y se presentan antes de la pubertad^{2,3}.

La presentación clínica de los prolactinomas varía según el sexo y la edad, predominando en el sexo femenino (relación 1,7: 1). En los hombres se presentan con mayor tamaño y tienden a ser invasores. En la edad prepuberal, el no tener síntomas o signos mediados por las hormonas sexuales impide hacer un

diagnóstico precoz. Sólo cuando el tamaño es mayor se producen síntomas o signos neurológicos que motivan la consulta (cefalea, alteraciones visuales, parálisis de pares craneanos, hidrocefalia o epilepsia)^{3,6}.

La hiperprolactinemia puede producir retraso del crecimiento y de la pubertad. El retraso de crecimiento es infrecuente (4-14%), y los menores percentiles de altura se han descrito en macroadenomas extraselares o invasivos². Por otra parte, se ha comunicado que la hiperprolactinemia favorece el aumento de peso corporal, lo cual también ha sido observado en adolescentes.

Todas las mujeres en edad postpuberal presentan oligomenorrea o amenorrea y un 71 a 91% galactorrea, signo que debe ser pesquisado dirigidamente en el examen físico debido a que los adolescentes habitualmente no la refieren en forma espontánea. La ginecomastia se describe en 57% de los hombres y los síntomas por efecto de masa varían según el tamaño tumoral^{2,7}.

En la minoría de los adolescentes el hipo o panhipopituitarismo está instalado al momento del diagnóstico; en algunos

Caso Clínico

de ellos se desarrolla después de la cirugía, siendo esto más frecuente en macroadenomas con extensión extraselar. El compromiso visual progresivo o abrupto puede ser el primer signo de presentación a esta edad⁷.

Durante la niñez los prolactinomas pueden constituir el primer exponente del síndrome de neoplasia endocrina múltiple o MEN 1 con presentación clínica similar a la descrita o de mayor agresividad².

La complicación más frecuente a largo plazo de la hiperprolactinemia, tanto en adultos como en adolescentes, es la disminución de la densidad mineral ósea principalmente de columna lumbar. Esto, comparado con casos controles de la misma edad y sexo, en la mayoría de los casos existe osteoporosis u osteopenia. Su reversibilidad con la normalización de los niveles de prolactina es discutible, debiendo considerarse otras alternativas terapéuticas para prevenir complicaciones esqueléticas a largo plazo⁷.

Algunos autores han planteado que a esta edad temprana los prolactinomas serían de crecimiento más acelerado e invasor, sobre todo en el sexo masculino lo que se explicaría por un diagnóstico más tardío. Los mecanismos subyacentes a este comportamiento biológico agresivo no han sido completamente aclarados. Los prolactinomas invasores o "atípicos", según la clasificación de la OMS 2004, fueron definidos por un índice mitótico elevado, con inmunoreactividad a Ki-67 y p53 elevada (> 3%). Los niveles de prolactina al momento del diagnóstico en este subtipo serían más elevados y estarían directamente relacionados con sus respectivos tamaños. Además, se ha descrito en ellos mayor resistencia a los agonistas dopaminérgicos. La disminución de la expresión del complejo de adhesión E-cadherina/catenina y la inducción de FGF y VEGF podrían exacerbar el crecimiento, proliferación y angiogénesis, contribuyendo específicamente a la capacidad invasiva de los prolactinomas comparados con otros adenomas hipofisarios⁴. Un ejemplo de este grupo serían los prolactinomas descritos como "giant" o gigantes. Son definidos por tener un diámetro mayor a 4 cm y/o extensión supraselar mayor de 2 cm, marcada agresividad, compromiso supraselar extenso, y niveles de prolactina mayores > 1.000 ng/mL^{2,6}. Su prevalencia es desconocida, y estudios recientes comunican que corresponden al 0,5 a 4,4% de todos los tumores hipofisarios².

El tratamiento de primera línea, similar al de los adultos, es médico, con análogos de dopamina⁵, quedando la cirugía reservada para la descompresión óptica rápida, la prevención de la apoplejía hipofisaria, el manejo de fistula de LCR o hidrocefalia y en aquellos casos refractarios a los agonistas dopaminérgicos^{3,7}. El tratamiento médico ha demostrado ser efectivo en normalizar la prolactina, disminuir el tamaño tumoral, revertir los signos neurológicos, en particular el compromiso visual, y normalizar la función hipofisaria. La función del eje hipotálamo-hipófisis puede ser también restablecida permitiendo un normal crecimiento y maduración sexual del adolescente¹⁻³. En esta edad, la bromocriptina ha sido usada exitosamente por algunos investigadores aunque hay series que comunican

sólo normalización parcial de la prolactinemia. En una de estas ello alcanzó a 38% de los tratados atribuyendo este hecho a una mala adherencia o discontinuación del fármaco por intolerancia gástrica. Ambos, cabergolina y quinagolide, han demostrado ser efectivos en la normalización de la prolactina y en reducir el tamaño tumoral en este grupo etario, aún en casos de resistencia o intolerancia a la bromocriptina. La mayor vida media de cabergolina y su mejor tolerancia la convierten en una excelente herramienta terapéutica en pacientes adolescentes. Los objetivos terapéuticos pueden diferir en casos de prolactinomas gigantes, situación en que resulta primordial evitar un mayor crecimiento tumoral, y las complicaciones más frecuentes como la apoplejía hipofisaria y la fistula de líquido cefalo-raquídeo. Hay siete series comunicadas sobre tratamiento médico (bromocriptina o cabergolina de novo o adyuvante) en prolactinomas gigantes, con normalización de la prolactinemia en un 65% y reducción a la mitad del tamaño tumoral en un 64%. De esta manera, la normalización de la prolactinemia y la desaparición radiológica del tumor es posible en algunos prolactinomas gigantes. La indicación quirúrgica en este caso corresponde a lo expresado precedentemente⁷, especialmente cuando hay compresión de la vía óptica neural con detrimento de la visión^{8,9}, existiendo correlación entre el tamaño tumoral y la magnitud del defecto visual¹⁰. La evaluación neuro-oftalmológica es esencial y debe ser hecha precozmente para permitir la descompresión quirúrgica oportuna. Son signos directos también de daño al nervio óptico la alteración de la percepción de colores (Test Ishihara), defectos pupilares aferentes y atrofia papilar.

La radioterapia ha sido usada como terapia adyuvante en este tipo de pacientes y se la indica cuando hay resistencia a la terapia médica y/o quirúrgica².

Referencias

1. Mancini MT, Casanueva FF, Giustina A. 2008. Hyperprolactinemia and Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin N Am* 37: 67-99.
2. Gillam PM, Molitch EM, Lombardi G, Colao A. 2006. Advances in the Treatment of Prolactinomas. *Endocrine Reviews* 27 (5): 485-534.
3. Semple P, Fieggen G, Parkes J, Levitt N. 2007. Giant prolactinomas in adolescence: an uncommon cause of blindness. *Childs Nervous System* 23: 213-217.
4. Gurlek A, Karavitaki N, Ansong O, Wass J. 2007. What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetic. *European Journal of Endocrinology* 156: 143-153.
5. Jan M, Dufour H, Brue T, Jaquet P. 2007. Prolactinoma surgery. *Annales d'Endocrinologie* 68: 118-119.
6. Shimon I, Benbassat C, Hadani M. 2007. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men. *European Journal Endocrinology* 156: 225-231.
- 7.- Colao AM. 2006. Pituitary adenomas in childhood. Disponible en: www.endotext.org (consultado en mayo de 2009).

Hemibalismo invalidante transitorio como debut de Diabetes Mellitus

Francisco Cordero A.^{1,2}, Macarena Arias Th.^{1,2}, Alejandra Lanás M.¹ y Pedro Pineda B.¹

Transient hemiballism as the presenting symptom of diabetes mellitus. Report of one case

Hemiballism is an uncommon neurological disorder characterized by uncontrollable movements of one lateral half of the body. We report a 56 years old male with a history of three weeks of polydipsia, polyuria and weight loss that, three days before consultation, started with hemiballism. A CAT scan without contrast showed a higher density in the lenticular nucleus and calcifications in caudate and lenticular nuclei. Diabetes was treated with regular insulin and hemiballism was controlled with neuroleptics. Ten days after admission a new CAT scan shows a partial regression of the lenticular lesion. After two months of follow up, the patient is asymptomatic.

Key words: Hemichorea-hemiballism, Diabetes mellitus, Non-ketotic hyperglycaemia.

¹Sección de Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
²Residente Endocrinología Universidad de Chile.

Correspondencia a:
Dr. Francisco Cordero A.
Departamento de Endocrinología
Hospital Clínico Universidad de Chile.
Fono: (056)9788430.
Fax: (056) 7776891
E-mail: dcoran@hotmail.com.

Recibido: 18 Junio de 2009
Aceptado: 20 Julio de 2009

Caso clínico

Paciente de 56 años, obrero de la construcción, con los antecedentes de hábito tabáquico, suspendido 6 años antes del ingreso, y uso ocasional de relajantes musculares.

Relata cuadro de tres meses de evolución caracterizado por poliuria, polidipsia y baja de peso de 15 kg con apetito conservado, a lo que se suman, tres días antes de la consulta, molestias inespecíficas en brazo izquierdo, con calambres, y luego movimientos involuntarios de esa extremidad, de intensidad progresiva, incontrolables, y que se manifiestan posteriormente también en la extremidad inferior ipsilateral con similares características.

Al examen neurológico el paciente se encontraba vigil, orientado, con lenguaje normal sin alteración de los pares craneanos. Destacaba la presencia de movimientos balísticos de la extremidad superior izquierda y movimientos coreicos en la extremidad inferior izquierda y la lengua, permanentes, pero que cedían durante el sueño. Se hospitaliza con los diagnósticos de Debut de Diabetes Mellitus y Hemibalismo izquierdo probablemente secundario a la hiperglicemia.

Entre los exámenes generales destacan los que se muestran en la Tabla 1.

El examen del fondo de ojo no mostró retinopatía diabética y la proteinuria de 24 horas fue negativa.

En la tomografía computada (TC) de cerebro, sin contraste, se observó mayor densidad a nivel del núcleo lenticular, especialmente del putamen, y de la porción posterior del núcleo caudado derecho. Se describen además, calcificaciones densas y heterogéneas en la cabeza del núcleo caudado y en la porción anterior del núcleo lenticular, que comprometen parcialmente el brazo anterior de la cápsula interna adyacente, sin efecto de masa significativo.

Al cumplir 10 días de evolución, con buen control metabólico, un nuevo TAC evidencia regresión parcial de la lesión lenticular descrita (Figura 1).

Desde el punto de vista neurológico se trata con Haloperidol en infusión continua (hasta 7,5 mg/h) y contención física en razón de la intensidad de los movimientos hemibalísticos, que le causaron erosiones traumáticas en codos y rodillas.

La hiperglicemia requirió dosis bajas de insulina cristalina subcutánea. Los bajos requerimientos permitieron iniciar precozmente metformina, y suspender la insulina a los 14 días del ingreso.

A partir del 5° día el paciente requiere menos dosis de Haloperidol; es dado de alta a los 21 días con Haloperidol (5 mg/d) y Metformina (850 mg dos veces al día). Los mo-

Caso Clínico

Tabla 1.

Fecha	Glicemia (mg/dL)	Cetonemia	HCO ₃ mEq/L	HbA _{1c} %	Na s mEq/L	K s mEq/L	Calcio/P mg/dL	PTH pg/mL	TSH uUI/mL	T4L ng/dL
29/09/08	463	Positiva	24,5	11,3	135	4,5	9,5/4,2		2,46	1,21
30/09/08		Negativa						21,6		
03/10/08	84				141	4,1	9,2/4,3			
06/10/08	90						9,7/5,2			

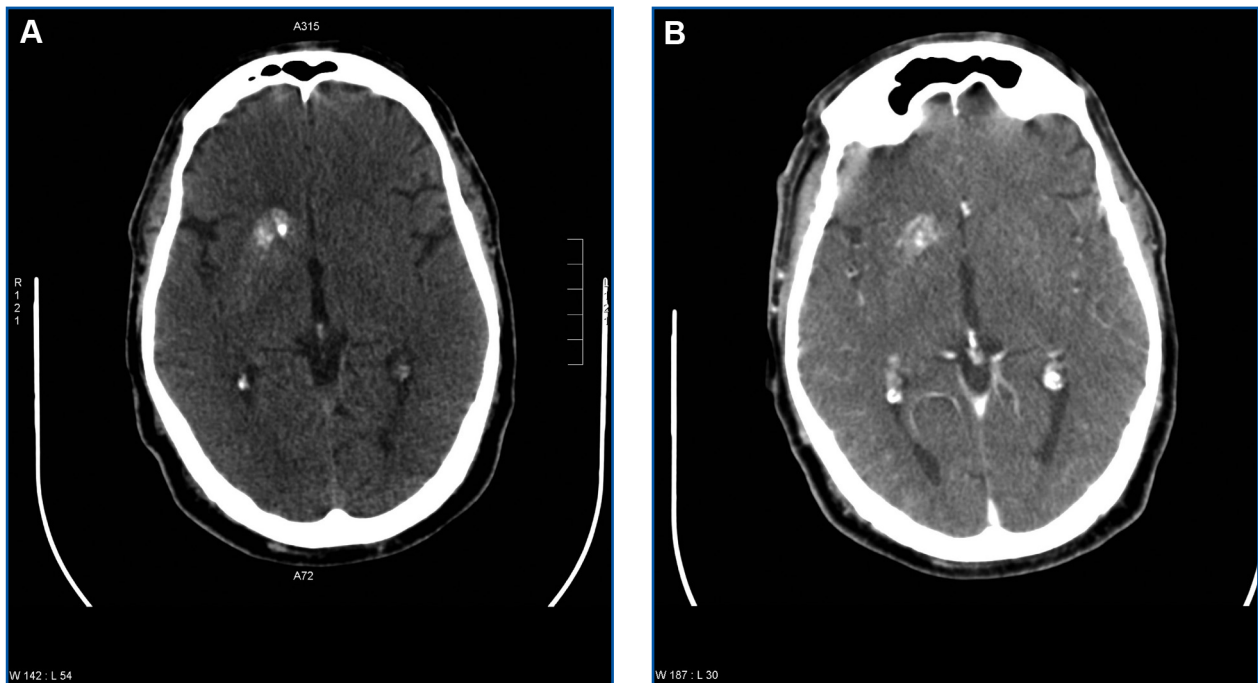


Figura 1. A) TC cerebral al ingreso. B) TC cerebral al cabo de 10 días de tratamiento.

vimientos involuntarios, aunque persistían, eran de menor intensidad, y desaparecieron completamente al mes después del alta.

Controlado dos meses después del inicio del cuadro mantiene muy buen control de su diabetes y no presenta hemibalismo.

Discusión

El hemibalismo es un trastorno motor infrecuente que se presenta como movimientos unilaterales anormales de las extremidades¹. Ha sido caracterizado prácticamente como exponente patognomónico de una lesión en núcleo subtalámico de pronóstico grave. Sin embargo, revisiones

más recientes muestran que el núcleo subtalámico está comprometido en la minoría de los casos y el pronóstico general es generalmente bueno, frecuentemente con remisión espontánea. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo de la enfermedad cerebro vascular puede no ser tan favorable².

En 1960, Bedwell³ comunicó un caso de hemibalismo en un paciente con hiperglicemia grave, que se resolvió cuando ésta fue corregida. La hiperglicemia como causa de hemibalismo ha sido comunicada sólo esporádicamente, hasta algunas publicaciones recientes en Asia, las cuales dan una mejor descripción de este trastorno⁴ con más de 60 casos comunicados; se considera como la segunda asociación causal más común, que tiende a presentarse en personas de mayor edad y es más frecuente en mujeres (65%). Un gran número de los casos corresponden a pacientes de

origen asiático, lo cual sugiere una predisposición genética para este trastorno⁴.

Se cree que la combinación de una lesión reciente o antigua del núcleo estriado (que causa incremento del tono inhibitorio de los núcleos subtalámicos), y la hiperglicemia (que genera disminución de la inhibición GABAérgica del tálamo) podría ser responsable de la aparición de este movimiento hiperquinético unilateral⁵.

En el estado hiperglicémico, la demanda energética celular cambia hacia el metabolismo anaeróbico inhibiendo el ciclo de los ácidos tricarbóxicos y así el cerebro metaboliza el ácido gálico (GABA) como fuente energética alternativa. Pacientes con cetosis generan una fuente abundante de acetato a partir del cual el GABA puede ser resintetizado; sin embargo, en los pacientes no cetóticos se produciría una rápida depleción de éste compuesto, generando la disminución de su actividad inhibitoria⁴.

La mayor predominancia en el sexo femenino podría deberse a la acción de los estrógenos, que disminuyen la función dopaminérgica del sistema nigroestriatal y aumentan la densidad de los receptores de dopamina. La baja concentración de estrógenos en la menopausia contribuiría al aumento de la sensibilidad en el receptor dopaminérgico estriatal⁴.

Una comunicación mostró que dos de cada tres pacientes presentaban calcificaciones en los ganglios basales y múltiples infartos corticales previos. En este contexto, el efecto metabólico agudo de la hiperglicemia produciría el trastorno de los movimientos⁵. También se puede presentar el trastorno motor en concomitancia con un infarto lacunar profundo de los ganglios basales, que pudiera no ser visible en la TC⁴.

Una revisión de series clínicas ha mostrado que las lesiones ubicadas fuera del núcleo subtalámico dan cuenta de más de la mitad de los casos comunicados de hemibalismo, siendo el núcleo estriado (caudado y putamen) el sitio más común, y asociándose con frecuencia a hiperglicemia⁶.

El análisis de una serie de 25 casos de hemibalismo⁷, identificó que las principales causas eran los accidentes vasculares, ya sea isquémicos o hemorrágicos (72%), lo cual concuerda con comunicaciones anteriores; el resto correspondía a causas más raras; entre ellas la hiperglicemia no cetótica sólo era responsable del 4% de los hemibalismos de esa serie.

Estudios más recientes han señalado causas no reconocidas, particularmente la hiperglicemia hiperosmolar no cetótica y a complicaciones de la infección por VIH, las que en conjunto explicarían una proporción importante de los casos de hemibalismo².

La presentación típica asociada a este trastorno metabólico comienza con una hiperglicemia grave, no cetótica, secundaria a diabetes mellitus tipo 2. Una vez corregida la hiperglicemia los movimientos anormales desaparecen en horas, aunque en un 20% persiste con hemibalismo de menor intensidad por 3 meses. Hay casos atípicos con presentación tardía, posterior a la normalización de la glicemia, con recurrencias o persistencia del cuadro en el tiempo².

Según el estudio de imágenes las lesiones habitualmente son unilaterales. La TC muestra atenuación de la densidad en el putamen opuesto al lado afectado, sin signos de efecto de masa, edema o pérdida de volumen. En la resonancia magnética, en T1 se encuentra una señal de alta intensidad en el putamen contralateral⁸.

Mientras variados sitios de los ganglios basales pueden mostrar una señal anormal, el putamen está siempre afectado. El diagnóstico diferencial de los hallazgos de la resonancia magnética debe considerar hemorragia subaguda, isquemia focal leve, encefalopatía hipóxica-isquémica, encefalopatía hepática crónica, intoxicación por manganeso e hipoglicemia grave.

Una característica importante de las imágenes alteradas es su regresión en el tiempo, aunque pueden persistir más allá de la mejoría clínica⁹.

En un estudio en que se usó PET-FDG se encontró que el metabolismo cerebral de la glucosa estaba marcadamente disminuido ipsilateralmente respecto del ganglio basal comprometido. Por otro lado, un estudio con SPECT para evaluar flujo, demostró que este estaba aumentado en el lado correspondiente al ganglio basal afectado¹⁰.

El tratamiento comprende terapia farmacológica con antidopaminérgicos, neurolepticos típicos y atípicos y agentes depletores de catecolaminas. Agentes neurolepticos típicos como el haloperidol y la flufenazina, que bloquean los receptores de dopamina, constituyen la primera línea terapéutica del hemibalismo.

Los neurolepticos atípicos como olanzapina, quetiapina y sulpiride inducen menos parkinsonismo y diskinesias tardías. La Clozapina puede ser útil en casos refractarios, pero puede causar agranulocitosis¹¹.

En la series más numerosas, el haloperidol fue la mejor droga para suprimir los movimientos balísticos, seguido por la reserpina y el clonazepam. Se recomienda el uso por períodos cortos, ya que el cuadro en general es autolimitado; de este modo se reduce la exposición a los receptores D2 disminuyendo el riesgo de diskinesia tardía¹².

Creemos que la presentación de este caso es relevante, pese a su baja frecuencia, por lo particular de la presentación clínica asociada a hiperglicemia y el complejo mecanismo fisiopatológico involucrado. Las publicaciones sobre el tema son escasas, lo que hace que el cuadro sea poco conocido y eventualmente no diagnosticado. Se sugiere por ello, la pesquisa de hiperglicemia en todo paciente que se encuentre cursando un cuadro de movimientos hemibalísticos y coreicos, ya que el manejo metabólico adecuado de la eventual hiperglicemia podría disminuir la morbilidad asociada, con regresión total del cuadro en la mayoría de los casos.

Referencias

1. Chang CV, Felicio AC, Godeiro Cde O Jr, Matsubara LS, Duarte DR, Ferraz HB, et al. 2007. Chorea-ballism as a manifestation of decompensated type 2 diabetes mellitus. *Am J*

Caso Clínico

- Med Sci 2007; 333 (3): 175-177.
2. Postuma RB, Lang AE. 2003. Hemiballism: revisiting a classic disorder. *The Lancet Neurology* 2 November <http://neurology.thelancet.com>
3. Bedwell SF. 1960. Some observations on hemiballismus. *Neurology* 10: 619-622.
4. Lin JJ, Chang MK. Hyperglycaemia. 1994. Hemiballism-hemichorea and non-ketotic J *Neurol Neurosurg Psychiatry* 57: 748-750 doi:10.1136/jnnp.57.6.748.
5. Ifergane G, Masalha R, Herishanu YO. 2001. Transient hemichorea/hemiballismus associated with new onset hyperglycemia. *Can J Neurol Sci* 28: 365-368.
6. Boughammoura-Bouatay A, Chebel S, Younes-Mhenni S, Frih-Ayed M. 2008. Biballism due to non-ketotic hyperglycaemia. *Diabetes & Metabolism* 34: 617-619.
7. Vidakovic A, Dragasevic N, Kostic V. 1994. Hemiballism: report of 25 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 57: 945-949.
8. Battisti C, Forte F, Rubenni E, Dotti MT, Bartali A, Gennari P, et al. 2009. Two cases of hemichorea-hemiballism with nonketotichyperglycemia: a new point of view. *Neurol Sci* Mar 21 30: 179-183.
9. Kranick SM MD, Price RS MD, Prasad S MD, Hurtig HI MD. 2008. Clinical Reasoning: A 52-year-old woman with subacute hemichorea. *Neurology* 71: e59-e62.
10. Jung Lung Hsu Han-Cheng Wang Wei-Chih Hsu. 2004. Hyperglycemia induced unilateral basal ganglion lesions with and without hemichorea a PET study. *J Neurol* 251: 1486-1490 doi 10.1007/s00415-004-0571-4.
11. Handley A, Medcalf P, Hellier K, Dutta D. 2009. Movement disorders after stroke. *Age and Ageing* 38 (3): 260-266.
12. Poston KL, Frucht SJ. 2008. Movement disorder emergencies. *J Neurol* 255 (Suppl 4): 2-13.

Métodos de medición de la sensibilidad a la insulina y otros parámetros relacionados. Correlación con la clínica*

A. Verónica Araya Q.¹, Jaime Espinoza R.² y Carmen Romero O.²

Methods to measure insulin sensitivity in the clinical setting. An update

Insulin resistance appears in several pathological conditions but unfortunately a simple, low cost, reproducible and easy to perform method to measure it is still lacking. This method should resemble as closely as possible the physiological response to insulin and should be able to evaluate the sensitivity to the hormone of different tissues and systems. We herein analyze the factors that modify basal insulin determinations and the different methods available to measure insulin resistance

Key words: *Insulin sensitivity, insulin resistance, insulin measurement.*

¹Sección Endocrinología, Departamento de Medicina y

²Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

*Este artículo es parte del Consenso sobre Resistencia a Insulina elaborado por la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, coordinado por la Dra. Gloria López Stewart, y cuyo resumen fue publicado el año 2008 (Rev. chil.endocrinol.diabetes 2008; 4: 272-281)

Correspondencia:

Dra. Verónica Araya Q.

Santos Dumont 999-Independencia. Santiago-Chile.

Fono/fax: 56-2-7776891

E-mail: varaya@redclinicauchile.cl

Recibido: 12 Junio de 2009

Aceptado: 21 Julio de 2009

Introducción

La insulina actúa sobre múltiples tipos de células y de vías metabólicas y, a diferencia de otras hormonas, su secreción se regula a través de la sensibilidad de sus efectores. Por otra parte, la resistencia a la acción de la insulina se expresa en forma diferente en los distintos órganos y vías metabólicas; así, por ejemplo, la resistencia en la vía de la glucosa intensifica la señal de otras vías, por lo cual, es difícil contar con un método que evalúe la sensibilidad a la insulina en cada tejido específico; consecuentemente, cualquier estimación basada en mediciones en sangre periférica reflejará la mezcla de las respuestas de varios tejidos. Hasta ahora no ha sido posible establecer márgenes de normalidad para la sensibilidad a insulina, existiendo gran superposición de valores entre individuos normales y aquellos con condiciones que determinan resistencia a la insulina¹. Por esta limitación, y como no es factible en la práctica obtener curvas de dosis-repuesta en estudios *in vivo*, muchas técnicas han sido ideadas para medir la sensibilidad tisular a la acción de la insulina, pero, hasta la fecha, ninguna reúne los requisitos necesarios para su aplicación sistemática en la práctica clínica, es decir, que

sea simple, confiable, reproducible, de bajo costo, que no provoque molestias al paciente y que, a la vez, se asemeje a la respuesta fisiológica.

Factores que influyen en la medición de insulina

Casi la totalidad de los métodos destinados a evaluar la resistencia a insulina requieren de la medición de insulina plasmática; sin embargo, hay que tener claro que existen factores tanto pre analíticos como del ensayo mismo que pueden influenciar el resultado obtenido.

- Recolección de la muestra: la recomendación habitual es la de mantener y transportar en hielo la sangre obtenida, centrifugarla en frío y procesarla dentro de unas pocas horas; si esto no es posible el suero debe congelarse hasta su procesamiento. Este procedimiento se basa en estudios que evidencian cierta inestabilidad de la hormona, aunque probablemente esto se deba a la imprecisión de las técnicas utilizadas. Algunas comunicaciones más recientes han mostrado que la insulina se mantiene estable por 24 horas a temperatura ambiente y por 14 días a 4 °C², aunque otro estudio encontró que en esas condiciones de refrigeración la insulina es estable sólo por 24 horas³.

Los inmunoensayos de insulina están expuestos a inter-

Artículo de Revisión

ferencias que son comunes en este tipo de metodología inmunométricas como los anticuerpos heterofilicos, el factor reumatoideo, auto anticuerpos, componentes del complemento, etc. Existen dos tipos de interferencias importantes que afectan a los métodos que determinan concentraciones plasmáticas de insulina; ellos son la hemólisis y la presencia de anticuerpos anti-insulina (AAI).

- La hemólisis puede afectar en forma considerable el resultado de la medición de insulina, debido a que ésta puede ser degradada por acción de la insulina presente en los glóbulos rojos. Un grado imperceptible de hemólisis puede provocar una degradación considerable de la insulina. Esta dificultad se puede prevenir utilizando inhibidores de insulina y, en forma parcial también, manteniendo una estricta cadena de frío, lo que es capaz de reducir la degradación de la insulina en una muestra hemolizada por un período de 2 a 3 horas.

- La presencia de anticuerpos anti insulina puede producir resultados erróneos en ensayos de competencia e inmunométricos. Estos anticuerpos circulantes forman un complejo sérico anticuerpo-insulina. Las características de la interferencia en los RIAs dependen de la afinidad del anticuerpo y del método de separación del radio ligando libre del unido. Los AAI circulantes también pueden unirse a la insulina marcada con el radioisótopo. Así, los resultados pueden ser erróneamente más altos o bajos. En técnicas inmunométricas los AAI pueden originar una sobre estimación de la insulina sérica libre. Dependiendo de la afinidad que tengan los anticuerpos propios del ensayo, si ella es importante podrán desplazar de la unión que tienen con la molécula de insulina a los anticuerpos circulantes⁴. La medición de la forma libre de insulina en la muestra sería muy útil para evitar el efecto de los AAI. El tratamiento previo de la muestra con PEG permite eliminar tanto los anticuerpos circulantes libres como los unidos a insulina.

Insulinemia basal

La utilización de la insulinemia basal como marcador de resistencia a insulina no es recomendada, porque aún no ha sido posible establecer un punto de corte que discrimine entre normales y resistentes y que sea aplicable a todo el universo de pacientes, existiendo gran superposición entre los valores de normales y de pacientes con diabetes tipo 2⁵. Además de las variaciones que pueden producirse por su secreción pulsátil, distribución y degradación, existen diferencias étnicas y en pacientes diabéticos o con disminución de la funcionalidad de la célula beta esta determinación pierde utilidad. Otro factor que juega en contra ha sido la falta de estandarización tanto de los ensayos como de las condiciones de la toma de muestra⁶.

La cuantificación de insulina se puede efectuar mediante un bioensayo, cromatografía o inmunoensayo, técnicas usadas rutinariamente en los laboratorios clínicos. En un comienzo se utilizaron ensayos de competencia o RIAs usando anticuerpos policlonales que presentaban diversos

grados (38% a 100%) de reacción cruzada con proinsulina. La obtención de anticuerpos monoclonales permitió desarrollar ensayos inmunométricos (ensayos de saturación): IRMA, IEMA, IFMA, que tienen mejor sensibilidad y especificidad y escasa reacción cruzada con proinsulina y metabolitos intermediarios. Muchos de estos ensayos están incorporados a técnicas automatizadas⁷. Los valores de insulina obtenidos con métodos inmunométricos son 20 a 40% más bajos que los de ensayos competitivos (RIA). El CV inter ensayo de las mejores técnicas inmunométricas es de 6%; los de otros métodos, especialmente RIAs, fluctúan entre 10 a 15%⁸.

Métodos de medición de la sensibilidad a insulina

La medición de la sensibilidad humana a la insulina se puede realizar con la aplicación de métodos denominados dinámicos, que implican la inyección o infusión endovenosa de glucosa, insulina o tolbutamida. Generalmente, evalúan la acción sobre un parámetro específico de la insulina exógena. En cambio, los métodos no dinámicos consideran una determinación en ayunas de glicemia e insulinemia y se basan en un modelo que incorpora la relación del “feed-back” entre glucosa e insulina.

Entre los métodos dinámicos se encuentra el clamp de glucosa hiperinsulinémico, el test de tolerancia a la glucosa, iv con muestreo frecuente o modelo mínimo, el test de supresión de insulina y el test de tolerancia a la insulina iv. Los índices Homa y Quicki corresponden a la categoría de métodos no dinámicos.

Métodos no dinámicos

Estos se basan en la medición de glicemia e insulinemia en una muestra matinal después de 10 a 12 horas de ayuno. La insulinemia y glicemia de ayuno estarían determinados por un balance entre la producción hepática de glucosa y la secreción de insulina, que se mantiene por un mecanismo de “feed-back” de asa entre el hígado y la célula beta. Por lo tanto, a diferencia de los métodos dinámicos que evalúan sensibilidad a la insulina, estos serían fundamentalmente indicadores de resistencia hepática a la insulina y pierden valor cuando existe insuficiencia de la célula beta.

- El índice glicemia/insulina de ayuno (G/I) y el índice insulinogénico de ayuno, insulinemia de ayuno/glicemia de ayuno (I/G), han sido utilizados desde hace varias décadas por su simplicidad. Un valor < 6 para el primero y > 6 para el segundo serían característico de los sujetos adultos resistentes a la insulina. Sin embargo, en la actualidad estos métodos han sido desplazados por otros basados en cálculos matemáticos derivados del modelo fisiológico de homeostasis glucídica, lo que les conferiría mayor validez.

- El Homa (Homeostasis model assessment) es un método que permite evaluar la función de la célula beta (%B) y la sensibilidad insulínica (%S) desde la glicemia e insulinemia o péptido C basales. Turner et al, construyeron un modelo matemático para estimar el grado de funcionalidad de la célula beta y la sensibilidad a la insulina, basado en

la hipótesis que, el aumento de la glicemia de ayuno refleja un mecanismo compensatorio para mantener la insulinemia basal cuando existe disminución de la capacidad secretoria de la célula beta y que, la insulinemia de ayuno aumenta en forma directamente proporcional a la disminución de la sensibilidad a la insulina⁹.

El modelo original descrito por Matthews et al (Homa 1), contiene una aproximación matemática simple para el cálculo del valor de Homa 1-IR= Glicemia ayuno (mmol/L) x Insulina ayuno (mU/L)/22,5 o Glicemia (mg/dL) x Insulina (mU/mL)/405 y Homa 1-%B= 20 x Insulina ayuno/ Glicemia ayuno-3,5¹⁰.

El coeficiente de variación del Homa oscila entre 7 y 30% dependiendo de la población estudiada y del ensayo de insulina utilizado. Tampoco se ha demostrado una correlación satisfactoria con el clamp. Bonora, encontró una buena correlación en 115 pacientes con y sin diabetes ($r = 0,7$), sin embargo, debido a la pulsabilidad de la secreción de insulina recomienda utilizar un promedio de tres muestras, 0, 5 y 10 minutos¹¹. Esto se debe aplicar sobre todo cuando el Homa se utiliza en estudios individuales, para disminuir el coeficiente de variación¹². Además hay que considerar la gran superposición observada en los valores obtenidos en diabéticos y no diabéticos. Si a esto sumamos la gran variabilidad en los resultados de la medición de insulina por distintos inmunoensayos, lo que es reconocido por todos los expertos¹³, se disminuye su utilidad en la práctica clínica y sólo se recomienda su uso en estudios epidemiológicos o de "screening"¹².

El Homa 2 corresponde al cálculo obtenido de un modelo computacional, cuyo uso se recomienda en estudios de investigación, para la comparación de resultados con otros modelos. Este modelo toma en cuenta el aumento de la curva de secreción de insulina para una concentración de glucosa mayor de 180 mg/dL y la contribución de la proinsulina circulante. Permite el uso de la insulinemia medida por RIA o por ensayos más específicos. Las pérdidas renales de glucosa también fueron incorporadas en el modelo, lo que permite su uso en sujetos con hiperglicemia¹⁴.

- El índice Quicki, propuesto por Katz¹⁵, también se basa en la medición de glicemia e insulinemia basal. Utiliza la fórmula simplificada del Homa, aplicando la transformación logarítmica del valor de glicemia e insulina, para normalizar la distribución hiperbólica de la insulinemia. Este índice demostró una buena correlación con el clamp, pero ello fue en una muestra muy pequeña y por lo tanto, no ha sido ampliamente aceptado por falta de validación.

Hasta ahora, ninguno de los índices que evalúan la sensibilidad a la insulina, determinados con la glicemia e insulinemia basales ha demostrado ser un buen predictor de la realidad metabólica y se recomendaría su uso sólo para estudios epidemiológicos o de "screening"¹⁶.

Métodos dinámicos

- El clamp euglicémico hiperinsulinémico descrito por De Fronzo¹⁷, es considerado el patrón de oro para la evalua-

ción de la sensibilidad a insulina en vivo. En este método se suprime la producción hepática de glucosa mediante una infusión constante de insulina de modo que la cantidad de glucosa necesaria para mantener un nivel constante de glicemia es el reflejo de la utilización periférica de glucosa y, por lo tanto, de la sensibilidad a la acción de la insulina. Para este método se ha descrito un coeficiente de variación entre 10 a 20%. Los inconvenientes que tiene es el ser un método laborioso que requiere de infraestructura adecuada, personal entrenado y un programa computacional; todo ello, por lo tanto, genera un alto costo económico y es impracticable en el ámbito clínico.

- El modelo mínimo de Bergman¹⁸ evalúa la respuesta secretoria bifásica de la insulina a un bolo de glucosa iv en los primeros 10 minutos y luego, a una inyección de insulina o tolbutamida permitiendo evaluar la sensibilidad a insulina. Tiene una buena correlación con el clamp pero, sería menos fisiológico que éste. Su coeficiente de variación es 20%. También es un método que requiere de muestreo frecuente y de un programa computacional para su análisis.

- El test de supresión de insulina introducido por Harano¹⁹ se basa en la supresión de la secreción pancreática de insulina usando somatostatina u octreótido. El nivel de glicemia aumenta hasta estabilizarse o alcanzar su estado de equilibrio y este será el reflejo de la sensibilidad a insulina. Su coeficiente de variación fluctúa alrededor de 10%. Si bien es relativamente simple, es poco fisiológico, con elevado costo económico por el octreótido y requiere atención a los efectos colaterales que este puede tener.

- El test de tolerancia a la insulina iv fue uno de los primeros métodos utilizados para estudiar la acción periférica de la insulina. Bonora lo ha propuesto como un método simple y con buena correlación con el clamp²⁰. Refleja la combinación de la supresión de la producción hepática de glucosa y la estimulación por la insulina de la captación periférica de glucosa. Del cálculo de la pendiente de la línea de regresión del logaritmo de la glicemia se obtiene el K_{ITT} % min. Su coeficiente de variación puede alcanzar el 20%. Para obviar el efecto de las hormonas de contrarregulación, algunos autores han utilizado los primeros 15 minutos de la curva²¹. Es un test simple y económico, pero su inconveniente es el riesgo de hipoglicemia por lo que requiere de una estrecha vigilancia médica.

Métodos derivados de la prueba de tolerancia a la glucosa oral

Evalúan la respuesta secretoria pancreática ante una carga oral de 75 g de glucosa. La hiperinsulinemia reflejaría la resistencia periférica a la insulina. Este test es poco reproducible por su gran variabilidad individual; además, si se considera que la carga de glucosa no es un estímulo fisiológico, los individuos sin resistencia a la insulina pueden presentar una gran descarga de insulina que no se reproduce al utilizar un preparado alimenticio mixto. Por lo tanto, la insulinemia obtenida a los 120 minutos de la carga oral sería de menor utilidad aún que la insulinemia basal.

Artículo de Revisión

- Insulinemia a las 2 horas post sobrecarga. Clásicamente se ha utilizado en nuestro medio un valor sobre 60 mUI/mL para separar a los individuos normales de los hiperinsulinémicos²² pero, en la actualidad tampoco hay acuerdo respecto del valor sobre el cual se sustenta el diagnóstico de resistencia a la insulina.

- El índice insulínogénico ha sido utilizado como un índice de función de la célula beta pancreática. Se obtiene del delta de la insulinemia a los tiempos 0 y 30 dividido por el delta de la glicemia en los mismos tiempos (delta I/G). Se correlacionaría con la primera fase de respuesta de la insulina del clamp²³.

- Área bajo la curva de insulina. A pesar que se ha demostrado una correlación aceptable con el clamp, no sería un indicador adecuado de la sensibilidad tisular a la acción de la insulina debido a que los niveles de ésta podrían estar más relacionados con los cambios en la glicemia inducidos por la sobrecarga aguda de glucosa.

- Recientemente se ha introducido el denominado ISI (Índice de sensibilidad a insulina) descrito por Matsuda y De Fronzo²⁴. Un inconveniente adicional de este test es que requiere para su cálculo de un gran número de muestras (siete) lo que eleva el costo del examen.

Otros parámetros bioquímicos

La síntesis hepática de algunas proteínas como la transportadora de esteroides sexuales (SHBG) y la transportadora de IGF-I (IGFBP-I), es regulada por insulina. Por esto, concentraciones elevadas de insulina intra hepática determinan supresión de la síntesis de SHBG y niveles circulantes disminuidos lo que se ha correlacionado con mayor resistencia a insulina, sobre todo en hombres con obesidad abdominal y diabetes tipo 2²⁵. En niños pre-púberes la IGFBP-I se correlaciona directamente con el grado de sensibilidad a insulina e inversamente con la insulinemia de ayuno²⁶. Recientemente, algunos autores han demostrado que esta proteína transportadora se correlaciona directamente con la sensibilidad hepática a insulina independiente del IMC²⁷. Sin embargo, aún no ha sido posible establecer un intervalo diagnóstico de los valores y por lo tanto, su utilidad se restringe al contexto clínico del paciente.

En la actualidad, se ha reconocido que los elementos clínicos del síndrome metabólico tienen una buena correlación con el grado de resistencia a la insulina. Ferranini, demostró que la hipertensión arterial, sistólica y diastólica, se correlacionaba inversamente con el índice de sensibilidad insulínica medido por el clamp y en forma directa con la insulinemia de ayuno²⁸. Reaven demostró, utilizando como patrón de oro el test de supresión de insulina modificado, que los Triglicéridos y la relación Triglicéridos/HDL son los mejores marcadores de insulino resistencia²⁹.

Considerando lo anteriormente expuesto, al no existir un método simple y reproducible que permita evaluar la sensibilidad a la insulina sin riesgos o incomodidades para el paciente, y sin un costo económico excesivo, el diagnóstico de resistencia a la insulina debería basarse en primer

lugar en los parámetros clínicos establecidos para el diagnóstico de síndrome metabólico, los que han demostrado una buena correlación con los índices de sensibilidad a la insulina.

Los resultados obtenidos en la medición de insulina son muy variables, dependiendo de factores individuales, pero, también de las condiciones de la obtención de la muestra y de las características analíticas del ensayo, lo que dificulta la interpretación y comparación de los resultados.

La determinación de insulinemia en ayunas sería más recomendable que el Homa como parámetro diagnóstico o de seguimiento, pero, para que sea una herramienta confiable, cada laboratorio o centro debería estandarizar las condiciones de la toma y del procesamiento de la muestra y establecer el intervalo de normalidad para la insulina basal en su población. Esta información debería quedar claramente especificada en el informe de laboratorio. Además, los clínicos deberían tener presente estas consideraciones cada vez que soliciten insulinemia, sobre todo, cuando se pretenda efectuar el seguimiento de un tratamiento. En tal caso, siempre deberían ser solicitados al mismo laboratorio y verificar las condiciones en que ha sido tomada y procesada la muestra.

Sería recomendable trabajar para unificar estos criterios a nivel nacional.

Referencias

1. Wallace TM, Matthews DR. 2002. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 19: 527-534.
2. Kubasik N. P, Ricotta M, Hunter T, Harrison S. E. 1982. Effect of duration and temperature of storage on serum analyte stability: Examination of 14 Selected Radioimmunoassay Procedures. *Clin Chem* 28: 164-165.
3. Sapin R, Ongagna J-C, Gasser F, Grucker D. 1998. Insulin measurements in haemolysed serum: influence of insulinase inhibitors. *Clinica Chimica Acta* 274: 111-117.
4. Sapin R, Le Galudec V, Gasser F, Pinget M, Grucker D. 2001. Elecsys Insulin Assays: Free insulin determination and the absence of Cross-Reactivity with Insulin Lispro. *Clin Chem* 47: 602-605.
5. UKPDS Group. 1994. UK Prospective Diabetes Study XI. Biochemical risk factors in type 2 diabetic patients at diagnosis compared with age-matched normal subjects. *Diabet Med* 11: 534-544.
6. Robbins DC, Andersen L, Bowsher R, Chance R, Dineson B, Frank B, et al. 1996. Report of the American Diabetes Association's task force on standardization of the insulin assay. *Diabetes* 45: 242-256.
7. Clark PM. 1999. Assays for insulin, proinsulin(s) and C-peptide. *Ann Clin Biochem* 36: 541-564.
8. Chevenne D, Trivin F, Porquet D. 1999. Insulin assays and reference values. *Diabetes Metab* 25: 459-476.
9. Turner RC, Holman RR, Matthews D, Hockaday TD, Peto J. 1979. Insulin deficiency and insulin resistance interaction in

Artículo de Revisión

- diabetes: estimation of their relative contribution by feedback analysis from basal plasma insulin and glucose concentrations. *Metabolism* 28: 1086-1096.
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28: 412-419.
 11. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna R, Saggiani F, Zenere M, et al. 2000. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity. *Studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. Diabetes Care* 23: 57-63.
 12. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. 2004. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 27: 1487-1495.
 13. American Diabetes Association. 1998. Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care* 21: 310-314.
 14. Levy JC, Matthews DR, Hermans MP. 1998. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program (Letter). *Diabetes Care* 21: 2191-2192.
 15. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. 2000. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2402-2410.
 16. García-Estévez DA, Araujo-Vilar D, Fiestras-Janeiro G, Saavedra-González A, Cabezas-Cerrato J. 2003. Comparison of several insulin sensitivity indices derived from basal plasma insulin and glucose levels with minimal model indices. *Horm Metab Res* 35: 13-17.
 17. DeFronzo R, Tobin J, Andres R. 1979. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 237: E214-E223.
 18. Bergman R, Beard J, Cheen M. 1986. The Minimal Modelling Method. Assessment of insulin sensitivity and b-cell function in vivo. *Methods in Diabetes Research Vol III*. William L Clarke, Joseph Larner, Stephen L. Pohl Editores. John Wiley & Sons, Inc. Cap. B pág. 15-34.
 19. Harano Y, Ohgaku S, Hidaka H, Heneda K, Kikkawa R, Shigeta Y, et al. 1977. Glucose, insulin and somatostatin infusions for measurement of in vivo insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 45: 1124-1127.
 20. Bonora E, Mogheti P, Zancanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V, et al. 1989. Estimates of In Vivo insulin action in man: Comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic clamp studies. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 374-378.
 21. Gulet H, Durlach V, Hecart AC, Gross A, Leuten M. 1993. Study of the rate of early glucose disappearance following insulin injection: insulin sensitivity index. *Diab Res Clin Practice* 20: 201-207.
 22. Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M, Dall'Aglio E, Luchetti L, Buonanno G, et al. 1989. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 320: 702-706.
 23. Phillips DI, Clark PM, Hales CN, Osmond C. 1994 Understanding oral glucose tolerance: comparing of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. *Diabet Med* 11: 286-292.
 24. Matsuda M, De Fronzo R. 1999. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 22: 1462-1470.
 25. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Fujii M, Ito K, Tsuchihashi K, et al. 1996. Acute and chronic regulation of serum sex hormone binding globuline levels by plasma insulin concentrations in male noninsulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2515-2519.
 26. Travers SH, Labarta JI, Gargosky SE, Rosenfeld RG, Jeffers BW, Eckel RH. 1998. Insulin-like growth factor binding protein-I levels are strongly associated with insulin sensitivity and obesity in early pubertal children. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1935-1939.
 27. Kotronen A, Lewitt M, Hall K, Brismar K, Yki-Järvinen H. 2008. Insulin-like growth factor binding protein 1 as a novel specific marker of hepatic insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 4867-4872.
 28. Ferranini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Järvinen H, et al. 1997. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. *Hypertension* 30: 1144-1149.
 29. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. 2003. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 139: 802-809.

Artículo por Invitación

Etiopatogénesis y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1. Primera parte

Hernán García B.¹ y Lillian Bolte M.²

¹Unidad de Endocrinología Infantil, Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Servicio de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Pathogenesis and treatment of type 1 diabetes mellitus. First part

Correspondencia a:
Dr. Hernán García B.
E-mail:

Recibido: 07 Agosto de 2009
Aceptado: 25 Agosto de 2009

Introducción

La Asociación Americana de Diabetes (ADA), a través de un comité de expertos, ha recomendado clasificar la Diabetes tipo 1 (DM1) en las formas 1 A, mediada por inmunidad, y la forma 1 B, denominada inicialmente “idiopática”, y ahora como “otras formas de Diabetes con grave deficiencia de insulina”¹. Ambas tipos se comportan clínicamente en forma semejante. Así, la DM1 B podría corresponder ya sea a una etiología diferente, o bien, ser de origen autoinmune pero sin presentar positividad de los marcadores séricos.

Esta revisión se referirá a la patogénesis de la DM1 dependiente de insulina y autoinmune, que corresponde aproximadamente al 90% de los casos. Esta patología resulta de un largo proceso inmunológico que ocasiona la destrucción selectiva de las células beta productoras de insulina en los islotes pancreáticos. A pesar del avance de la investigación que ha favorecido el mejor tratamiento de los enfermos con esta condición, no se ha logrado curar la enfermedad, por lo que adquieren gran importancia los intentos destinados a prevenirla. Para ello es fundamental conocer en profundidad su etiopatogenia.

Si bien se ha avanzado en el conocimiento de los factores etiológicos que condicionan la DM1, no hay aún claridad absoluta en su patogénesis; al respecto, se conocen algunos de los genes involucrados, se sospecha de factores ambientales diversos y se sabe que la destrucción de las células beta es de origen autoinmune, en un proceso modulado por linfocitos T. El hecho que la diabetes recurra después del trasplante de páncreas o de células beta, es evidencia que las células trasplantadas son objeto de una agresión producto de la memoria inmunológica. El sistema

inmune actúa a través de citoquinas (interferón alfa, factor de necrosis tumoral e interleuquina), responsables de la destrucción de las células beta. No se ha podido identificar un gen o un autoantígeno común para todos los casos, lo que sugiere la participación de distintos genes interactuando con diferentes proteínas o antígenos. La “exquisita” selectividad autoinmune de la célula beta, respecto a las otras células de los mismos islotes, ha llevado a sugerir su propia y directa participación en la iniciación del proceso inmunológico desencadenando su autodestrucción. Su susceptibilidad sería determinada por la acción de daños químicos, virales o bien podría estar establecida desde la diferenciación celular.

Antes que se puedan ofrecer estrategias preventivas, seguras y racionales a los parientes susceptibles de adquirir la DM1, o detener la destrucción inmunológica en los que recién han comenzado, se requiere de un detallado conocimiento del proceso inmune subyacente, y la adecuada identificación de aquellos niños en riesgo de contraer la afección. En esta primera parte se revisará el estado actual del conocimiento en relación a la patogénesis y los factores de riesgo de la Diabetes 1.

Patogénesis

El proceso inmunológico subyacente en la DM1 culmina con la destrucción de las células beta pancreáticas, por intermedio de Linfocitos T CD4+ y CD8+ y por macrófagos que infiltran los islotes pancreáticos.

Epidemiología: La DM1 corresponde aproximadamente al 10% de todos los casos de Diabetes y afecta más a niños y jóvenes con ancestros europeos. Existe una marcada diferencia

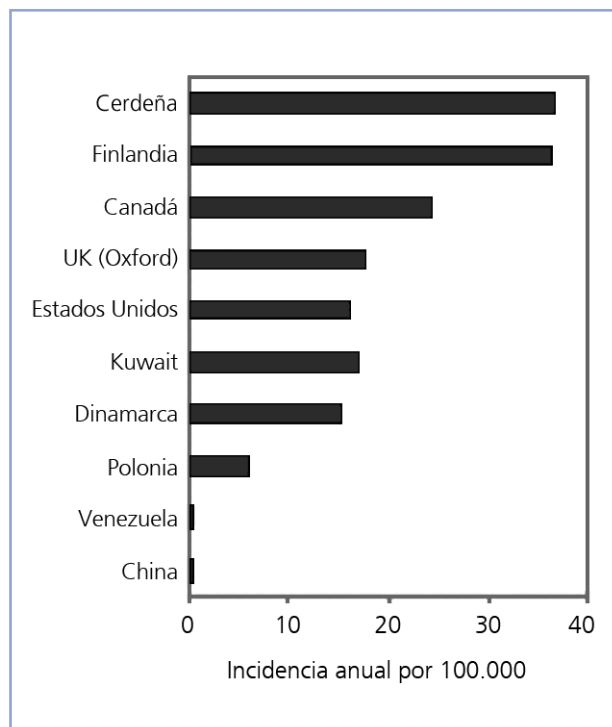


Figura 1.

geográfica en su incidencia, la que se manifiesta como una posibilidad mucho mayor de contraer la enfermedad para un niño finlandés que para uno venezolano (Figura 1).

En décadas recientes la enfermedad ha aumentado en Europa y Estados Unidos, así como también en otros países, incluido Chile. Este aumento global de incidencia se ha manifestado aún en regiones con fuerte presencia autóctona no caucásica en su población, y especialmente en niños menores, con un incremento del 2 a 3% anual², siendo los nuevos debutantes menores de 5 años en un 20 a 25% de los casos³. Como el "pool" genético no cambia tan rápidamente de una generación a otra, este gran incremento sugiere fuertemente la participación de factores medio-ambientales afectando a sujetos con susceptibilidad genética. De acuerdo a esto, se estima que en el año 2010 la incidencia de DM1 será un 40% mayor que en 1998².

En Estados Unidos, el riesgo de DM1 en la población general es de un caso cada 300 habitantes. Esta cifra es 15 veces más alta en el universo de familiares de primer grado y 150 veces mayor en mellizos homocigotos, pero sin sobrepasar en estos el 50%⁴. Lo mismo sucede con los familiares de primer grado, quienes a pesar de su mayor riesgo de Diabetes, sólo son afectados en un 3%. En un 85% de los casos con DM1 no se encuentran familiares directos afectados, debido a lo frecuente del genotipo de riesgo (40%) en la población general.

Los genes: ¿Cuan importantes son?

Tal como otras enfermedades autoinmunes con especificidad de órgano, la DM1 tiene asociación con los locus para antígenos de histocompatibilidad HLA (Human Leucocyte Antigen), específicamente los de clase II ubicados en el brazo corto del cromosoma 6. Los genes del sistema HLA son los más importantes en cuanto a conferir protección o susceptibilidad para DM1^{5,6}, como se observó en un metanálisis realizado bajo el auspicio de Type 1 Diabetes Genetics Consortium (T1DGC), el que demostró que los genes que codifican para HLA-DR y HLA-DQ confieren el mayor riesgo genético para el desarrollo de DM1⁷. En términos generales se considera que los genes del sistema HLA contribuyen aproximadamente en 50% a la base genética o familiar de la DM1⁸. Dos son las combinaciones de genes HLA (o haplotipos) de particular importancia: DR4-DQ8 y DR3-DQ2; de ellas al menos una está presente en el 90% de los niños con DM1. Un tercer haplotipo, protector, el DR15-DQ6, se encuentra en menos del 1% de los niños con DM1, y en el 20% en la población general. El genotipo que combina los dos haplotipos de susceptibilidad (DR4-DQ8/DR3-DQ2) aumenta el riesgo de contraer la enfermedad y es más frecuente en los niños que debutan a menor edad⁹. El riesgo de desarrollar la enfermedad aumenta 3 veces en individuos portadores de uno de estos haplotipos, y en 6 veces cuando están presentes 2 de ellos. Sin embargo, sólo un 10% de los individuos con el genotipo susceptible desarrolla la enfermedad^{10,11}. Los parientes de primer grado con serología autoinmune positiva, pero que tienen alelos protectores, retardan o anulan el debut, lo que indicaría que el efecto protector ejercido por estos genes ocurre después que el proceso inmunológico se ha iniciado.

El restante 50% de susceptibilidad genética esta dado por genes no HLA, los cuales no se conocen en su totalidad. Sin embargo, su contribución individual al riesgo de desarrollar DM1 es mucho menor que la otorgada por haplotipos HLA⁷. Los estudios de genes candidatos han identificado como el segundo más importante factor genético de susceptibilidad, a un polimorfismo en la región del promotor del gen de la insulina (INS) que está localizado en el brazo corto del cromosoma 11, el que contribuiría en 10% de la susceptibilidad genética a la DM1¹².

En los últimos años el conocimiento del genoma humano ha logrado localizar al menos otros 15 locus genéticos asociados con DM1¹³ y de ellos han sido identificados 2 genes íntimamente asociados con la activación de linfocitos T, un alelo del gen que regula negativamente la activación de linfocitos T (Antígeno Linfocito T Citotóxico (*CTLA-4*), ubicado en el cromosoma 2q33, (Ueda) y una variante del gen de la Tirosin-Fosfatasa (*PYT/PTPN22*), también supresor de la activación de linfocitos T¹⁴, ambos implicados también en procesos autoinmunes del tiroides y otros órganos¹⁵.

También se han identificado genes con menor impacto en la susceptibilidad a la enfermedad, pero que podrían con-

Artículo por Invitación

tribuir al éxito de futuros tratamientos como los genes que codifican las moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y el gen de la vitamina D. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado un rol protector de la vitamina D en DM1. La ingestión materna de vitamina D durante el embarazo y el suplemento con altas dosis de ella en los primeros meses de la vida demuestran protección contra la autoinmunidad insular en tiempo posterior¹⁶. Niños con diagnóstico de raquitismo en el primer año de vida tienen 3 veces más riesgo de desarrollar DM1 en el futuro¹⁷. Aun así, la trascendencia de la asociación del gen de la vitamina D o su receptor¹⁸ con DM1 permanece controvertida. El ICAM-1, se asociaría con mayor riesgo de DM1 ya que contribuye en la respuesta autoinmune temprana, reclutando y activando células mononucleares en los islotes, en respuesta a una infección¹⁹. Otro gen identificado es IFIH1, que codifica una helicasa inducida mediante el interferón, que es conocida como Mda-5, la cual participa en la inmunidad a través del reconocimiento del genoma RNA de los picornavirus. Este hallazgo hace aún más intrigante la posibilidad de un gen que participe en la defensa contra infecciones virales, que constituya un factor de riesgo para el desarrollo de DM1⁷.

Nuevos genes que podrían tener un rol en la inmunidad son PTPN2, que codifica para la tirosin fosfatasa, CLE-C16A, cuya función aún es incierta, pero que ha sido relacionado a esclerosis múltiple, y se ha asociado a dos locus: IL7R e IL2RA, que están implicados en DM1⁷.

Los estudios genéticos futuros tendrán más poder estadístico para identificar nuevos genes involucrados, en poblaciones de pacientes con DM1 y sus familias, más numerosas y muy bien caracterizadas, las cuales están actualmente en etapa de reclutamiento (www.t1dgc.org).

El conocimiento de los factores genéticos que modifican el riesgo de DM1 ofrece el potencial de mejorar la predicción de aquellos pacientes que pueden desarrollar la enfermedad, estratificarlos de acuerdo a su riesgo y seleccionar los posibles blancos terapéuticos⁷.

Interacción entre genes y medio ambiente

Los estudios en la mayor parte de las poblaciones demuestran que la incidencia de DM1 está aumentando especialmente en niños menores siendo los mayores incrementos en países que previamente tenían baja prevalencia como los de Europa del Este^{20,21}. Estos cambios han sido tan rápidos que no pueden ser explicados exclusivamente por cambios genéticos y se deben a influencias ambientales, lo cual se confirma, ya que los nuevos casos ocurren en sujetos con haplotipos HLA de riesgo lo que sugiere un aumento de la presión ambiental sobre los individuos con genotipos susceptibles²².

La identificación de estos factores ambientales ha sido difícil. Los candidatos más sospechosos son virus tales como enterovirus, rotavirus y rubeola. En especial, entero-

virus (EV) han demostrado producir DM1 en animales de experimentación²³. Se ha demostrado una mayor frecuencia de infección por EV, detectado por PCR, en la circulación de pacientes con DM1 recién diagnosticados, estando presente en 33% de los casos nuevos²⁴.

Hasta este momento el virus con un rol mejor demostrado es el de la rubeola, dado que niños que adquieren la infección en útero (síndrome de rubeola congénita) tienen un 30% de riesgo de presentar DM1 entre 5-30 años después²⁵. Sin embargo, ello sólo explicaría una pequeña proporción de los casos, puesto que Finlandia, cuya población está muy efectivamente vacunada contra la rubeola, presenta una de las incidencias más elevadas de diabetes en el mundo²⁶. Por otra parte, hay evidencia epidemiológica que algunos enterovirus como Cocksackie B son menos prevalentes en regiones con alta incidencia de DM1, como Finlandia, que en áreas vecinas (de la ex Unión Soviética) con baja incidencia de DM1, y cuyas poblaciones comparten los mismos genotipos²⁷. Esta observación está en la línea de la hipótesis de la "higiene" como productora de enfermedades autoinmunes, que propone que la exposición ambiental precoz en la vida a microbios y otros patógenos y sus subproductos induce tolerancia inmunológica y disminución de la atopía y enfermedades autoinmunes.

La obesidad es un factor conocido de riesgo de diabetes 2, pero recientemente un estudio epidemiológico realizado en Finlandia²⁸, demostró que también los niños que desarrollaron DM1, especialmente los varones, eran consistentemente más obesos que los controles, aun ajustando todas las variables sociodemográficas. Esta asociación se podría explicar por un exceso de secreción de insulina por células beta hiperfuncionantes, las cuales serían más susceptibles a los efectos citotóxicos de las citoquinas, y consecuentemente sucumbirían precozmente no pudiendo satisfacer la demanda aumentada de insulina, acelerando el debut de la enfermedad. Esto puede contribuir a explicar el aumento de incidencia de DM1 observado en Finlandia y otros países, siguiendo un paralelo con la mayor prevalencia de obesidad infantil. Por tanto, la obesidad debe ser considerada un factor de riesgo de desarrollar DM1 en individuos susceptibles, a objeto de establecer en ellos las medidas preventivas pertinentes.

Otros factores ambientales que han sido relacionados con DM1 es la exposición precoz a la proteína de la leche de vaca que contiene insulina bovina, la que sólo difiere de la humana en 3 aminoácidos, de modo que, a través de la inmunización a insulina bovina o caseína, desencadenaría en algunos individuos genéticamente susceptibles la propia autoinmunidad²⁹. Un estudio finlandés³⁰, mostró que consumir más de 2 vasos de leche al día se asocia con aumento de la seroconversión hacia autoinmunidad contra células beta y progresión a DM1 en hermanos de pacientes con DM1, confirmando que la proteína de leche de vaca puede ser el antígeno que inicia el proceso. En otro estudio (Trial to reduce IDDM in genetically at risk, TRIG), se comparó a individuos en riesgo, alimentados desde los 6-8 meses de

Artículo por Invitación

vida con leche de vaca, con un grupo alimentado con una fórmula de caseína altamente hidrolizada, demostrando una disminución del 40% en la seroconversión a los 2 años (excepto para GAD 65), lo que se confirma en el seguimiento a 7 años³¹. Sin embargo, hay estudios contrapuestos a este, por lo que aún estos análisis no son concluyentes. También el gluten del trigo ha sido mencionado como un posible agente predisponente por la alta correlación entre DM1 y los anticuerpos antiendomio que se observan en DM1 y sus parientes, pero no existen estudios controlados en este sentido. Se probó suspender por 12 meses el gluten en sujetos susceptibles, pero no hubo cambios en la seroconversión ni el desarrollo de diabetes³². Por otra parte, algunos estudios han demostrado que la exposición precoz (antes de 3 meses) a cereales con o sin gluten aumenta el riesgo de seroconversión. Estudios en ratas BB (DM1) sugieren un efecto diabetogénico de la proteína de soya, pero esto no ha sido demostrado en humanos³¹. Un estudio europeo multicéntrico observó que la suplementación con vitamina D se asocia a disminución del riesgo de DM1³³.

Se ha establecido un consorcio internacional (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (www.niddk.nih.gov/patient/TEDDY/TEDDY.htm) para seguir miles de niños portadores del genotipo HLA de alto riesgo desde el nacimiento hasta la adolescencia, identificando en ellos las infecciones, dieta y otros factores ambientales capaces de iniciar la autoinmunidad en sujetos genéticamente susceptibles.

¿Sabemos quién está en riesgo?

Desde hace más de 30 años se sabe que anticuerpos en el suero de pacientes con DM1 se unen a islotes pancreáticos aislados, por lo que se denominaron anticuerpos anti células de islotes (ICA). Posteriormente, los principales 3 anticuerpos identificados fueron el Ácido Glutámico Descarboxilasa (Gad65), una proteína similar a la molécula de la Tirosina-Fosfato (IA-2) e insulina. Estudios en familiares de primer grado de DM1 establecieron el potencial rol predictivo de estos anticuerpos, dando pie a diversos tratamientos profilácticos en aquellos con auto inmunidad positiva³⁴. Los esfuerzos para estandarizar internacionalmente los ensayos para ICA, Gad65, IA-2 e Insulina han sido efectivos, y ahora es claro que aproximadamente un 90% de los pacientes recién diagnosticados con DM1 muestra positividad en al menos 1 de estos 4 anticuerpos. Existe variabilidad en la inmunidad humoral, y los anticuerpos anti insulina son más prevalentes en niños menores³⁵, mientras IA-2 suele disminuir después del debut³⁶, y los anticuerpos antiGAD tienden a persistir³⁷.

Es en la fase de prediabetes en la que los anticuerpos han demostrado ser más útiles. Están presentes a la edad de 5 años en casi todos los casos de los futuros diabéticos³⁸. Esto confirma que el proceso autoinmune está actuando en forma subclínica por muchos años en la mayoría de los pacientes y que los síntomas clínicos no aparecen hasta que aproximadamente un 80% de las células beta pancreáticas ha sido destruido.

Las observaciones que señalan que la presencia de anticuerpos anti islotes predice DM1 en familiares de primer grado, que la presencia de 2 o más anticuerpos positivos en la población general también es altamente predictiva de la ocurrencia de la enfermedad a futuro y que personas con anticuerpos IA-2 positivos están en alto riesgo de contraer la enfermedad³⁹⁻⁴² ha orientado la investigación hacia estrategias para impedir o al menos lentificar el proceso autoinmune en individuos susceptibles^{43,44}.

El TrialNet (www.diabetestrialnet.org), donde concurren 18 centros clínicos trabajando en colaboración con sitios de tamizaje en Estados Unidos, Canadá, Finlandia, Reino Unido, Italia, Alemania, Australia y Nueva Zelandia, para la prevención de la DM1, recientemente publicó sus resultados iniciales. Se realizó un seguimiento de 12.636 parientes de pacientes con DM1, de los cuales el 4,8% presentaba un anticuerpo positivo en una ocasión, y el 2,5% (n: 322) al menos en 2 ocasiones. A estos últimos, se les realizó test de tolerancia a la glucosa oral (TTGO), y se calculó su riesgo de desarrollar DM1 a 5 años. Se observó que 132 tenían riesgo menor al 25% (1 anticuerpo (+) y TTGO normal), 36 presentaban riesgo > o = a 25% (2 anticuerpos y TTGO normal), y 128 riesgo mayor a 50% (3 anticuerpos o TTGO alterado)⁴⁵.

Los estudios en gemelos tanto homocigotos como heterocigotos son muy útiles para dilucidar el peso relativo del medio ambiente respecto de los genes en la etiopatogenia de la DM1⁴⁶. Si un gemelo homocigoto presenta DM1, su homólogo será afectado con una probabilidad de 50%, pero esto depende de la edad en que se presenta la enfermedad. Si la DM1 del caso índice se desarrolla después de los 25 años, el riesgo del mellizo idéntico sólo alcanza a 10%, pero si el caso índice presenta la DM1 antes de los 5 años, entonces la concordancia será cercana al 70%, después de 40 años de seguimiento.

Estos análisis confirman la participación genética en la patogénesis de la DM1, pero deja muy en claro también la influencia ambiental ya que un porcentaje significativo de mellizos idénticos no desarrolla la enfermedad. Si se comparan gemelos heterocigotos de individuos con DM1 con sus hermanos, ellos tienen una prevalencia igual o muy poco mayor que los hermanos, lo que tiende a excluir el factor temporalidad en la influencia medio ambiental (ej. infecciones). La prevención del proceso antes de la aparición de los anticuerpos sería ideal, pero la certeza de la predicción sólo basada en estudio de genes asociados con DM1 es muy limitada, y debería asociarse la genotipificación para HLA-DR y HLA-DQ, historia familiar, y búsqueda de autoanticuerpos. Se ha comunicado que niños que poseen los 2 haplotipos HLA de mayor riesgo (DR3-DQ2 y DR4-DQ8) tienen un riesgo de 1 en 20 de presentar DM1 a los 15 años⁷. Si el niño tiene un hermano con DM1 y los mismo haplotipos, el riesgo puede aumentar hasta 55%⁷. En un estudio belga que involucró pacientes con anticuerpos positivos, el genotipo HLA clase 2 identificó un subgrupo que representando < del 10% de la población del país, daba

Artículo por Invitación

cuenta de la gran mayoría de los casos futuros de DM1 en niños o adultos jóvenes⁴⁷. Pero, para definir como objetivo terapéutico el 10% de la población, de la cual la gran mayoría no desarrollará la enfermedad, requiere una intervención muy segura y efectiva. Por lo tanto, el tamizaje de la población en riesgo debería incluir anticuerpos y determinación de genotipo HLA. Esta estrategia está siendo utilizada en un estudio colaborativo en marcha (Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study (DIPP), destinado a conocer la efectividad de la insulina nasal como terapia antigénica específica.

Una hipótesis integradora es la siguiente: La autoinmunidad contra las células beta en la DM1 puede ser iniciada a cualquier edad, siendo precoz en la mayoría de los casos. Un hecho crítico en el tiempo, probablemente una infección por un enterovirus como el candidato más probable, despierta una primera respuesta inmunológica, en individuos genéticamente susceptibles; pero, para que la enfermedad ocurra es también necesaria la participación de un agente externo, a semejanza del gluten en la enfermedad celíaca, como lo es la insulina bovina, presente en la mayor parte de los productos lácteos, constituyendo así un factor muy probable debido a la gran exposición a él, lo cual resultaría en una progresiva destrucción pancreática. Esta hipótesis¹¹, establece que se debe juntar la susceptibilidad genética, una infección por enterovirus en un tiempo crítico y la exposición a un antígeno, muy probablemente la leche de vaca. Si alguno de estos 3 elementos falla o se presenta a destiempo la posibilidad de DM1 es mínima aún en presencia de los otros. Este modelo explicaría porqué sólo un 10% de los individuos con genotipo susceptible desarrollan la enfermedad. Además, puede haber otros factores ambientales, como ganancia de peso, de talla, infecciones comunes y deficiencia de vitamina D.

En los individuos caracterizados como de alto riesgo, la prueba de tolerancia endovenosa a la glucosa es muy útil para evaluar la reserva pancreática de insulina (0,5 g/kg de glucosa iv en 5 min, midiendo los niveles de insulina a los 1 y 3 minutos después de la infusión)⁴⁸. Resultados similares se han obtenido recientemente utilizando la prueba de tolerancia oral a la glucosa y midiendo insulina y péptido C en todos los tiempos entre 0 y 120 minutos⁴⁵. La mayoría de la personas con diabetes oculta presenta respuestas anormales a estas pruebas.

Intervenciones terapéuticas y futuro en DM1

Dos grandes estudios multicéntricos utilizando insulina oral y subcutánea y nicotinamida demostraron resultados negativos; recientemente se publicaron también resultados negativos para insulina nasal⁴⁹, e insulina inhalatoria.

Sin embargo, datos recientes sugiriendo que la insulina es el antígeno primario en DM1, y resultados de trabajos en animales dan fuerza para continuar poniendo el foco en

la insulina, y otros antígenos como posibles agentes para diseñar acciones preventivas, que son encabezadas por el TrialNet, individualizado precedentemente.

El futuro nos ofrece al menos dos estrategias en DM1, la primera prevenir la iniciación de la autoinmunidad y la segunda, además de atenuar la autoinmunidad, lograr la regeneración de las células beta. En la DM1 hay un período preclínico prolongado, en que se produce la destrucción progresiva de las células beta, con la consiguiente disminución de secreción de insulina y alteración de homeostasis de la glucosa, pero que constituye una ventana en la cual se pueden realizar intervenciones para lentificar, e incluso detener, el proceso de destrucción de las células beta⁷. Aunque pudiera parecer ambicioso, la prevención de DM1 podría ser posible identificando y eliminando factores medioambientales de riesgo conocidos, ya que se puede testear toda la población o al menos a los que posean genes susceptibles, previniendo tanto los casos familiares como esporádicos, que son la mayoría. Varios estudios de cohorte están en curso con seguimiento prospectivo de la población desde su nacimiento, para detectar la aparición de anticuerpos y el desarrollo de la enfermedad; entre ellos están el "BabyDiab" en Alemania, "The American Autoimmunity Study of the Young (DAYSI)" en Estados Unidos y el DIPP en Finlandia.

La siguiente opción es intervenir el sistema inmune, ya sea reeducándolo a través de la exposición de antígenos para inducir tolerancia inmunológica (ej. insulina), usando nuevos moduladores de células T, o la aún más excitante re-diferenciación celular hacia células beta. Se ha comunicado que un curso corto de tratamiento con anticuerpos monoclonales humanizados, dirigidos contra el componente CD3 de las células T, disminuye la pérdida de secreción de insulina en pacientes con DM recientemente diagnosticada, lo que al parecer se logra por un proceso de tolerancia a través de la inducción de células T regulatorias⁷. Todo ello hace ver el horizonte con la esperanza de alcanzar curación de la enfermedad.

En un segundo capítulo abordaremos las principales estrategias para prevenir o atenuar esta enfermedad.

Referencias

1. American Diabetes Association. 2002. Clinical practice recommendations. Diabetes care 25 (suppl 1/S1).
2. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, et al. 1999. Worldwide increase in incidence of type I diabetes - the analysis of the data on published incidence trends. Diabetologia 42: 1395-403.
3. Eyzaguirre F, Peláez JM, Sepúlveda C, Gaete X, Codner E, Unanue N, et al. 2006. Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) en niños menores de 5 años: Características al debut vs otros grupos etarios en Chile. Rev Chil Pediatr 77 (4):375-381.
4. Rewers M, Norris J, Dabelea D. 2004. Epidemiology of type 1 Diabetes. Adv Exp Med Biol 552: 219-246.

Artículo por Invitación

5. Cudworth AG, Woodrow JC. 1975. HLA system and diabetes mellitus. *Diabetes* 24: 345-349.
6. Nerup J, Platz P, Andersen OO, et al. 1974. HLA antigens and diabetes mellitus. *Lancet* 2: 864-866.
7. Concannon P, Rich S, Nepom G. 2009. Genetics of Type 1^a Diabetes. *New England Journal of Medicine* 360: 1646-1654.
8. Todd JA. 1995. Genetic analysis of type 1 diabetes using whole genome approaches. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 8560-8562.
9. Caillat-Zucman S, Garchon HJ, Timsit J, et al. 1992. Age-dependent HLA genetic heterogeneity of type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 90: 2242-2250.
10. Knip M. 2002. Can we predict type 1 diabetes in the general population? Review. *Diabetes Care* 25 (3): 623-625.
11. Knip M. 2005. Etiopathogenic Aspects of type 1 Diabetes. Chiarelli F, Dahl-Jorgensen K, Keiss W (eds) *Diabetes in Childhood and Adolescents*. Med basel, Karger 10: 1-27.
12. Pugliese A, Zeller M, Fernández A Jr, et al. 1997. The insulin gene is transcribed in the human thymus and transcription levels correlated with allelic variation at the INS VNTR-IDDMM2 susceptibility locus for type 1 diabetes. *Nat Genet* 15: 293-297.
13. Cox NJ, Wapelhorst B, Morrison VA, et al. 2001. Seven regions of the genome show evidence of linkage to type 1 diabetes in a consensus analysis of 767 multiplex families. *Am J Hum Genet* 69: 820-830.
14. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, et al. 2004. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type 1 diabetes. *Nat Genet* 36: 337-338.
15. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, et al. 2004. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes* 53: 3020-3023.
16. Fronczak CM, Baron AE, Chase HP, et al. 2003. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care* 26: 3237-3242.
17. Mathieu C, Badenhop K. 2005. Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends Endocrinol Metab* 16: 261-266.
18. Nejentsev S, Cooper JD, Godfrey L, et al. 2004. Analysis of the vitamin D receptor gene sequence variants in type 1 diabetes. *Diabetes* 53: 2709-2712.
19. Nejentsev S, Guja C, McCormack R, et al. 2003. Association of intercellular adhesion molecule-1 gene with type 1 diabetes. *Lancet* 362: 1723-1724.
20. Pundziute-Lycka A, Dahlquist G, Nystrom L, et al. 2002. Incidence of type I diabetes has not increased but shifted to a younger age at diagnosis in the 34 years group in Sweden 1983–1998. *Diabetologia* 45: 783-791.
21. Weets I, De Leeuw IH, Du Caju MV, et al. 2002. The incidence of type 1 diabetes in the age group 0-39 years has not increased in Antwerp (Belgium) between 1989 and 2000: evidence for earlier disease manifestation. *Diabetes Care* 25: 840-846.
22. Hermann R, Knip M, Veijola R, et al. 2003. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with type 1 diabetes-Indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia* 46: 420-425.
23. Hyöty H. 2004. Environmental causes: viral causes. Review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 33 (1): 27-44.
24. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, et al. 2002. Association between Enterovirus infections and type 1 diabetes. *Ann Med* 34: 138-147.
25. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Fedun B, et al. 1985. Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Rev Infect Dis* 7 (Suppl 1): S170-176.
26. Peltola H, Davidkin I, Paunio M, et al. 2000. Mumps and rubella eliminated from Finland. *JAMA* 284: 2643-2647.
27. Viskari H, Ludvigsson J, Uibo R, et al. 2005. Relationship between the incidence of type 1 diabetes and maternal enterovirus antibodies: time trends and geographical variation. *Diabetologia* 48: 1280-1287.
28. Hyponem E, Virtanen SM, Kenward MG et al. 2000. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care* 23: 1755-1760.
29. Luopajarvi K, Savilahti E, Virtanen SM, Ilonen J, Knip M, Akerblom HK, et al. 2008. Enhanced levels of cow's milk antibodies in infancy in children who develop type 1 diabetes later in childhood. *Pediatr Diabetes* 9 (5): 434-441.
30. Paronen J, Knip M, Savilahti E, Virtanen SM, Ilonen J, Akerblom HK, et al. 2000. Effect of cow's milk exposure and maternal type 1 diabetes on cellular and humoral immunization to dietary insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. Finnish Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk Study Group. *Diabetes* 49 (10): 1657-1665.
31. Beales PE, Elliott RB, Flohé S, Hill JP, Kolb H, Pozzilli P, et al. 2002. A multi-centre, blinded international trial of the effect of A(1) and A(2) beta-casein variants on diabetes incidence in two rodent models of spontaneous Type I diabetes. *Diabetologia* 45 (9): 1240-1246.
32. Bonifacio E, Ziegler AG, Hummel M, Dittler J, Lampasona V, Pastore MR, et al. 1998. Gluten: is it also a determinant of islet autoimmunity? *Diabetes Metab Rev* 14 (3): 258-259.
33. Eurodiab Ace Study Group. 2000. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 355: 873-876.
34. Palmer JP. 1987. Insulin autoantibodies: their role in the pathogenesis of IDDM. *Diabetes Metab Rev* 3: 1005-1015.
35. Vandewalle CL, Decraene T, Schuit FC, et al. 1993. Insulin autoantibodies and high titre islet cell antibodies are preferentially associated with the HLA DQA1*0301-DQB1*0302 haplotype at clinical type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus before age 10 years, but not at onset between age 10 and 40 years. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetologia* 36: 1155-1162.
36. Gorus FK, Goubert P, Semakula C, et al. 1997. IA-2-autoantibodies complement GAD65-autoantibodies in new-onset IDDM patients and help predict impending diabetes in their siblings. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetologia* 40: 95-99.
37. Decochez K, Tits J, Coolens JL. 2000. High frequency of persisting or increasing islet-specific autoantibody levels after diagnosis of type 1 diabetes presenting before 40 years of age. The Belgian Diabetes Registry. *Diabetes Care* 23: 838-844.
38. Ziegler AG, Hummel M, Schenker M, et al. 1999. Autoantibody appearance and risk for development of childhood diabetes in offspring of parents with type 1 diabetes: the 2-year analysis of the German BABYDIAB Study. *Diabetes* 48: 460-468.

Artículo por Invitación

39. Verge CF, Stenger D, Bonifacio E, et al. 1998. Combined use of autoantibodies (IA-2 autoantibody, GAD autoantibody, insulin autoantibody, cytoplasmic islet cell antibodies) in type 1 diabetes: Combinatorial Islet Autoantibody Workshop. *Diabetes* 47: 1857-1866.
40. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. 2003. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes* 52: 1128-1136.
41. Bingley PJ, Bonifacio E, Williams AJK, et al. 1997. Prediction of IDDM in the general population. Strategies based on combinations of autoantibody markers. *Diabetes* 46: 1701-1710.
42. Decochez K, Truyen I, van der Auwera B, et al. 2005. Combined positivity for HLA DQ2/DQ8 and IA-2 antibodies defines populations at high risk of developing type 1 diabetes. *Diabetologia* 48: 687-694.
43. García BH. 2001. Factores de riesgo y prevención en diabetes mellitus tipo I: Actualización. *Rev Chil Pediatr* 72 (4): 285-291.
44. García H, Mella I. 2004. Diabetes en el niño y adolescente. En: García de los Ríos M, *Texto de Diabetes*. Santiago; 260-278.
45. Mahon JL. 2009. The Trial Net Natural History Study of the Development of Type 1 Diabetes: objectives, design, and initial results. *Pediatric Diabetes* 10; 97-104.
46. Kyvik KO, Green A, Beck Nielsen H. 1995. Concordance rates of Insulin-dependent Diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins *BMJ* 311: 913-917.
47. Van der Auwera BJ, Schuit FC, Weets I, et al. 2002. Relative and absolute HLA-DQA1-DQB1 linked risk for developing type 1 diabetes before 40 years of age in the Belgian population: implications for future prevention studies. *Hum Immunol* 63: 40-50.
48. Chase P, Cuthbertson D, Dolan M, et al. 2001. First-phase insulin release during the intravenous glucose tolerance test as a risk factor for type 1 diabetes. *J Pediatr* 138: 244-249.
49. Näntö-Salonen K, Kupila A, Simell S, Siljander H, Salonsaari T, Hekkala A, et al. 2008. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 372: 1746-1755. Epub Sep 22.

Hígado graso no alcohólico: una entidad relevante para el endocrinólogo

Carolina Ramírez C.¹, Juan Pablo Arab V.¹, Arnoldo Riquelme P.¹ y Marco Arrese J.¹

The relevance of non-alcoholic fatty liver for endocrinologists

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is emerging as a leading cause of chronic liver disease worldwide. Although its pathophysiology is not completely understood, insulin resistance has been identified as a central event involved in both pathogenesis and progression of the disease. Due to its asymptomatic nature and its benign evolution in the majority of cases, awareness about the possibility of progression of NAFLD among non-hepatologists is limited. Different studies indicate that non-alcoholic steatohepatitis, the inflammatory form of NAFLD, can progress to more advanced stages of chronic liver disease including cirrhosis in up to 25% of cases in a decade. Furthermore, recent data show that NAFLD is an important risk factor for developing cardiovascular events and diabetes. This article briefly reviews current concepts on NAFLD. As endocrinologists frequently face patients with insulin resistance, the identification of patients with NAFLD and the assessment of prognosis acquires significant clinical relevance.

Key words: Hígado graso, esteatohepatitis no alcohólica, insulino resistencia, endocrinología.

¹Departamento de Gastroenterología. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a:
Dr. Marco Arrese J.
Departamento de Gastroenterología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Marcoleta #367
833-0024
Santiago-Chile
Fono/Fax: 56-2-6397780
E-mail: marrese@med.puc.cl

Recibido: 25 Agosto de 2009
Aceptado: 27 Agosto de 2009

Introducción

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es actualmente considerada la enfermedad hepática más común en países occidentales^{1,2}. La caracterización del HGNA como una entidad nosológica es relativamente reciente y el estudio sistemático de su epidemiología, patogenia, clínica e historia natural ha determinado un aumento explosivo de publicaciones en el campo de la hepatología en las últimas décadas. El HGNA es hoy considerado una causa relevante de cirrosis y en consecuencia, su detección, caracterización y manejo es de alta relevancia. Aún cuando el HGNA se pesquisa con elevada frecuencia en pacientes obesos y diabéticos y a que hoy se le considera como la manifestación hepática del síndrome metabólico, la valoración de su trascendencia por parte de médicos no especialistas es limitada³. El presente artículo revisa en forma sucinta los conceptos actuales sobre el HGNA para la audiencia endocrinológica que frecuentemente enfrenta pacientes con esta condición.

HGNA: Concepto, epidemiología e historia natural

El HGNA se define como una entidad clínico-patológica caracterizada por la ocurrencia de cambios histológicos hepáticos similares a los observados en sujetos con consumo crónico de alcohol, pero detectados en individuos que no ingieren etanol en forma significativa (menos de 20-30 g de alcohol al día)⁴⁻⁶. El HGNA comprende un espectro patológico amplio (Figura 1) que incluye, como característica básica, la presencia de esteatosis en al menos el 5% de los hepatocitos, asociada o no a la presencia de cambios inflamatorios y fibrosis pericelular y/o sinusoidal en las regiones centrolobulillares del acino hepático^{7,8}. La presencia de elementos histológicos de inflamación o fibrosis define la llamada esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), considerada una forma más agresiva de la enfermedad y cuya trascendencia radica en su potencial progresión a cirrosis hepática^{9,10}.

La prevalencia del HGNA ha sido estimada en hasta un

Artículo por Invitación

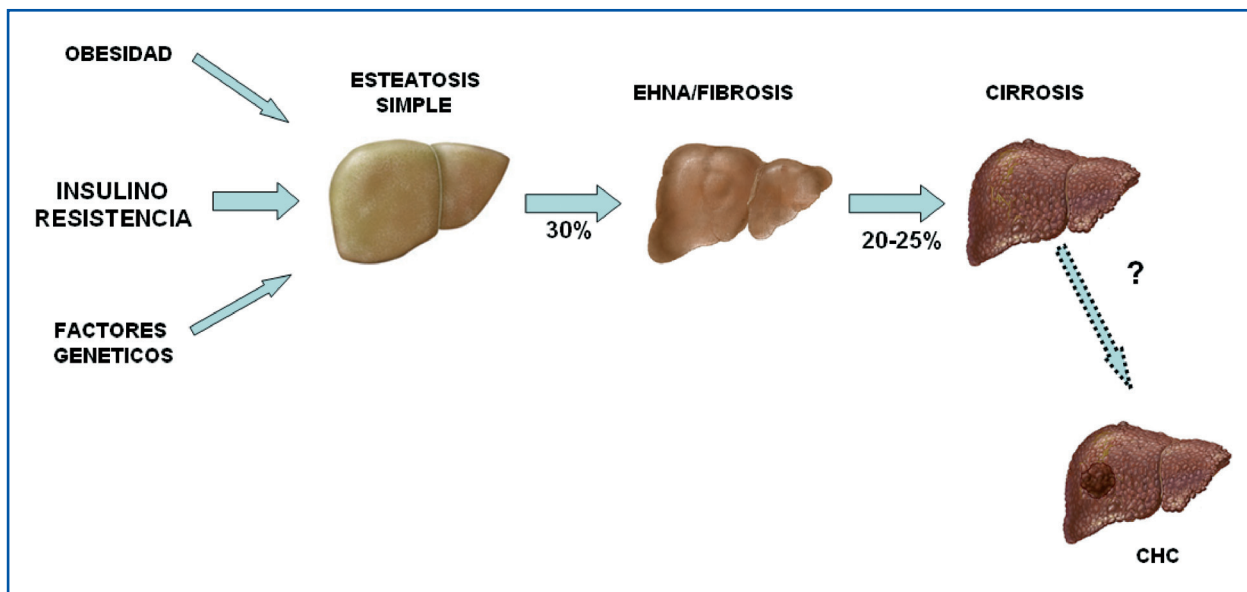


Figura 1. Espectro del hígado graso no alcohólico (HGNA). La obesidad, factores genéticos y sobre todo la resistencia a la insulina contribuyen al depósito anormal de grasa en el hígado. Alrededor del 30% de los pacientes con HGNA son portadores de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), que se caracteriza por la presencia de diversos grados de inflamación y la fibrosis y que puede progresar a cirrosis en el 20-25% de los pacientes después de 20 años. Un porcentaje desconocido de los pacientes puede desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC).

30% de la población general^{11,12}. Ello está estrechamente relacionado con la epidemia de la obesidad. En Chile, un estudio con ultrasonografía abdominal comunicó una prevalencia de 22% de la población estudiada¹³. Estimaciones basadas en estudios de series de casos indican que un tercio de los pacientes con HGNA pueden ser portadores de EHNA y estar potencialmente en riesgo de desarrollar formas más avanzadas de enfermedad hepática¹⁴.

Los principales factores de riesgos asociados a la presencia de HGNA son el sobrepeso corporal y la obesidad, especialmente el fenotipo de obesidad central, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y los componentes del síndrome metabólico (SMET), en particular la insulino resistencia (IR)^{5,15}. Estos factores están fuertemente asociados al HGNA tanto en población occidental como en no occidental^{15,16}. Datos recientes indican que existe una significativa agregación familiar del HGNA posiblemente asociada a factores genéticos y ambientales vinculados estos últimos al estilo de vida sedentario¹⁷.

Los datos sobre la historia natural son limitados aunque se ha estimado que un 20-25% de los pacientes con EHNA pueden desarrollar cirrosis en una década¹⁰. En consecuencia, varios autores sugieren que esta condición es una de las principales etiologías de la cirrosis en la actualidad^{18,19}. Con relación a ello, un porcentaje aún desconocido desarrollará un carcinoma hepatocelular (Figura 1)^{5,6}. El desarrollo de cirrosis y cáncer hepático posiblemente explica

los hallazgos de estudios poblacionales que indican que el HGNA se asocia a aumento de la mortalidad por causa hepática²⁰.

Patogenia del HGNA: De la esteatosis a la cirrosis

El sello distintivo de HGNA es la acumulación de triglicéridos (TG) en los hepatocitos. La patogenia exacta de este fenómeno es compleja y multifactorial y no se conoce con precisión²¹. Los mecanismos por los cuales se produce un depósito excesivo de grasa en el hígado no están completamente comprendidos, en parte por las limitaciones metodológicas y éticas para realizar estudios de causalidad en humanos. El conocimiento actual deriva de estudios en modelos animales de validez limitada y de observaciones clínicas con limitaciones metodológicas. Sin embargo, es ampliamente aceptado que la IR tiene un papel central en el desarrollo y la progresión de la enfermedad. Los pacientes con HGNA exhiben IR a nivel de músculo, tejido adiposo y del hígado²². En condiciones normales, la insulina suprime la producción hepática de glucosa, la que se ve alterada en paciente con HGNA, revelando la presencia de IR a nivel hepático. Además, estos pacientes muestran una reducción de hasta un 50% en la utilización de glucosa y presentan un defecto en la supresión de la lipólisis mediada

Artículo por Invitación

por insulina, lo que revela IR periférica y en el adipocito, respectivamente^{21,23,24}. La evidencia disponible no permite discriminar cual es el principal lugar de IR en el HGNA, pero la recurrencia de la enfermedad después del trasplante sugiere que la IR periférica es un hecho primario²⁵. La IR periférica determina la ocurrencia de lipólisis no regulada a nivel del tejido adiposo, particularmente en el tejido adiposo visceral que a su vez resulta en un aumento del influjo de ácidos grasos (AG) hacia el hígado. Por otra parte, la IR se asocia a hiperinsulinemia compensadora que aumenta la lipogénesis hepática *de novo*²⁶. Estos dos factores son fundamentales en la génesis de la acumulación hepática de TG (Figura 2). Otras rutas como una insuficiente oxidación hepática de AG y/o alteración de la síntesis o secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) parecen tener menos importancia²¹.

El papel de las hormonas secretadas por el tejido adiposo (colectivamente llamadas adipocinas o adipocitoquinas) en la patogénesis de HGNA ha ganado recientemente una gran atención²⁷. El tejido adiposo, hoy considerado como el órgano más grande del sistema endocrino, secreta al menos una docena de proteínas capaces de influir en la sensibilidad a la insulina. Existe abundante información sobre el posible papel de la adiponectina, la leptina y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en HGNA y la EHNA. La evidencia actual indica que un desequilibrio en la acción de diferentes adipocinas (básicamente una disminución de los niveles de adiponectina, aumento de los niveles de TNF- α y una resistencia a la leptina) pueden contribuir a la acumulación de TG hepáticos. Otros adipocinas como resistina, visfatina y apelina pueden estar también implicadas, pero los datos son aun insuficientes²⁸. Por último, los factores dietéticos también pueden influir en el desarrollo de la esteatosis²⁹. Datos generados en modelos animales muestran que los hidratos de carbono, en particular hidratos de carbono simples, como la fructosa, pueden estimular la

lipogénesis hepática de novo y reducir la oxidación de los lípidos, lo que conduce a esteatosis²⁶. Sin embargo, existen pocos datos disponibles en humanos. Interesantemente, el consumo excesivo de fructosa de la dieta ha sido recientemente demostrado ser un factor de riesgo para el HGNA³⁰.

La progresión desde la esteatosis simple a formas inflamatorias de la enfermedad es un tema clave en el campo del HGNA (Figura 1)³¹. No se sabe por qué algunas personas con HGNA desarrollan una forma agresiva de la enfermedad (es decir, EHNA) y otros no²⁸. Ello probablemente involucra una interacción de factores genéticos y ambientales, pero la secuencia de acontecimientos no se conoce. Las consecuencias de la acumulación de AG en el hepatocito son múltiples. Entre otros efectos, los AG pueden determinar la activación de vías de apoptosis, alteraciones en la señalización celular, aumento en la producción de factor de necrosis tumoral (TNF), inducción del citocromo P450-2E1 y eventualmente, la inducción del llamado estrés del retículo endoplásmico. Todos estos efectos forman parte del fenómeno "lipotoxicidad" que conducen a muerte celular³². La llamada "teoría de los dos golpes" ("two-hit hypothesis") postula una evolución secuencial desde la esteatosis a EHNA en la que IR es un primer hecho capaz de inducir la acumulación de grasa en los hepatocitos, lo que haría a estas células más vulnerables a otras injurias (isquemia, citoquinas, toxinas, etc). La exposición del hígado a una segunda noxa ("segundo golpe") favorecería la generación de especies reactivas de oxígeno y la peroxidación de lípidos, lo que a su vez condiciona daño mitocondrial y estimula una mayor producción de radicales libres. Por otra parte, la existencia de efectos sinérgicos entre el estrés oxidativo y la IR exacerba los fenómenos celulares adversos para el hepatocito y configura un círculo vicioso que determina daño y muerte celular por necrosis o apoptosis. A su vez, la estimulación de las células de Kúpffer y la acción de citoquinas pro-inflamatorias determinan la activación tan-

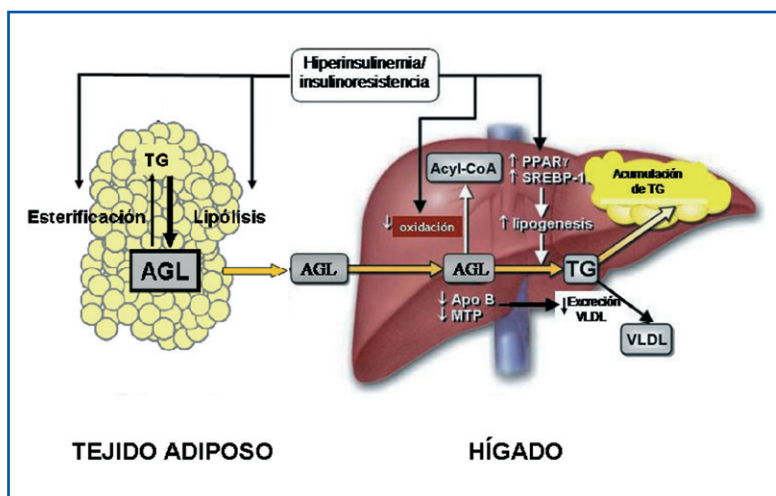


Figura 2. Mecanismos involucrados en el depósito de grasa [en forma de triglicéridos, (TG)] en el HGNA. El aumento de la oferta de ácidos grasos libres (AGL) al hepatocito es consecuencia de un aumento de la lipólisis en el tejido adiposo. El aumento de la síntesis hepática de lípidos es consecuencia de la hiperinsulinemia compensatoria de la insulinorresistencia así como la disminución de la secreción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). La eventual ocurrencia de una disminución de la beta oxidación mitocondrial de ácidos grasos es controvertida. Acetyl coenzima A (AcylCo-A), Microsomal triglicéride transfer protein (MTP), Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) Sterol-regulatory element-binding protein (SREBP) Triglicéridos (TG) [Adaptado de Adams y cols⁵].

Artículo por Invitación

to de las células estrelladas como de los fenómenos relacionados con la fibrogénesis hepática. La teoría de los dos golpes ha sido reformulada por sus propios autores, pues la progresión puede ocurrir aún en ausencia de un “segundo golpe” identificable. Es además posible que los individuos con EHNA y los pacientes con esteatosis simple correspondan a poblaciones diferentes desde el inicio y no representen un fenómeno verdaderamente secuencial. Dichas diferencias, podrían estar vinculadas a diferencias genéticas que modulen la inflamación, fibrosis, estrés oxidativo y/o IR^{21,23,24}. Datos recientes sugieren que la capacidad de acumular grasa en los hepatocitos puede ser relevante. Así, se ha planteado la existencia de “buenos almacenadores de grasa”, que son capaces de gestionar el flujo de AG desde la periferia hacia el hígado y otro grupo de “malos almacenadores de grasa” cuya capacidad de almacenamiento de AG es limitada y llegan a tener EHNA como resultado de lipotoxicidad hepática directa. Los “buenos almacenadores de grasa” pueden desarrollar una enfermedad progresiva si enfrentan una injuria concurrente (ej: hepatitis viral, alcohol, drogas, etc). La observación de diferencias interindividuales, genéticamente determinadas, respecto del contenido de grasa hepática³³ es consistente con el concepto de que existen individuos con capacidades diferente de almacenamiento. Si esta determina o no la posibilidad de progresión no está aclarado³⁴.

Evaluación clínica y valoración pronóstica del paciente con hígado graso

La evaluación clínica del paciente con HGNA debe estar dirigida a precisar el diagnóstico, excluyendo mediante la historia y exámenes de laboratorio otras formas de enfermedad hepática, y a intentar precisar el pronóstico del paciente^{35,36}. Los datos publicados respecto de la historia natural indican que la histología hepática está relacionada con el pronóstico. Así, la esteatosis simple parece tener un curso benigno mientras que la presencia de cambios necroinflamatorios o EHNA se asocia a un riesgo significativo de desarrollar cirrosis que ha sido estimado en un 20-25% a 10 años¹⁰. Es por lo tanto relevante distinguir entre pacientes con esteatosis simple de aquellos con EHNA. Si bien corrientemente se emplean los niveles de aminotransferasas séricas como indicador de benignidad, debe tenerse en cuenta que dichos niveles pueden ser oscilantes en el tiempo y que algunos pacientes pueden tener enfermedad hepática significativa aún con niveles de aminotransferasas normales³⁷. La mejor forma de hacer dicha distinción es mediante el estudio histológico del hígado (biopsia hepática). Sin embargo, dicho procedimiento tiene un costo significativo y un riesgo clínico que aconseja su uso racional. Algunos factores clínicos que han sido identificados como predictores de fibrosis en la biopsia hepática son la presencia de obesidad o diabetes y una edad mayor a 50 años³⁶. Se está trabajando intensamente en el desarrollo de herra-

mientas no invasivas para pesquisar enfermedad hepática significativa en pacientes con EHNA. Entre ellas, destaca el empleo de nuevas técnicas de ultrasonido como la elastografía y, en forma más preliminar, de paneles diagnósticos que incluyen los niveles de adipoquinas plasmáticas³⁸. En el intertanto, los médicos que evalúan pacientes con HGNA deben mantener un grado de alerta a la posibilidad de que un subgrupo de ellos pueda estar expuesto o haber ya desarrollado una enfermedad hepática significativa. Los médicos endocrinólogos enfrentan con frecuencia pacientes con IR. Muchos de ellos son portadores de HGNA y requieren una adecuada valoración de su condición. Ello es particularmente válido para pacientes con obesidad y diabetes^{3,39}, pero también para otras patologías particulares como el síndrome de ovario poliquístico. Recientemente, un estudio ultrasonográfico demostró una frecuencia significativa de HGNA (41,5%) en pacientes chilenas con SOP. La mitad de éstas presentaba alteración de las pruebas hepáticas que sugería la presencia de EHNA⁴⁰. El trabajo conjunto con el hepatólogo en la evaluación de estos pacientes adquiere entonces relevancia clínica.

Finalmente, el hallazgo de HGNA parece tener también importancia no hepatológica. Estudios recientes indican que la presencia de HGNA constituye un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes^{41,42}. Una investigación reciente conducida en Australia, determinó que cerca del 17% de los pacientes con HGNA desarrollan diabetes luego de poco más de una década, comparado con sujetos sin HGNA⁴¹. También se ha vinculado la presencia de HGNA como un factor de riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares y aterosclerosis^{43,44}. En consecuencia, la pesquisa de HGNA no debe ser considerado un hallazgo intrascendente pues tiene implicancias hepáticas y no hepáticas significativas.

Aspectos terapéuticos^{35,36}

Dado que el mecanismo central que subyace al HGNA es la IR, la modulación de la misma es central en el manejo clínico. Aun cuando no ha sido evaluada en estudios con adecuado poder estadístico la recomendación inicial debe incluir dieta y ejercicio físico regular. La baja de peso debe ser gradual y tener como objetivo alcanzar al menos el 10% del peso inicial. Dietas bajas en carbohidratos se han asociado a mayor reducción del contenido de triglicéridos hepáticos y de transaminasas séricas. Si existe obesidad mórbida la cirugía bariátrica puede asociarse a regresión de la inflamación e infiltración grasa hepática por lo que podría considerarse como una opción en casos seleccionados, aunque sus efectos a largo plazo no han sido estudiados⁴⁵. El ejercicio físico mejora la resistencia a la insulina y puede modificar el contenido de grasa hepática⁴⁶. Se debe recomendar un ejercicio físico moderado a intenso (trota o caminar) de duración mínima de 30 minutos, entre 3 a 5 veces a la semana.

El tratamiento farmacológico para reducción de peso

Artículo por Invitación

debe ser usado idealmente en combinación con un programa dietético y físico para alcanzar la pérdida de peso fijada. Un estudio reciente, que evaluó los efectos del Orlistat en HGNA, demostró mejoría en los niveles de transaminasas y en la esteatosis hepática, objetivada por ecografía abdominal, por sobre sus efectos en la reducción de peso. La Sibutramina ha sido evaluada sólo en un estudio pequeño con reducción de los niveles de transaminasas y de grasa en la ecografía hepática³⁵.

El empleo de drogas que mejoren la acción de insulina como la metformina y las tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona) ha sido evaluado en varios estudios. Sin embargo, problemas de poder estadístico insuficiente o ausencia de evaluación histológica no permiten alcanzar conclusiones sobre su utilidad. El trabajo más sólido en este sentido es el estudio aleatorio de Belfort et al⁴⁷, que demostró eficacia de la pioglitazona sobre la histología hepática en pacientes con EHNA. Basados en este estudio, la pioglitazona podría ser indicada en pacientes con EHNA.

La presencia de inflamación y de stress oxidativo, descrito previamente, ha impulsado a autores a evaluar el beneficio de drogas antioxidantes en el manejo del HGNA. Las vitaminas C y E y la betaina no han demostrado claros efectos benéficos, con relevancia clínica, y se encuentran aún en evaluación.

El ácido ursodeoxicólico ha sido evaluado en estudios cuyos resultados han sido contradictorios; actualmente no existe evidencia sólida que permita recomendar su uso rutinario.

Otros fármacos ensayados han sido gemfibrozilo, clofibrato, estatinas, pentoxifilina, ácido fólico y losartán. Los trabajos en su mayoría no son controlados e incluyen un número reducido de pacientes, lo que limita llegar a conclusiones válidas.

En conclusión, en la actualidad no hay terapias probablemente efectivas para la EHNA y se están llevando a cabo estudios con poder estadístico suficiente, con buen diseño metodológico, que incluyen la histología hepática obtenida por biopsia, como parámetro confiable de mejoría. La información disponible en la actualidad apunta a que la baja de peso, las modificaciones dietéticas, la actividad física regular y los fármacos sensibilizadores de insulina son medidas que en su conjunto pueden modificar la historia natural de pacientes con HGNA.

Conclusión

El HGNA ha emergido como una de las principales causas de enfermedad hepática crónica. La resistencia a la insulina ha sido identificada como un hecho central involucrado tanto en la génesis como en la progresión de la enfermedad. Diferentes estudios indican que la EHNA, la forma inflamatoria del HGNA, puede progresar a estadios más avanzados de enfermedad hepática crónica incluyendo la cirrosis en hasta un 25% de los casos en una o dos décadas.

Además, datos recientes han identificado al HGNA como un factor de riesgo relevante para el desarrollo de eventos cardiovasculares y diabetes. Dado que los endocrinólogos enfrentan corrientemente pacientes portadores de resistencia a la insulina, la identificación de aquellos individuos con HGNA y la valoración de su pronóstico adquieren una relevancia clínica significativa.

Agradecimiento: El presente manuscrito fue parcialmente apoyado por el proyecto Fondecyt #1050780.

Referencias

1. Younossi ZM. 2008. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 28; 2-12.
2. Oh MK, et al. 2008. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 28; 503-522.
3. Cusi K. 2009. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 16; 141-149.
4. Angulo P. 2002. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346; 1221-1231.
5. Adams LA, Angulo P. 2005. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med* 22; 1129-1133.
6. Adams LA, et al. 2005. Nonalcoholic fatty liver disease. *Cmaj* 172; 899-905.
7. Larter CZ, Farrell GC. 2006. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: Which is the best target to treat? *J Hepatol* 44; 253-261.
8. Brunt EM. 2007. Pathology of fatty liver disease. *Mod Pathol* 20 Suppl 1; S40-48.
9. Miele L, et al. 2005. The natural history and risk factors for progression of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 9; 273-277.
10. Matteoni CA, et al. 1999. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116; 1413-1419.
11. Angulo P. 2007. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 25; 883-889.
12. Clark JM. 2006. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 40 Suppl 1; S5-10.
13. Riquelme A, et al. 2009. Non-alcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics. *Liver Int* 29; 82-88.
14. Ong JP, Younossi ZM. 2007. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis* 11; 1-16, vii.
15. Rector RS, et al. 2008. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: an update. *World J Gastroenterol* 14; 185-192.
16. Fan JG, Farrell GC. 2009. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 50; 204-210.
17. Schwimmer JB, et al. 2009. Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 136; 1585-1592.
18. Clark JM, Diehl AM. 2003. Nonalcoholic fatty liver disease: an

Artículo por Invitación

- underrecognized cause of cryptogenic cirrhosis. *Jama* 289; 3000-3004.
19. Caldwell SH, Crespo DM. 2004. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 40; 578-584.
 20. Adams LA, et al. 2005. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 129; 113-121.
 21. Méndez-Sánchez N, et al. 2007. Current concepts in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 27; 423-433.
 22. Utzschneider KM, Kahn SE. 2006. Review: The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 91; 4753-4761.
 23. Perlemuter G, et al. 2007. Nonalcoholic fatty liver disease: from pathogenesis to patient care. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3; 458-469.
 24. Agarwal N, Sharma BC. 2005. Insulin resistance and clinical aspects of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Hepatol Res* 33; 92-96.
 25. Angulo P. 2006. Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation. *Liver Transpl* 12; 523-534.
 26. Anderson N, Borlak J. 2008. Molecular mechanisms and therapeutic targets in steatosis and steatohepatitis. *Pharmacol Rev* 60; 311-357.
 27. Marra F, Bertolani C. 2009. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 50 (3): 957-969
 28. Marra F, et al. 2008. Molecular basis and mechanisms of progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Trends Mol Med* 14; 72-81.
 29. Le KA, Bortolotti M. 2008. Role of dietary carbohydrates and macronutrients in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11; 477-482.
 30. Ouyang X, et al. 2008. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 48; 993-999.
 31. Erickson SK. 2009. Nonalcoholic fatty liver disease. *J Lipid Res* 50 Suppl, S412-416.
 32. Malhi H, Gores GJ. 2008. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 28; 360-369.
 33. Romeo S, et al. 2008. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 40; 1461-1465.
 34. Arrese M. 2009. Burning hepatic fat: therapeutic potential for liver-specific thymimetics in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 49; 348-351.
 35. Méndez-Sánchez N, et al. 2007. Treating nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 27; 1157-1165.
 36. Vuppalanchi R, Chalasani N. 2009. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 49; 306-317.
 37. Fracanzani AL, et al. 2008. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 48; 792-798.
 38. Arrese M, Riquelme A. 2009. The value of serum adipokine measurement in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* (in press).
 39. Leite NC, et al. 2009. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 29; 113-119.
 40. Cerda C, et al. 2007. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol* 47; 412-417.
 41. Adams LA, et al. 2009. NAFLD as a risk factor for the development of diabetes and the metabolic syndrome: an eleven-year follow-up study. *Am J Gastroenterol* 104; 861-867.
 42. Arase Y, et al. 2009. Multivariate analysis of risk factors for the development of type 2 diabetes in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. (in press).
 43. Edens MA, et al. 2009. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular disease risk markers. *Obes Rev* 10; 412-419.
 44. Sookoian S, Pirola CJ. 2008. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J Hepatol* 49; 600-607.
 45. Mummadi RR, et al. 2008. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6; 1396-1402.
 46. Spassiani NA, Kuk JL. 2008. Exercise and the fatty liver. *Appl Physiol Nutr Metab* 33; 802-807.
 47. Belfort R, et al. 2006. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 355; 2297-2307.

Tumores hipofisarios de presentación familiar

Carmen A. Carrasco M.

Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Familial pituitary tumors

Correspondencia a:

Carmen A. Carrasco M.

Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile. Lira 85, 5° piso.
Santiago de Chile

Fono: 2-3543095; Fax: 6385675

E-mail: cantonie@med.puc.cl

Recibido: 06 Agosto de 2009

Aceptado: 18 Agosto de 2009

Introducción

Del total de los adenomas de la hipófisis, un 5% se presenta dentro de un contexto familiar. Los síndromes genéticos que presentan o incluyen a tumores pituitarios son: a) Neoplasia Endocrina Múltiple tipo1 (NEM1, OMIM 131100); b) Complejo de Carney (CC, OMIM 160908) y c) Tumor pituitario familiar aislado o FIPA (“Familial Isolated Pituitary Adenoma”); un exponente que destaca en este tipo de tumores es el que produce acromegalia familiar aislada (OMIM 102200). Por último, otra causa genética asociada a tumor hipofisario, aunque no hereditaria, es el Mc Cune-Albright (OMIM 174800), patología que se incluye en esta revisión.

En general, este grupo de tumores hipofisarios asociados a síndromes genéticos, le generan al médico tratante dos tipos de desafíos. Por una parte, al plantear el diagnóstico de tumor hipofisario, el problema se suscita como y cuando sospechar un eventual carácter familiar de ese adenoma, especialmente cuando es la primera manifestación del síndrome, como ocurre en los FIPA y en algunas ocasiones en la NEM1, cuando el hiperparatiroidismo primario no se ha expresado o diagnosticado. Para solucionar esta dificultad se deben buscar elementos de la historia clínica y características del tumor que permitan plantear la conveniencia del estudio genético. Por otra parte, y en el sentido inverso, ante un paciente con el diagnóstico de un síndrome que predispone a la formación de adenomas hipofisarios, debe realizarse el tamizaje mínimo necesario para descartar o afirmar en forma precoz la presencia del adenoma, mejorando así su pronóstico.

La presente revisión tiene como objeto revisar los mecanismos moleculares envueltos en la aparición de tumo-

res hipofisarios en los diferentes síndromes genéticos, así como sus características clínicas y particularidades, con el fin de facilitar al médico tratante la identificación y manejo de esta patología (Tabla 1).

Neoplasia endocrina múltiple tipo 1

La neoplasia endocrina múltiple tipo 1 es una condición con herencia autosómica dominante que se caracteriza por la aparición de tumores y disfunciones endocrinas a nivel paratiroideo, pancreático y pituitario¹. En el 70% de los casos índices es posible identificar mutaciones germinales heterocigotas inactivantes del gen *MEN*². Este gen fue identificado en 1997 en el cromosoma 11q13 y es considerado como un gen supresor de tumores³. Codifica para la transcripción de una proteína de localización predominantemente nuclear, la menina, la cual interactúa con una serie de proteínas involucradas en la regulación transcripcional, la estabilidad genómica, la división y la proliferación celular. El mecanismo molecular mediante el cual la haploinsuficiencia de menina lleva a la formación de tumores de hipófisis, sería que las mutaciones de *MEN1* impedirían su interacción con otras proteínas, alterando la regulación del ciclo y la proliferación celular⁴.

Se sabe que la menina reprime, mediante la interacción proteína-proteína, la activación transcripcional ejercida por JunD y por otros miembros de la familia NF- κ B. También, inhibe las vías de señalización de TGF- β (“transforming growth factor”) y BMP-2 (“bone morphogenetic proteína-2”) mediante su unión a Smad3 y el complejo Smad1/5^{4,8}. Además, la menina que forma parte del complejo histona-metiltransferasa, participa en la regulación epigenética de la expresión de genes como p27 y p18⁹, que codifican para

Artículo por Invitación

Tabla 1. Síndromes genéticos asociados a adenomas hipofisarios.

Síndrome	Gen	Herencia	Tipo de tumor	Edad de presentación	Agresividad tumoral respecto a adenomas esporádicos	Respuesta a tratamiento
NEM1*	Menina (11q13)	Autosómica dominante. Penetrancia > 90%	Similar a la de tumores esporádicos. Pueden ser múltiples	Similar a esporádicos	Mayor	Menor a dopaminérgicos en prolactinomas
McCune-Albright	GNAS1 (20q13)	No es hereditario	Mixtos GH/PRL en 85%. Existen focos hiperplasia	< 20 años	Menor Tamaño menor; sólo 1/3 tiene tumor visible	Menor a análogos de somatostatina. Dificultades acceso quirúrgico
Complejo de Carney	PKAR1A (17q23-24)	Autosómica dominante. Penetrancia 100%	GH y mixtos GH/PR. Existen focos hiperplasia	38 años	Menor Generalmente subclínicos y sin adenoma visible	NC
FIPA	AIP (11q13.3)	Autosómica dominante. Penetrancia 30%	Preferentemente GH, GH/PRL y PRL	Menor que esporádicos ¿< 30 años?	Más agresivos	NC

*Esta tabla no incluye MENx (*CDKN1B*, 12p13) ya que existen solo dos casos comunicados. No comunicado: NC.

inhibidores de kinasas dependientes de ciclinas, los cuales controlan en forma negativa la progresión del ciclo celular. La participación de estos genes en la tumorigénesis pituitaria está avalada por modelos murinos KO para *CDKN1-B* (el cual codifica para p27), que muestran el desarrollo de hiperplasia multi orgánica y adenomas de hipófisis.

Por otra parte, la interacción con RPA2 y FANCD2 permite postular un rol activo de la menina en el control de la estabilidad genómica, ya que ambas proteínas son necesarias para la reparación, recombinación y replicación del ADN, avalando el rol de la menina en el control del ciclo celular^{10,11}.

Estudios *in vitro* muestran que la depleción de menina en fibroblastos humanos induce su inmortalización¹², mientras que la sobre expresión inhibe la proliferación de diferentes líneas celulares¹³, todo lo cual apoya su rol antiproliferativo y supresor de tumores. La presencia del fenotipo de NEM1, en ausencia de mutaciones de *MEN1* que se denomina MENx o MEN4, sugiere la participación de otros genes en este síndrome. En el año 2002, el análisis genético de un modelo murino análogo de NEM1, pero de carácter autosómico recesivo, permitió identificar una mutación homocigota en el gen *Cdkn1b*, el cual codifica para el inhibidor de la ciclina dependiente de kinasa p27¹⁴. Más tarde, el 2006, se describe por primera vez la mutación de *CDKN1B* en un paciente con acromegalia e hiperparatiroidismo primario, sin mutación en el gen *MEN1*¹⁵, seguido de un segundo caso al año siguiente¹⁶. A pesar del entusiasmo inicial, la presencia de mutaciones en los genes de inhibidores dependientes de ciclinas en pacientes con MENx sigue

siendo excepcional (< 1%)¹⁷.

En relación a la participación de la menina en la patogénesis de los adenomas esporádicos, sólo el 1% de estos presenta mutaciones inactivantes^{18,19}.

¿Cuáles son las características diferenciales de estos tumores respecto a aquellos conocidos como formas esporádicas?

Se estima que entre el 40 y 50% de los pacientes con NEM1 presentarán en su evolución un adenoma hipofisario^{1,20}. A la inversa, en el 17% de los casos el adenoma de hipófisis es la primera manifestación del NEM1²⁰.

Si comparamos estos tumores a los esporádicos, tanto la edad de presentación como las características funcionales son similares, siendo más frecuente (85%) el prolactinoma. El modelo tumorigénico conocido como "two-hits" consiste en que a la mutación germinal de un gen supresor de tumores se agrega la pérdida del alelo normal a nivel somático. Este modelo se asocia a tumores que son más precoces y multicéntricos, aunque con igual pronóstico que los esporádicos, como sucede con los adenomas paratiroides en el NEM1. Los tumores de hipófisis parecen ser la excepción, ya que los estudios coinciden en que la edad de presentación es similar a los esporádicos, que sólo en casos excepcionales son multicéntricos²¹, y en un estudio comparativo se señala que el pronóstico sería peor. Este estudio comparó 136 tumores pituitarios asociados a NEM1 con un grupo control pareado por sexo, edad al momento del diagnóstico y años de seguimiento²⁰. Mostró que los tumores hipofisarios asociados a NEM1 eran más invasores, con

Artículo por Invitación

mayor frecuencia de macro adenomas y, en el caso de los tumores secretores, con mayor resistencia al tratamiento.

Frente a un adenoma aparentemente esporádico, la anamnesis debe indagar en forma dirigida sobre antecedentes de nefrolitiasis y tumores neuroendocrinos. La indicación de medir calcemia frente a todo tumor de hipófisis, con el objeto de diagnosticar un eventual hiperparatiroidismo primario que podría pasar desapercibido no ha sido evaluada en su relación costo beneficio, aunque a mi juicio parece atractivo y razonable. Sin embargo, dado el aumento con la edad de la prevalencia del hiperparatiroidismo esporádico, el rendimiento del test genético frente a los pacientes con adenoma de hipófisis e hiperparatiroidismo primario dependerá de la edad del paciente, siendo menor a mayor edad.

En el caso de existir antecedentes familiares de tumores hipofisarios, paratiroides o neuroendocrinos pancreáticos, la recomendación es secuenciar *MEN1* en búsqueda de posibles mutaciones.

Por otra parte, todo paciente portador de mutación en el gen *MEN1* debe, a partir de los 5 años de edad, quedar programado para medir anualmente PRL, IGF-1 y cada tres años realizar resonancia magnética sellar²². El diagnóstico precoz podría mejorar el pronóstico²³, pero en la actualidad tanto el tratamiento como el seguimiento de los pacientes no difieren del indicado en los tumores esporádicos. El control de búsqueda debe mantenerse de por vida ya que los adenomas de hipófisis asociados a *NEM1* pueden presentarse incluso sobre los 80 años de edad^{1,20}.

Síndrome de McCune-Albright

El síndrome de McCune-Albright (MAS) es una enfermedad genética no hereditaria que se caracteriza por la presencia de displasia ósea fibrosa poliostótica, manchas cutáneas de color café con leche, alteraciones endocrinas como pubertad precoz, tirotoxicosis y tumores somatotropos. Su patogenia radica en la presencia de mosaicismos para mutaciones heterocigotas activantes del gen *GNAS1*, u oncogen *gsp*, el cual codifica para la subunidad estimulante alfa de la proteína G (cromosoma 20q13)²⁴. Dicha mutación le confiere una actividad constitutiva independiente del complejo hormono-receptor con aumento de la señal mediada por el AMPc^{24,25}. Las mutaciones descritas afectan el codón 201 del exón 8 de *GNAS* e implican la sustitución de arginina por histidina, cisteína, leucina o serina. La tasa de identificación de mutaciones en ADN periférico varía entre 36% y 71%; esta variabilidad se explica por la heterogeneidad clínica de los pacientes estudiados y las diferentes técnicas utilizadas para detectar la mutación²⁶⁻²⁸. Dado que tanto en el McCune-Albright como en el complejo de Carney, la vía de la PKA se mantiene persistentemente activada, se postula que en el caso de los somatotropos y somatolactotropos, la vía del AMPc ejercería una señal mitogénica con tendencia a la hiperplasia y a la formación de adenomas^{29,30}.

En relación a la participación de *GNAS1* en la patogenia

de los adenomas esporádicos, el 40% de las acromegalias esporádicas presenta mutaciones somáticas de *gsp*³¹, siendo ellas excepcionales en otros tipos de adenomas.

¿Cuáles son las características diferenciales de estos tumores respecto a aquellos conocidos como formas esporádicas?

El 20% de los pacientes con McCune Albright presentan hipersecreción de GH en algún momento de su evolución³². El diagnóstico ocurre generalmente antes de los 20 años³³ y las manifestaciones clínicas pueden pasar desapercibidas debido a las dismorfias craneofaciales secundarias a la displasia fibrosa poliostótica craneofacial y al cierre prematuro de los cartílagos de crecimiento inducido por la pubertad precoz que permite mantener una talla dentro del rango normal³⁴.

En comparación a la acromegalia esporádica, la edad de diagnóstico es más temprana, con un promedio de 21 años (dispersión 4-40 años), y en más del 80% de los casos la secreción de GH se acompaña de la de prolactina³⁵, lo cual ocurre sólo en el 30-40% de los adenomas esporádicos³⁶. Una serie que buscaba caracterizar la acromegalia ligada al McCune-Albright encontró que sólo un tercio de los pacientes con secreción autónoma de GH presentaba tumor visible y que estos generalmente eran menores de 2,5 cm de diámetro³². Esto es concordante con los hallazgos histológicos que muestran que, al igual que en la acromegalia del Complejo de Carney, existen focos de hiperplasia mamomatotrópica y no sólo adenoma³⁷.

Las series de pacientes y los casos clínicos publicados parecen indicar que la evolución de la hipersecreción de GH es de lenta progresión, aunque no se dispone de seguimientos a largo plazo^{38,39}. El exceso de hormona de crecimiento puede agravar el compromiso óseo; al respecto existe una comunicación que indica que 40% de los pacientes con displasia craneofacial y gigantismo/acromegalia presentan sordera o defectos visuales versus sólo un 4% en los individuos sin exceso de GH³².

En relación al tratamiento, si bien los tumores son de menor tamaño que los esporádicos, la cirugía se ve dificultada por la displasia ósea de la base del cráneo que muchas veces dificulta el abordaje quirúrgico, tanto por la vía transesfenoidal como transcraneana^{34,40}. No contamos con estudios que evalúen específicamente los resultados quirúrgicos en estos pacientes, aunque una revisión reciente dice que la curación bioquímica es excepcional⁴¹. En relación al tratamiento médico, se describe una respuesta variable a los análogos de la somatostatina, pero una vez más contamos sólo con casos clínicos o series de número limitado⁴⁰. El pegvisomant ha demostrado ser eficaz en pacientes resistentes a los análogos de somatostatina, pero no existen seguimientos a largo plazo que avalen su seguridad respecto al crecimiento del tumor o la evolución de la displasia ósea sometida a grandes concentraciones de GH. Finalmente, la radioterapia se reserva como alternativa de excepción dado el riesgo potencial de degeneración sarcomatosa⁴².

Artículo por Invitación

Dado que la acromegalia no es, en general, la primera manifestación del síndrome, el diagnóstico se plantea durante el seguimiento de pacientes afectados por el McCune-Albright. Dado que el exceso de GH puede pasar clínicamente desapercibido por la dismorfia craneofacial, los pacientes deben periódicamente ser medidos en sus IGF-1 y prolactina para detectar el compromiso mamosomatotrópico. En el caso de sospechar el diagnóstico, deberá realizarse el test de supresión de glucosa para GH y la resonancia magnética selar³⁴.

Complejo de Carney

El complejo de Carney (CC) es una condición de presentación excepcional, que se caracteriza clínicamente por la presencia de mixomas cutáneos y cardíacos, lentiginosis y lesiones dérmicas, adenomas hipofisarios, hiperplasia micronodular pigmentada a nivel suprarrenal con Cushing ACTH independiente, tumores testiculares y ováricos y schwannomas melanocíticos entre otros³⁰. En el 60% de los casos se pueden identificar mutaciones inactivantes del gen *PRKARIA*, el cual codifica para la sub-unidad reguladora 1a (R1a) de la proteína quinasa A⁴³. Al igual que la menina, la *PRKARIA* actúa como un gen supresor de tumores en los tejidos afectados, con pérdida de heterocigocidad de la región 17q22-24 a nivel del tejido tumoral⁴⁴. La pérdida de la función de R1a se asocia a la activación permanente de la vía del AMPc, lo cual induce una señal proliferativa a nivel de múltiples órganos, especialmente endocrinos.

Los esfuerzos para aclarar los mecanismos fisiopatológicos que expliquen la proliferación somatotrópica frente mutaciones inactivantes de *PKARIA* se enfrentan a la dificultad de crear modelos animales que reproduzcan el fenotipo. Los ratones KO para R1a si bien desarrollan algunos de los componentes propios del CC, no presentan tumores hipofisarios. Solo recientemente, un equipo logró desarrollar un modelo de ratón “kock out” (KO) específico a nivel pituitario que desarrolló adenomas pituitarios y alteraciones del eje de GH⁴⁵, lo cual reafirma el rol patogénico de las mutaciones de *PKARIA* en el CC. En cuanto al mecanismo, los estudios de expresión muestran que tanto la ausencia como las alteraciones en la función de la R1a se acompañan de aumento de la actividad PKA a nivel de las células afectadas⁴⁶. Si bien la mayoría de las mutaciones que afectan a *PRKARIA* tiene como consecuencia la generación de un “stop” codón prematuro y ausencia de proteína, existe un pequeño grupo que logra escapar al deterioro de RNA y genera proteínas truncas. Estudios *in vitro* utilizando construcciones con estas mutaciones muestran que la proteína sufre cambios de su conformación que impiden la unión entre la sub-unidad R1a y las sub unidades catalíticas, con aumento de la actividad PKA como resultante⁴⁷.

En relación al rol de *PKARIA* en los adenomas esporádicos, este es limitado ya que no se han descrito hasta la fecha mutaciones somáticas de R1a^{48,49}.

¿Cuáles son las características diferenciales de estos tumores respecto a aquellos conocidos como formas esporádicas?

Los adenomas hipofisarios surgidos en el contexto de un CC son exclusivamente de estirpe somatotrópica o mamosomatotrópica, con un promedio en su edad de presentación de 35,8 años³⁷. La progresión del tumor es lenta y sólo excepcionalmente son de conducta agresiva. Si bien cerca del 79% de los pacientes con CC presentan alteraciones bioquímicas con aumento de IGF-1 y prolactina, sólo una minoría de ellos desarrolla el cuadro clínico de acromegalia y un adenoma hipofisario visible a la RM^{29,50}. Por otra parte, a diferencia de los adenomas esporádicos en los cuales el origen es monoclonal, en este caso se han identificado focos múltiples de hiperplasia mamosomatotrópica³⁷. Esto explicaría la alta prevalencia de alteraciones bioquímicas en los pacientes, pero no aclara el porqué de la benignidad de la evolución tumoral.

La edad promedio al momento del diagnóstico del Complejo de Carney es 20 años; la mayoría de los pacientes presenta durante la infancia las manifestaciones cutáneas, mixomas cardíacos e hiperplasia suprarrenal nodular primaria pigmentada (PPNAD, “primary pigmented nodular adrenal disease”)⁵⁰. Por lo tanto, es excepcional que una acromegalia aparentemente esporádica corresponda a un CC. Aún así, una adecuada anamnesis personal y familiar podría permitir diagnosticar este síndrome. Los mixomas cardíacos familiares, la lentiginosis y el PPNAD son altamente sugerentes y la concomitancia con un schwannoma melanocítico es prácticamente patognomónica.

Ahora bien, si nos enfrentamos a un paciente con el diagnóstico de CC, se recomienda realizar un seguimiento anual con IGF-1 y prolactina⁵⁰.

El tratamiento de estos tumores es similar al de los somatotropos esporádicos, con resolución quirúrgica en el caso de tumores identificables en la RM y agonistas de la somatostatina en el caso de acromegalia clínica sin tumor visible. No se han comunicado estudios que comparen la sensibilidad de estos tumores al tratamiento médico respecto de aquellos que producen acromegalia esporádica.

Adenomas pituitarios familiares aislados

El término FIPA (Familial isolated pituitary adenomas) se refiere a la condición clínica en la cual una familia presenta a lo menos dos miembros afectados por tumores pituitarios, con estudio genético negativo para *MEN1* y *PRKARIA*. Este tipo de adenomas puede llegar a representar el 1% del universo de adenomas hipofisarios de un centro de referencia; se clasifican en homogéneos, cuando todos los afectados tienen el mismo tipo de tumor (por ej. acromegalia) y heterogéneos, cuando existen distintos tipos de ellos⁵¹. El mayor estudio descriptivo de FIPA fue publicado por el equipo de Beckers en el 2006, mediante la recolec-

Artículo por Invitación

ción de datos procedentes de Bélgica, Italia, Francia y Países bajos, que incluyó a más de 90 familias⁵². El 75% de los afectados presentaba acromegalia y prolactinomas, con predominio de pacientes mujeres, lo cual podría explicar la alta prevalencia de prolactinomas. En comparación con los controles, los pacientes FIPA no presentaban diferencias en relación a tamaño o agresividad, pero eran 4 años más jóvenes al momento del diagnóstico. El 74,6% de los afectados eran familiares de primer grado, lo cual sugiere una herencia autosómica dominante.

El análisis del subgrupo con acromegalia familiar aislada, mostró, que la edad de presentación era 10 años menor que la de los controles y que los adenomas presentaban un mayor tamaño y agresividad.

Durante el mismo año en que este estudio clínico descriptivo fue publicado, el equipo de Vierimaa describió el análisis genético de dos familias con somatotropinomas, prolactinomas y tumores mixtos para GH y prolactina⁵³. Mediante análisis de asociación (linkage), este grupo logró relacionar la región 11q12-11q13 con la presencia de adenomas, lo que finalmente llevó a la identificación del gen *AIP* (aryl hydrocarbon receptor interacting protein) como el principal candidato para la búsqueda de mutaciones. El estudio confirmó en los pacientes afectados la presencia de la mutación inactivante Q14X del gen *AIP* y su ausencia en 209 controles. La extensión del estudio a 73 familias FIPA mostró que el 15% presentaba mutaciones de *AIP*, y que este porcentaje se elevaba a 50% en las familias con acromegalia familiar aislada⁵⁴.

El gen *AIP* se encuentra ubicado en la región 11q13, y codifica para una proteína de 330 amino ácidos que forma complejos con AHR (aryl hydrocarbon receptor) y con HSP90 (heat shock protein 90kDa)⁵⁵. Las mutaciones des-

critas conducen en su mayoría a la generación de un “stop” codón prematuro y a la pérdida de la región carboxiterminal de la proteína, necesaria para su unión tanto a AHR como a HSP90^{56,57}. Por lo tanto, es esperable que aquellas proteínas trunca generadas por el alelo mutado hayan perdido su capacidad de unión a AHR, factor de transcripción que participa en la respuesta a la hipoxemia, diferenciación celular y regulación del ciclo celular⁵⁸. AHR tiene ligandos exógenos como la dioxina⁵⁹ y puede ser activado por la vía de la PKA. Esto permite su translocación al núcleo y la estimulación de la expresión de genes dependientes de AHR, diferentes de aquellos activados post unión a la dioxina⁶⁰.

AIP es capaz de unirse y atenuar la función de PDE4A5, fosfodiesterasa hipofisiaria a cargo de inactivar la vía de la PKA mediante la hidrólisis del AMPc⁶¹. Este nexo entre *AIP* y la vía de la PKA es atractivo y se sabe que mutaciones de otra fosfodiesterasa, PDE114A, se asocian a formas esporádicas de hiperplasia micronodular pigmentada en las cuales el AMPc está elevado. Esto conecta con el conocimiento sobre el nexo entre vía del AMPc y la acromegalia del McCune-Albright y CC (Figura 1).

El hecho de que exista pérdida de heterocigocidad del alelo mutado en el tejido tumoral permite postular un rol de gen supresor de tumores⁵³. Estudios in vitro apoyan el rol anti proliferativo de *AIP* ya que células GH3 (línea celular murina somatotrópica) transfectadas con vectores portadores de *AIP* mutado presentan una proliferación mayor a la de las células transfectadas con el gen “wild type”⁶². Estudios de inmunohistoquímica efectuados en adenomas de pacientes con mutaciones de *AIP* muestran, a su vez, una sensibilidad de 75% y una especificidad de 95% en la identificación de pacientes con mutaciones germinales, aunque

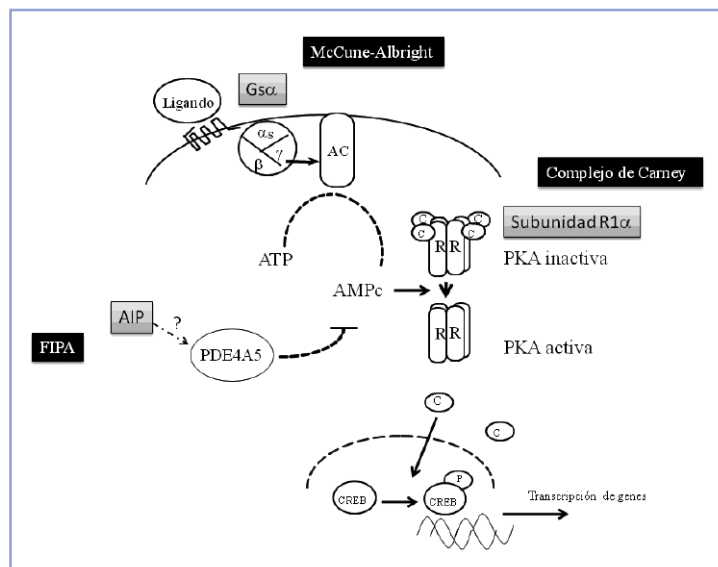


Figura 1. Vía del AMPc y tumorigénesis hipofisiaria: Tras la unión de la hormona a su receptor se produce la activación de la proteína G, que libera la subunidad Gαs la cual activa la adenilato ciclasa (AC). Como resultado se induce un aumento del AMPc, el cual activará la PKA, permitiendo que las subunidades reguladoras (R) liberen las subunidades catalíticas (C), las cuales irán a fosforilar CREB. Este compuesto se unirá al ADN en regiones promotoras de genes diana, como la GH. PDE4A5 está a cargo de inactivar el AMPc, extinguiendo la señal. La presencia de *gsp* impide la inactivación de Gαs y la mutación de R1a impide su unión a las subunidades catalíticas que se mantienen activas. La consecuencia es un aumento del AMPc y de la señal mitogénica.

Artículo por Invitación

hasta ahora se trata de sólo un estudio con un número limitado de casos⁶³.

El rol de *AIP* en los adenomas esporádicos fue investigado en forma entusiasta tras el descubrimiento de su implicancia en los FIPA, pero se estima que sólo 3,2% de los adenomas esporádicos presentan mutaciones en *AIP*, siendo ellos pacientes jóvenes y principalmente acromegálicos⁶²⁻⁶⁵.

¿Cuáles son las características diferenciales de estos tumores respecto a aquellos conocidos como formas esporádicas?

Los pacientes con mutaciones *AIP* son más jóvenes que los pacientes portadores de adenomas esporádicos (aproximadamente 25 versus 38 años)⁶², tienen más gigantismo y tumores de mayor tamaño⁵⁴. Actualmente, se postula que todo paciente con el antecedente de adenoma hipofisario familiar que no se presente en el seno de una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 ni CC debería ser sometido a la búsqueda de mutaciones de *AIP*. Es importante destacar que la penetrancia de la enfermedad es baja (30%), lo cual hace difícil el diagnóstico del carácter familiar del adenoma mediante la anamnesis⁵³, lo que ha llevado a algunos grupos a postular la búsqueda de mutaciones de *AIP* en todo acromegálico menor de 30 años, aun en ausencia de antecedentes familiares⁶⁴.

No contamos con estudios que comparen el pronóstico de los pacientes con mutaciones en *AIP* con el de los esporádicos ni tampoco la sensibilidad al tratamiento médico entre ambos grupos.

Conclusiones

Sólo 5% de los tumores hipofisarios se presenta bajo una forma familiar, los costos de los test genéticos son altos y no están disponibles en Chile; por lo tanto, debemos seleccionar los pacientes que ameriten un estudio genético. La anamnesis personal y familiar es una herramienta indispensable. Aquellos pacientes que cumplan criterios de NEM1 podrán elegir si desean ser sometidos al test, una vez recibido consejo genético. En caso de tumores pituitarios familiares aislados, en especial la acromegalia familiar aislada, se puede ofrecer el test en búsqueda de mutaciones de *AIP*.

Por otra parte, los estudios realizados en los adenomas hipofisarios familiares han permitido aumentar nuestros conocimientos sobre los mecanismos moleculares que pueden llevar a la formación de adenomas pituitarios. La vía del AMPc juega un rol fundamental en a lo menos el Mc Cune-Albright y CC, y queda por determinar el mecanismo patogénico en el caso de la NEM1 y mutación de *AIP*. Esperamos que el avance en el conocimiento de estos síndromes de escasa prevalencia permita a su vez avanzar en el esclarecimiento de la patogenia de los adenomas esporádicos con el fin de optimizar el manejo y pronóstico de los pacientes.

Referencias

1. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. 1998. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 129: 484-494.
2. Ozawa A, Agarwal SK, Mateo CM, Burns AL, Rice TS, Kennedy PA, et al. 2007. The parathyroid/pituitary variant of multiple endocrine neoplasia type 1 usually has causes other than p27Kip1 mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1948-1951.
3. Guru SC, Agarwal SK, Manickam P, Olufemi SE, Crabtree JS, Weisemann JM, et al. 1997. A transcript map for the 2.8-Mb region containing the multiple endocrine neoplasia type 1 locus. *Genome Res* 7: 725-735.
4. Agarwal SK, Kennedy PA, Scacheri PC, Novotny EA, Hickman AB, Cerrato A, et al. 2005. Menin molecular interactions: insights into normal functions and tumorigenesis. *Horm Metab Res* 37: 369-374.
5. Pfarr CM, Mechta F, Spyrou G, Lallemand D, Carillo S, Yaniv M. 1994. Mouse JunD negatively regulates fibroblast growth and antagonizes transformation by ras. *Cell* 76: 747-760.
6. Heppner C, Bilimoria KY, Agarwal SK, Kester M, Whitty LJ, Guru SC, et al. 2001. The tumor suppressor protein menin interacts with NF-kappaB proteins and inhibits NF-kappaB-mediated transactivation. *Oncogene* 20: 4917-4925.
7. Kaji H, Canaff L, Lebrun JJ, Goltzman D, Hendy GN. 2001. Inactivation of menin, a Smad3-interacting protein, blocks transforming growth factor type beta signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 3837-3842.
8. Sowa H, Kaji H, Hendy GN, Canaff L, Komori T, Sugimoto T, et al. 2004. Menin is required for bone morphogenetic protein 2- and transforming growth factor beta-regulated osteoblastic differentiation through interaction with Smads and Runx2. *J Biol Chem* 279: 40267-40275.
9. Bai F, Pei XH, Nishikawa T, Smith MD, Xiong Y. 2007. p18Ink4c, but not p27Kip1, collaborates with Men1 to suppress neuroendocrine organ tumors. *Mol Cell Biol* 27: 1495-1504.
10. Sukhodolets KE, Hickman AB, Agarwal SK, Sukhodolets MV, Obungu VH, Novotny EA, et al. 2003. The 32-kilodalton subunit of replication protein A interacts with menin, the product of the MEN1 tumor suppressor gene. *Mol Cell Biol* 23: 493-509.
11. Jin S, Mao H, Schnepf RW, Sykes SM, Silva AC, D'Andrea AD et al. 2003. Menin associates with FANCD2, a protein involved in repair of DNA damage. *Cancer Res* 63: 4204-4210.
12. Lin SY, Elledge SJ. 2003. Multiple tumor suppressor pathways negatively regulate telomerase. *Cell* 113: 881-889.
13. Kim YS, Burns AL, Goldsmith PK, Heppner C, Park SY, Chandrasekharappa SC, et al. 1999. Stable overexpression of MEN1 suppresses tumorigenicity of RAS. *Oncogene* 18: 5936-5942.
14. Fritz A, Walch A, Piotrowska K, Rosemann M, Schaffer E, Weber K, et al. 2002. Recessive transmission of a multiple endocrine neoplasia syndrome in the rat. *Cancer Res* 62: 3048-3051.
15. Pellegata NS, Quintanilla-Martínez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Hofler H, et al. 2006. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans.

Artículo por Invitación

- Proc Natl Acad Sci U S A 103: 15558-15563.
16. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, van der Luijt RB, Aalfs CM, Sane T, Vierimaa O, et al. 2007. Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3321-3325.
 17. Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. 2009. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1826-1834.
 18. Levy A, Lightman S. 2003. Molecular defects in the pathogenesis of pituitary tumours. *Front Neuroendocrinol* 24: 94-127.
 19. Karhu A, Aaltonen LA. 2007. Susceptibility to pituitary neoplasia related to MEN-1, CDKN1B and AIP mutations: an update. *Hum Mol Genet* 16 Spec No 1: R73-79.
 20. Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. 2002. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 457-465.
 21. Ratliff JK, Oldfield EH. 2000. Multiple pituitary adenomas in Cushing's disease. *J Neurosurg* 93: 753-761.
 22. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. 2001. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 5658-5671.
 23. Marx SJ, Nieman LK. 2002. Aggressive pituitary tumors in MEN1: do they refute the two-hit model of tumorigenesis? *J Clin Endocrinol Metab* 87: 453-456.
 24. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. 1991. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 325: 1688-1695.
 25. Lania A, Persani L, Ballare E, Mantovani S, Losa M, Spada A. 1998. Constitutively active Gs alpha is associated with an increased phosphodiesterase activity in human growth hormone-secreting adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 1624-1628.
 26. Lumbroso S, Paris F, Sultan C. 2004. Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome—a European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2107-2113.
 27. de Sanctis C, Lala R, Matarazzo P, Balsamo A, Bergamaschi R, Cappa M, et al. 1999. McCune-Albright syndrome: a longitudinal clinical study of 32 patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12: 817-826.
 28. Román R, Johnson MC, Codner E, Cattani A, Garcia H, Mericq V, et al. 2001. [Clinical and molecular study of Chilean patients with McCune-Albright syndrome]. *Rev Méd Chile* 129: 1365-1372.
 29. Horvath A, Stratakis CA. 2008. Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune-Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors. *Rev Endocr Metab Disord* 9: 1-11.
 30. Boikos SA, Stratakis CA. 2007. Molecular genetics of the cAMP-dependent protein kinase pathway and of sporadic pituitary tumorigenesis. *Hum Mol Genet* 16 Spec No 1: R80-87.
 31. Vallar L, Spada A, Giannattasio G. 1987. Altered Gs and adenylate cyclase activity in human GH-secreting pituitary adenomas. *Nature* 330: 566-568.
 32. Akintoye SO, Chebli C, Booher S, Feuillan P, Kushner H, Leroith D, et al. 2002. Characterization of gsp-mediated growth hormone excess in the context of McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 5104-5112.
 33. Chanson P, Dib A, Visot A, Derome PJ. 1994. McCune-Albright syndrome and acromegaly: clinical studies and responses to treatment in five cases. *Eur J Endocrinol* 131: 229-234.
 34. Christoforidis A, Maniadaki I, Stanhope R. 2006. McCune-Albright syndrome: growth hormone and prolactin hypersecretion. *J Pediatr Endocrinol Metab* 19 Suppl 2: 623-625.
 35. Cuttler L, Jackson JA, Saeed uz-Zafar M, Levitsky LL, Mellinger RC, Frohman LA. 1989. Hypersecretion of growth hormone and prolactin in McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 1148-1154.
 36. de Pablo F, Eastman RC, Roth J, Gorden P. 1981. Plasma prolactin in acromegaly before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 53: 344-352.
 37. Boikos SA, Stratakis CA. 2006. Pituitary pathology in patients with Carney Complex: growth-hormone producing hyperplasia or tumors and their association with other abnormalities. *Pituitary* 9: 203-209.
 38. Lala R, Matarazzo P, Andreo M, Defilippi C, de Sanctis C. 2002. Impact of endocrine hyperfunction and phosphate wasting on bone in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15 Suppl 3: 913-920.
 39. Premawardhana LD, Vora JP, Mills R, Scanlon MF. 1992. Acromegaly and its treatment in the McCune-Albright syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36: 605-608.
 40. Galland F, Kamenicky P, Affres H, Reznik Y, Pontvert D, Le Bouc Y, et al. 2006. McCune-Albright syndrome and acromegaly: effects of hypothalamopituitary radiotherapy and/or pegvisomant in somatostatin analog-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4957-4961.
 41. Dou W, Lin N, Ma W, Yang Y, Zhu H, Sun J, et al. 2008. Transsphenoidal surgery in a patient with acromegaly and McCune-Albright syndrome: application of neuronavigation. *J Neurosurg* 108: 164-169.
 42. Mortensen A, Bojsen-Moller M, Rasmussen P. 1989. Fibrous dysplasia of the skull with acromegaly and sarcomatous transformation. Two cases with a review of the literature. *J Neurooncol* 7: 25-29.
 43. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. 2000. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet* 26: 89-92.
 44. Bossis I, Voutetakis A, Matyakhina L, Pack S, Abu-Asab M, Bourdeau I, et al. 2004. A pleiomorphic GH pituitary adenoma from a Carney complex patient displays universal allelic loss at the protein kinase A regulatory subunit 1A (PRKARIA) locus. *J Med Genet* 41: 596-600.
 45. Yin Z, Williams-Simons L, Parlow AF, Asa S, Kirschner LS. 2008. Pituitary-specific knockout of the Carney complex gene Prkar1a leads to pituitary tumorigenesis. *Mol Endocrinol* 22: 380-387.
 46. Robinson-White A, Meoli E, Stergiopoulos S, Horvath A, Boikos S, Bossis I, et al. 2006. PRKARIA Mutations and protein kinase A interactions with other signaling pathways in the adrenal cortex. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2380-2388.

Artículo por Invitación

47. Greene EL, Horvath AD, Nesterova M, Giatzakis C, Bossis I, Stratakis CA. 2008. *In vitro* functional studies of naturally occurring pathogenic PRKAR1A mutations that are not subject to nonsense mRNA decay. *Hum Mutat* 29: 633-639.
48. Sandrini F, Kirschner LS, Bei T, Farmakidis C, Yasufuku-Takano J, Takano K, et al. 2002. PRKAR1A, one of the Carney complex genes, and its locus (17q22-24) are rarely altered in pituitary tumours outside the Carney complex. *J Med Genet* 39: 78.
49. Kaltsas GA, Kola B, Borboli N, Morris DG, Gueorguiev M, Swords FM, et al. 2002. Sequence analysis of the PRKAR1A gene in sporadic somatotroph and other pituitary tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 57: 443-448.
50. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. 2001. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 4041-4046.
51. Beckers A, Daly AF. 2007. The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 157: 371-382.
52. Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, Valdés-Socin H, Rohmer V, Tamburrano G, et al. 2006. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3316-3323.
53. Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, et al. 2006. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 312: 1228-1230.
54. Daly AF, Vanbellinthen JF, Khoo SK, Jaffrain-Rea ML, Naves LA, Guitelman MA, et al. 2007. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1891-1896.
55. Bell DR, Poland A. 2000. Binding of aryl hydrocarbon receptor (AhR) to AhR-interacting protein. The role of hsp90. *J Biol Chem* 275: 36407-36414.
56. Carlson DB, Perdew GH. 2002. A dynamic role for the Ah receptor in cell signaling? Insights from a diverse group of Ah receptor interacting proteins. *J Biochem Mol Toxicol* 16: 317-325.
57. Carver LA, Bradfield CA. 1997. Ligand-dependent interaction of the aryl hydrocarbon receptor with a novel immunophilin homolog in vivo. *J Biol Chem* 272: 11452-11456.
58. Gu YZ, Hogenesch JB, Bradfield CA. 2000. The PAS superfamily: sensors of environmental and developmental signals. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 40: 519-561.
59. Ema M, Ohe N, Suzuki M, Mimura J, Sogawa K, Ikawa S, et al. 1994. Dioxin binding activities of polymorphic forms of mouse and human arylhydrocarbon receptors. *J Biol Chem* 269: 27337-27343.
60. Oesch-Bartlomowicz B, Huelster A, Wiss O, Antoniou-Lipfert P, Dietrich C, Arand M, et al. 2005. Aryl hydrocarbon receptor activation by cAMP vs. dioxin: divergent signaling pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 9218-9223.
61. Bolger GB, Peden AH, Steele MR, MacKenzie C, McEwan DG, Wallace DA, et al. 2003. Attenuation of the activity of the cAMP-specific phosphodiesterase PDE4A5 by interaction with the immunophilin XAP2. *J Biol Chem* 278: 33351-33363.
62. Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J, Quinton R, Lolli F, Hassan S, et al. 2008. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2390-2401.
63. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, Tuppurainen K, Makinen MJ, Vierimaa O, et al. 2007. Molecular diagnosis of pituitary adenoma predisposition caused by aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 4101-4105.
64. Cazabat L, Libe R, Perlemoine K, Rene-Corail F, Burnichon N, Giménez-Roqueplo AP, et al. 2007. Germline inactivating mutations of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in a large cohort of sporadic acromegaly: mutations are found in a subset of young patients with macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 157: 1-8.
65. Barlier A, Vanbellinthen JF, Daly AF, Silvy M, Jaffrain-Rea ML, Trouillas J, et al. 2007. Mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene are not highly prevalent among subjects with sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1952-1955.

Competencia espiritual y salud

Dr. José Carlos Bermejo

Religioso Camilo. Director del Centro de Humanización de la Salud. Tres Cantos, Madrid España.

Spiritual competence and health

Sucede, a veces, que se entiende por competencia profesional únicamente la competencia técnica, y ésta se percibe como opuesta a los rasgos más humanos de las profesiones de la salud. No es más que un empobrecimiento en la reflexión y una oposición entre técnica y humanidad, tan vieja como el mito de Prometeo. En realidad, creo que sólo podemos hablar de competencia profesional si un conjunto de habilidades que se dominan con arte están presentes en un agente de salud. Y entre éstas, también la competencia espiritual.

Dimensión espiritual

En los últimos años, junto con un empobrecimiento colectivo de la sensibilidad ante la dimensión espiritual, asistimos también a un enriquecimiento selectivo de atención a la misma. En efecto, algunas sociedades científicas, como por ejemplo la de Cuidados Paliativos, se interesan por la dimensión espiritual y ésta, en principio, vista desde una perspectiva aconfesional.

La literatura empieza a arrojar reflexiones sobre la espiritualidad laica. También la OMS se preocupa del asunto, definiendo la dimensión espiritual como “aquellos aspectos de la vida humana que tienen que ver con experiencias que trascienden los fenómenos sensoriales. No es lo mismo que religioso, aunque para muchos la dimensión espiritual incluye un componente religioso; se percibe vinculado con el significado y el propósito y, al final de la vida, con la necesidad de perdón, reconciliación o afirmación de los valores”.

En medio de esta creciente sensibilidad, quizás hoy ante la pregunta “¿cree usted en el espíritu?”, en lugar de dar la respuesta: “claro que no, soy científico”, debemos dar cada vez más esta otra: “claro que sí, soy científico”.

Wilber, en su obra “El ojo del espíritu” (1998), para responder a la pregunta: “¿se puede observar el espíritu?”, añade la pregunta: “¿se puede observar con sofisticados instrumentos mi manera de amar, mi sentido de la justicia, de la honradez, la compasión y el perdón?”. Y distingue entre tres tipos de ojos: el ojo biológico (los sentidos y sus extensiones) que pueden revelar lo que se percibe a través

de ellos; el ojo de la mente y sus comprensiones a través de disciplinas que ha desarrollado como las matemáticas, la física..., que puede revelarnos otro campo importante del conocimiento, y el ojo del espíritu: el único capaz de revelarnos la naturaleza profunda del ser.

En realidad, cuanto tiene que ver con la dimensión trascendente del ser humano, con el mundo de los valores, con la pregunta por el sentido y con la dimensión de misterio (que supera al problema, en palabras de Gabriel Marcel), está en el corazón de la dimensión espiritual. No resulta fácil, en todo caso hoy, y menos en el contexto español, reflexionar sobre el corazón de la condición humana sin reacciones de todos los colores, no siempre favorecedoras de un discurso ordenado y racional en torno al tema.

Inteligencia espiritual

En el ámbito educativo, la reflexión sobre la competencia espiritual quizás ha avanzado más en el contexto de la reflexión sobre las competencias básicas educativas. En este contexto se explora también el término inteligencia espiritual, reclamando a Víctor Frankl, que percibe el espíritu como un eje que atraviesa el consciente, preconsciente e inconsciente y que considera al hombre no como un manojito de instintos, sino como un ser existencial, dinámico y capaz de trascenderse a sí mismo.

Asimismo, Howard Gardner habló de una inteligencia existencial o trascendente, definiéndola como “la capacidad para situarse a sí mismo con respecto al cosmos, la capacidad de situarse a sí mismo con respecto a tales rasgos existenciales de la condición humana como el significado de la vida, el significado de la muerte y el destino final del mundo físico y psicológico en profundas experiencias como el amor a otra persona o la inmersión en un trabajo de arte”.

Otros autores, como el psicólogo Emmons, han centrado el concepto de la inteligencia espiritual que abarca la capacidad de trascendencia del hombre, el sentido de lo sagrado o los comportamientos virtuosos que son exclusivos del hombre.

También teólogos como el cardenal Newman, Rahner, Martín Velasco, han subrayado la necesidad de que en el te-

Ética, Humanismo y Sociedad

El cristianismo se ha de dar un salto. Newman reflexionaba sobre la necesidad de un trabajo educativo para la competencia espiritual; Rahner dirá que “el cristiano del futuro será místico o no será cristiano”; Martín Velasco desarrolla la necesidad de personalizar, *de hacer propia* la experiencia espiritual y, por tanto, la religiosa.

Competencia espiritual

Y no ha faltado quien ha desarrollado el concepto de competencia espiritual de manera escalonada, proponiendo cuatro tipos, a modo de *matriuscas* que incluyen una a la otra. Así lo ha hecho el mundo educativo en nuestro país. En este sentido:

- la competencia espiritual habla de la preparación para hacerse preguntas hondas, para asombrarse y comprometerse con la realidad del mundo en que vivimos;
- la competencia espiritual trascendente expresa la inclusión en esas preguntas-respuestas y en ese compromiso de la dimensión trascendente, el Misterio;
- la competencia espiritual religiosa hace tener las habilidades para saber qué tipo de respuestas y aportaciones se han realizado desde las diferentes religiones;

- y la competencia espiritual cristiana desarrolla todo ello en la propuesta cristiana, en los procesos de pastoral y acciones explícitas.

Algunos rasgos que afectarían a la primera tipología, y por tanto afectan a todas las otras, serían el autoconocimiento, la necesidad de sentido y opción vital radical; la identificación de valores; los relatos unificadores y utópicos; el sentido de pertenencia; las preguntas y respuestas desde la filosofía y las religiones; la admiración y el compromiso con la naturaleza; la contemplación.

En el mundo de la salud, particularmente cuando hablamos de *relación de ayuda* y de “*counselling*”, o hablamos también de competencia espiritual o deshumanizaremos la intervención. Dado que en el contexto en que nos movemos el término espiritualidad tiene fuertes connotaciones religiosas de carácter confesional que provocan reacciones muy encontradas, se hace cada vez más necesario afrontar las reticencias porque tal competencia espiritual representa una exigencia ética para todos los profesionales de la salud.

Es cuestión de humanización; es decir, está en juego la humanidad. Atender a las personas en medio del sufrimiento sin considerar esta dimensión es, sencillamente, olvidar lo más genuinamente humano.

Personajes de la Endocrinología

Dr. Lawson Wilkins



Dr. Lawson Wilkins es considerado el padre de la Endocrinología Pediátrica, formador de una pléyade de destacados investigadores y clínicos, quienes a su vez lo hicieron con los que podrían ser considerados como la tercera generación de endocrinólogos pediátricos. Personalmente tuve el privilegio de estar entre estos últimos.

Entre los numerosos discípulos de Wilkins (44 becados, 14 de ellos extranjeros) cabe destacar los nombres de Lytt Gardner, Walter Eberlein, John Crigler, Alfred Bongiovanni, Melvin Grumbach, Judson Van Wyk, Claude Migeon, Robert Blizzard, Cesar Bergadá, Marco Rivarola entre otros.

Aunque existe registro que en el siglo XIV se utilizaba esponja calcinada y algas marinas como tratamiento del bocio, la endocrinología como disciplina es mucho más nueva. En 1889 Brown Sequard utilizó extractos de testículos de animales para tratar hombres con “debilidad senil”. En 1891, GR Murray comunicó el tratamiento del mixedema con inyecciones hipodérmicas de un extracto de tiroides ovina y, cinco años más tarde, Osler comunicaba el beneficio del extracto de corteza suprarrenal en el tratamiento de la enfermedad de Addison.

En 1916, un pequeño grupo de médicos estadounidenses interesados en la endocrinología decidieron formar la Asociación para el Estudio de las Secreciones Internas, cuyo nombre cambió a Endocrine Society en 1952.

Respecto del cuidado de los niños y de algunas de sus enfermedades hay referencias desde el Papiro de Ebers (1552 AC) a Hipócrates (400 AC) y así en adelante. Sin embargo, el desarrollo de la pediatría propiamente tal comenzó en Francia y Alemania durante el siglo XIX. La Academia Americana de Pediatría fue fundada en 1930.

En este contexto aparece Lawson Wilkins quien nació en 1894 en Baltimore, hijo de un afamado médico general de esa ciudad. Estudió y se graduó de médico en 1918 en

la Universidad Johns Hopkins e hizo su residencia en el Harriet Lane Home de esa institución. Fué invitado a seguir la carrera académica, pero siguiendo los pasos de su padre, a partir de 1922 y hasta 1946 ejerció privadamente como pediatra. Sin embargo, él mantuvo sus nexos con la Universidad Johns Hopkins y así, en 1935, se le ofreció formar una clínica de endocrinología infantil, idea que inicialmente rechazó, argumentando que en esa época algunos “endocrinólogos” eran meros charlatanes (hasta los había algunos que trabajaban en circos). En los años siguientes, junto a Fuller Albright, John Eager Howard, George Thorn, Robert Williams y otros transformarían la endocrinología en una respetable y reconocida subespecialidad. En 1946, se incorporó a tiempo completo a la Facultad de Medicina de la Johns Hopkins, abandonando su práctica como pediatra general.

Su dedicación, su espíritu observador y su minucioso análisis de registros de pacientes, que le eran características reconocidas por sus pares y superiores desde la época de su internado, lo convirtieron en investigador y maestro.

Su primera publicación en 1923 fue sobre un estudio del potasio en el suero humano. Más adelante comunicó información sobre el metabolismo del calcio y fósforo en el raquitismo. También publicó sobre temas de pediatría general, como vacunas, intoxicación por plomo, meningitis, enfermedad de Hirschprung, epilepsia y otros.

Su concentración en estudios de endocrinología comenzó en 1938. En asociación con Walter Fleischman, un fisiólogo vienés, investigó el metabolismo del colesterol y de la creatina en el hipotiroidismo infantil y sus modificaciones con el tratamiento.

También se interesó por la hiperplasia suprarrenal congénita. En 1940 publicó “Macrogonitosomía precoz asociada con hiperplasia del tejido androgénico de las suprarrenales y muerte por insuficiencia suprarrenal”. Allí explica que “nuestro caso es el primero en el que en la autopsia se

Personajes de la Endocrinología

encuentra una hiperplasia difusa bilateral de las glándulas suprarrenales en un varón, que causa una condición análoga al pseudohermafroditismo en la mujer”.

Con el mismo Fleischman publicaron en 1944 “Agene-sia ovárica: patología, síntomas clínicos asociados y consideraciones acerca de las teorías de la diferenciación sexual” (Henry Turner había descrito en 1938, en siete mujeres, el síndrome que lleva su nombre, sin considerar que la falla ovárica era primaria). Es interesante destacar que estos estudios anteceden en varios años a las publicaciones de Jost, en las que demostró el rol de la testosterona testicular en la diferenciación de los conductos y de los genitales externos masculinos. Por otra parte, debemos recordar que la descripción del cuerpo de Barr (cromatina X) ocurrió en 1949 y que en esos años se consideraba que el número de cromosomas en el ser humano era 48; esto fue enmendado en 1956 y sólo en 1959 se describieron los primeros pacientes con anomalías cromosómicas.

La información acumulada por Wilkins en los primeros diez años de funcionamiento de la clínica de endocrinología la analizó y ordenó en forma de gráficos y fotografías, presentándola como conferencias en reuniones de la Academia Americana de Pediatría y en forma de pósters en el Primer Congreso Internacional de Pediatría en Zurich en 1950. Ella dio origen al libro “Diagnóstico y Tratamiento de los Desórdenes Endocrinos en la Infancia y Adolescencia”, publicado ese mismo año, en el que se presentan las enfermedades endocrinas infantiles más frecuentes, con sus criterios diagnósticos y su fisiopatología.

La segunda generación de endocrinólogos pediatras se formó con Wilkins en la década de los años 50 del siglo XX. Con Gardner se interesó en la genética y citogenética y junto a otros fueron de los primeros en demostrar la positividad de la cromatina X en pacientes con síndrome de Klinefelter y en mujeres pseudohermafroditas (de acuerdo a la antigua terminología).

Con Grumbach y Van Wyk publicaron diversos estudios sobre los desórdenes de la diferenciación sexual utilizando las recientemente descritas técnicas citogenéticas.

Junto a Clayton demostró que defectos enzimáticos de la síntesis de hormona tiroidea pueden producir cambios histológicos en la glándula que simulan ser carcinoma.

El efecto del tratamiento con hormonas tiroideas en el desarrollo mental de los “cretinos” fue producto de un estudio realizado con Blizzard y David Smith (este último se volcó luego hacia la dismorfología). También describió la disgenesia epifisaria de los niños hipotiroideos: las epífisis se calcificaban tardíamente y en forma irregular y multicéntrica.

Las publicaciones relativas a los trastornos del crecimiento y de la pubertad y sus consecuencias fueron múltiples.

Wilkins consideraba que la diabetes mellitus no era una enfermedad del sistema endocrino, pero la hipoglicemia sí. Es posible que su falta de interés por la diabetes se debiera a que el Dr. H. Guild había iniciado una clínica para diabéticos en el Harriet Lane Home.

Los estudios sobre 21 hidroxilación y 11 hidroxilación realizados junto a Bongiovanni, Migeon y Eberlein son clásicos. Bongiovanni tradujo del italiano el famoso reporte de Luigi De Crecchio (1865) sobre la autopsia de una mujer virilizada con hiperplasia suprarrenal que había vivido una intensa vida como hombre.

En Diciembre de 1949, tanto el grupo de Wilkins como el de Bartter, Albright, Forbes y colaboradores del Massachusetts General Hospital, amigos entre sí, pero muy competitivos, iniciaron el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal con cortisona. Wilkins rápidamente publicó un resumen de sus resultados en el Bulletin of the Johns Hopkins Hospital en 1950, al tiempo que Bartter presentó los suyos en la reunión anual de la American Society of Clinical Investigation de ese mismo año. Ambos grupos publicaron in extenso sus resultados en 1951. De esta forma se demostró que el origen de la virilización era la insuficiente producción de glucocorticoides, lo que cambió el destino de las niñas afectadas y redujo drásticamente la mortalidad en ambos sexos que era cercana al 100% (en la forma clásica perdedora de sal). La farmacopea endocrina en la década de 1940 era en extremo limitada; sólo se disponía de desoxicorticosterona para el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal, pero no había forma de controlar la virilización en los casos de hiperplasia. Los otros productos hormonales disponibles en esa época eran tiroides desecado, insulina y esteroides sexuales. La síntesis parcial de cortisona fue lograda entre 1948 y 1949.

Wilkins vislumbró que muchos pacientes con patología endocrina presentaban problemas psicológicos de diversa índole: hipotiroidismo, hiperplasia suprarrenal, desórdenes del desarrollo sexual, baja estatura y otros, por lo que decidió estudiarlos y observar su evolución bajo el tratamiento. Para ello invitó a John Money, neozelandés que estudió filosofía y educación en su país y obtuvo un doctorado en psicología en Yale, a unirse a su grupo en 1951. Este formó una unidad de psicoendocrinología que derivó en una enorme contribución en este campo. Money desarrolló conceptos como los de identidad de género y rol de género, basándose en el estudio de la gran cantidad de pacientes con desórdenes del desarrollo sexual que acudían a la clínica de Wilkins.

Todos los hechos relatados hicieron que la Universidad Johns Hopkins fuera la Meca de la endocrinología infantil en aquella época. Se hicieron famosas las reuniones clínicas de los días sábado de 9 a 13 horas a las que asistían becados, residentes, internos, miembros de la Facultad y otros médicos interesados. Blizzard describió estas reuniones: “Después que los pacientes eran vistos por los becados o residentes, comenzaban las presentaciones y discusiones. Mientras Wilkins en su delantal blanco se paseaba de un lado a otro con sus manos tomadas atrás, comentaba sobre lo que se sabía de cada paciente y sobre lo que se sabía y lo que se desconocía acerca de la condición que tenía el paciente. Como ocurre con los grandes maestros, los pensamientos, preguntas y comentarios eran bienvenidos. Lue-

Personajes de la Endocrinología

go, los pacientes y sus padres ingresaban a la sala, donde Wilkins, delante de todo el grupo, discutía los casos con el paciente y/o sus padres. Lo que se aprendía acerca de las preocupaciones de los pacientes y sus padres era, a menudo, tan importante como lo que se aprendía acerca de la enfermedad. Este tipo de exposición a pacientes con la misma enfermedad y en el mismo día, pero con diversas variaciones, era invaluable para la maduración del conocimiento de los pediatras jóvenes”.

Un pediatra chileno, el doctor Miguel Figueroa M., pasó una temporada en esas actividades. A su regreso en 1956 organizó en el Hospital Roberto del Río, el primer policlínico de endocrinología infantil del país. Con él di mis primeros pasos en la especialidad.

Lawson Wilkins falleció de un infarto cardíaco en 1963, a la edad de 69 años, dejando un inmenso legado. Sus ex becados (Johns Hopkins Endocrine Alumni) se reunían en su honor cada dos años en Baltimore. A esas reuniones podían asistir también endocrinólogos formados en otros centros. En la de 1971, en que el número superaba los 100, decidieron formar una sociedad de endocrinología pediátrica a la que pusieron el nombre más apropiado: Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society.

Referencias

1. Blizzard RM. 1998. Lawson Wilkins (1894-1963). *J Pediatr* 133: 577-580.
2. Blizzard RM. 2003. Lawson Wilkins. Pioneer in Pediatric Endocrinology and Growth Disorders. *Growth, Genetics and Hormones* 19: 02.
3. Fisher DA. 2004. A Short History of Pediatric Endocrinology in North America. *Pediatric Research* 55: 716-725.
4. Grumbach MM, Shaw EB. 1952. Comments on Further studies on the treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 10: 397-413.
5. Crigler JF, Silverman SH, Wilkins L. 1998. *Pediatrics*; 102: 215-221.
6. Schaffer AJ. 1964. Lawson Wilkins 1894-1963. *Pediatrics* 33: 1-2
7. Wilkins L, Blizzard RM, Migeon CJ. *The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence*. Third edition. Springfield, Illinois. Charles C. Thomas Publisher 1965.

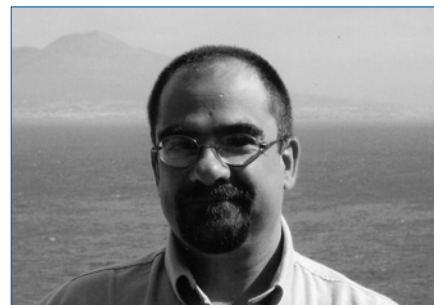


Dr. Ronald Youlton R.

Entrevista

Entrevista al Doctor Moisés Mercado Atri

*Jefe Endocrinología Universidad Endo Experimental
Centro Médico Nacional S. XXI, IMSS, México
Profesor Medicina Facultad Medicina UNAM
Editor Jefe, Revista Mexicana de Endocrinología y Nutrición.*



1.- ¿Cuáles son los criterios de curación de la acromegalia? y ¿cuál de ellos es el más importante, según su opinión?

En las reuniones de consenso realizadas en los últimos años, la última de ellas en abril 2009, no se ha logrado un consenso absoluto respecto al punto. Sin embargo, para una persona que es operada de acromegalia el criterio de curación se basa en alcanzar la supresión de la hormona de crecimiento con la carga de glucosa. El nivel de supresión no es ahora < 1 ng/mL como se establecía, si no menor, aunque es difícil comprometer una cifra precisa dada la variedad de ensayos existentes para medir hormona de crecimiento. Queda claro que si se usan ensayos antiguos la cifra es < 1 ng/mL, pero que el nivel de corte actual, para hablar de curación postoperatoria, se sitúa debajo de 1, entre 0,6 y 0,3 ng/mL dependiendo del método utilizado. Por supuesto, la curación requiere la normalización de IGF-1.

Si tuviéramos que elegir entre la medición de GH y la de IGF-1 la evidencia a favor de IGF-1 es abrumadora. Personalmente creo que no podemos todavía prescindir de la supresión de la hormona de crecimiento por glucosa, y debemos seguir usando los dos exámenes. Sólo si la necesidad de elección estuviera motivada por limitación de recursos económicos solicitaría IGF-1 como único examen.

2.- ¿Cuál es, según usted, el rol y efectividad de los análogos de somatostatina en el tratamiento de la acromegalia?

Creo que con la perspectiva que dan más de 20 años de uso de estos análogos en el tratamiento de la acromegalia (año 1985), empiezan ellos a adquirir su justo valor y dimensión, de modo que ni son tan buenos como parecieron, ni tan malos como algunos dicen; aparece la necesidad del equilibrio entre el costo y el beneficio, de modo que en el tratamiento primario de la acromegalia los análogos de la somatostatina pueden lograr buenas metas bioquímicas en alrededor del 40 o el 50% de los pacientes. Es muy importante no sorprenderse ni deslumbrarse con los resultados

publicados en series europeas ya que ellas no han respetado todas las providencias necesarias respecto de los controles. En general, podemos decir que la mitad de los pacientes logra un control metabólico adecuado; lo importante es que cuando ellos se tratan con análogos de la somatostatina la herramienta para monitorizarlos no es la curva de supresión de la hormona de crecimiento con glucosa, si no la normalización de IGF-1 y el alcanzar niveles seguros de GH, que desgraciadamente se ha estipulado que corresponde a 2,5 ng/mL; digo desgraciadamente, porque esta es una cifra extrapolada de estudios efectuados con ensayos antiguos y no con los actuales ensayos inmunométricos. La tasa de eficiencia, referida tanto al tratamiento primario como al secundario de entrada es del orden del 50% para la normalización de IGF-1, y del 40% para la normalización tanto de la GH como de la IGF-1.

3.- En relación al tratamiento de la acromegalia ¿Cuál es su opinión en relación al uso de los agonistas dopaminérgicos?

Mi experiencia ha sido de mucha decepción con los agonistas dopaminérgicos; mi apreciación clínica es que los casos en que hay clara evidencia de que se trata de tumores del mamosomatotrofo donde hay co-secreción importante de prolactina, los agonistas dopaminérgicos son eficaces. No ocurre así con los tumores productores de hormona de crecimiento sin co-secreción de prolactina, casos en que se puede intentar usar un agonista dopaminérgico, pero con tasas de efectividad relativamente bajas. Creo que la situación podemos homologarla a una caja con distintas herramientas que sirven para tratar al paciente, y el tratante va sacando la pinza, el destornillador, el cuchillo y el serrucho, de acuerdo a como va evolucionando la enfermedad del paciente; no podemos cortar a todo el mundo con la misma tijera, y habrá pacientes en los que en el curso de su evolución decidiremos introducir o cambiar una u otra estrategia, en función que él se esté comportando de una manera particular.

4.- En relación al uso de IGF-1 ¿Cuáles cree que son las limitaciones para el diagnóstico y tratamiento de la acromegalia?

La limitación principal del uso de IGF-1 es la falta de estandarización de los ensayos que lo miden y la demostración de gran variabilidad en los resultados, determinando que los coeficientes de variación de los ensayos de IGF-1 sean muy altos, aún dentro de la misma muestra e incluso perteneciendo al mismo paciente. A este respecto, algo que no tiene que ver con planteamientos teóricos es invitar a que todos los centros que traten pacientes acromegálicos establezcan sus márgenes de normalidad de acuerdo a sus propios ensayos. Es fundamental conocer en profundidad el ensayo en uso; así, a veces un ensayo relativamente limitado puede ser excelente si se lo conoce y se aplica a su propia población, ya que aunque no sea espectacular desde el punto de vista del anticuerpo o de su curva de calibración, si está bien estandarizado respecto de la propia población de sanos, puede ser de gran ayuda. Para estandarizar los valores de población sana, no se necesita completar 2000 muestras, como aludía ayer en mi trabajo, pero sí por lo menos 400 muestras. Hecho así, es incluso más confiable que si lo mandas a Nichols Institute de California cuyos nomogramas de normalidad pertenecen a una población que genéticamente es diferente a la de nuestros pacientes. Para conseguir este tipo de muestreo de normales, la estrategia que hemos seguido es ir al banco de sangre de donadores sanos que cubre la población donante desde los 18 a los 60 años; las muestras son gratuitas y no se requiere consentimientos informados. El costo real de medir IGF-1 no debería rebasar los treinta dólares.

5.- ¿Existen diferencias en relación al diagnóstico, tratamiento o pronóstico entre el gigantismo y la acromegalia del adulto?

Creo que sí, el gigantismo es una forma muy grave de acromegalia, difícil de tratar en niños chicos; además, es mucho más raro que la acromegalia, que de por sí es ya una enfermedad rara. Los chicos con gigantismo tienen

macroadenomas muy invasores, niveles altos de hormona de crecimiento y, salvo contadas excepciones, la mayoría termina con terapias de múltiple impacto que incluyen básicamente todo lo que tenemos en el arsenal terapéutico.

6.- En relación a la controversia existente, de aumento de la incidencia y prevalencia de neoplasia maligna en acromegalia, ¿cuál es su opinión?

Es un excelente tema, ciertamente controversial. Los estudios retrospectivos mostraban que los acromegálicos tenían mayor prevalencia de tumores gastrointestinales, particularmente del colon, y de tumores polipoides que sabemos que son pólipos con capacidad de generación maligna. Los estudios prospectivos que se han realizado no han demostrado, más allá de cualquier duda que esto sea real. El último estudio endoscópico que se ha hecho en pacientes con acromegalia activa es uno italiano el año 2007, donde se presenta un seguimiento a largo plazo de pacientes con acromegalia; en el se establece que efectivamente existe un riesgo mayor de desarrollar tumores de colon, que probablemente no es tan grande como se pensaba, pero que es lo suficientemente alto como para justificar el realizar una colonoscopia en todo paciente acromegálico activo cada 2 ó 3 años. Como internistas sabemos que la colonoscopia es recomendable hacerla en la población sana a partir de los 50 años y con periodicidad de cada 5 años. La acromegalia puede condicionar o constituir un estado mitogénico, motivo por el cual creo debería efectuarse la colonoscopia. En nuestra clínica de acromegalia no hemos apreciado una mayor prevalencia de cáncer al colon, pero esto es todavía preliminar.

7.- Brevemente nos podría decir ¿cuáles son las ventajas y desventajas de la suplementación con hormona de crecimiento en el adulto mayor?

En el adulto mayor no veo ninguna ventaja ni justificación para usar hormona de crecimiento sólo por el hecho de ser adulto mayor. Es algo injustificado que puede acarrear más consecuencias negativas que beneficiosas.

Rincón de la Bioestadística

Docimasia de hipótesis

Gabriel Cavada Ch.¹

¹División de Bioestadística, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

Hypothesis testing

Hipótesis estadística es una afirmación respecto de una característica poblacional (la forma de ella o el valor de sus parámetros); esta sentencia puede ser “docimada” (probada) usando una muestra aleatoria extraída de esa población.

En muchas ocasiones es necesario decidir entre una afirmación de la forma $\theta = \theta_0$ (Hipótesis nula) u otra que puede tomar las siguientes formas $\theta \neq \theta_0, \theta > \theta_0, \theta < \theta_0$ (Hipótesis alternativa). En símbolos:

$$H_0 : \theta = \theta_0$$

$$H_1 : \theta \neq \theta_0$$

ó

$$H_1 : \theta > \theta_0$$

ó

$$H_1 : \theta < \theta_0$$

Para desarrollar un procedimiento que permita decidir acerca de H_0 , dicha decisión será tomada en base a información muestral, la que está sujeta a errores probables debido a que no se sabe con certeza cómo es la naturaleza, y sólo disponemos de una percepción de ella. Cruzando este efecto con la decisión tenemos:

		Estado de la naturaleza	
		H_0 es Verdad	H_0 es Falsa
Percepción de la naturaleza	Rechazar H_0	Error tipo I	Decisión correcta
	No rechazar H_0	Decisión correcta	Error tipo II

Desearíamos que los errores no se cometieran, pero como la decisión será tomada bajo incertidumbre, sólo podemos aspirar a que la probabilidad de cometerlos sea pequeña.

La filosofía para “docimar” consiste en suponer que H_0 es verdadera, hasta encontrar evidencia muestral suficiente que permita decir lo contrario; si esta evidencia no existe no podemos dudar de la afirmación contenida en H_0 . Así el error más grave que se puede cometer es el Error tipo I, que es el que tratamos de controlar. Llamando:

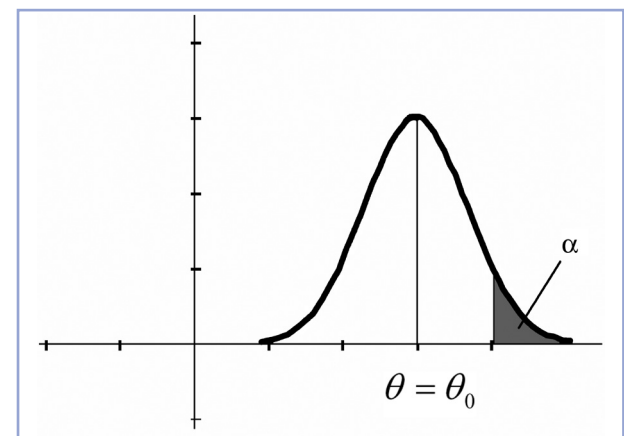
$\alpha = P(\text{Rechazar } H_0 \mid H_0 \text{ es Verdad})$, tamaño del Error tipo I

$\beta = P(\text{No rechazar } H_0 \mid H_0 \text{ es Falsa})$, tamaño del Error tipo II

Nos interesa que α sea pequeño; α se llama significación de la “dócima” y $1-\beta$ se llama potencia de la “dócima”, potencia que depende de la hipótesis alternativa que estemos proponiendo y puede interpretarse como el grado de credibilidad que asignamos a la hipótesis alternativa.

Se llama estadística de prueba E, a una función que contenga el parámetro de interés (que se desea docimar) y toda la información muestral. Deseablemente la estadística de prueba, bajo la hipótesis nula, debe seguir una distribución conocida de probabilidades.

Se llama región crítica o de rechazo a aquella porción de los reales para la cual la probabilidad de que E esté en ella, considerando la veracidad de H_0 , sea menor que α



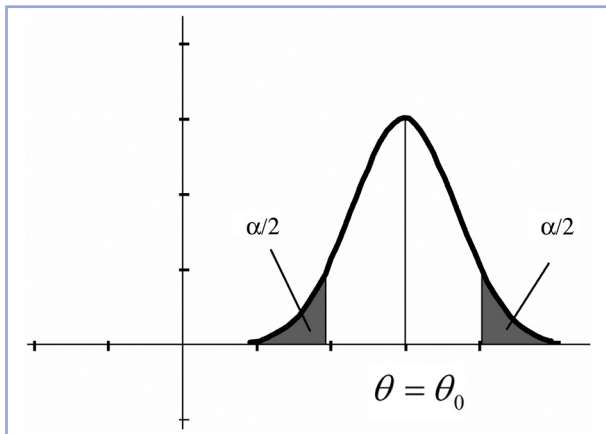
• Una “dócima” de la forma siguiente:

$$H_0 : \theta = \theta_0$$

$$H_1 : \theta \neq \theta_0$$

Rincón de la Bioestadística

se llama de “dos colas”, pues la región de rechazo se compone de dos porciones inconexas de los reales, que se muestran en el siguiente gráfico:



- Una “dócima” de la siguiente forma:

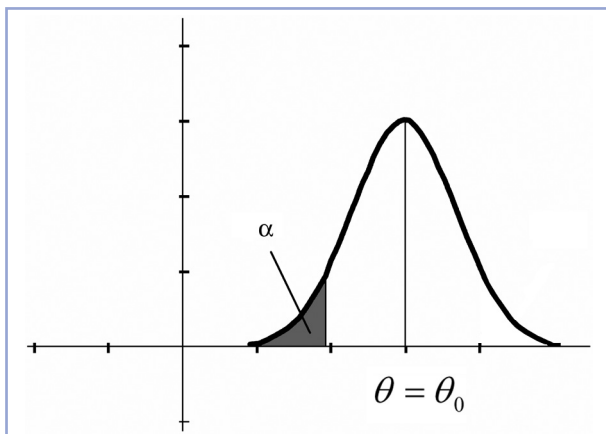
$$H_0 : \theta = \theta_0$$

$$H_1 : \theta > \theta_0$$

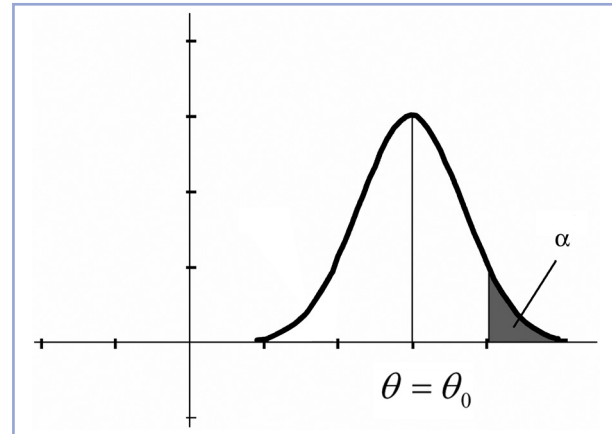
ó

$$H_1 : \theta < \theta_0$$

se llama de “una cola” pues la región de rechazo se compone de una porción conexas de los reales, como se muestra a continuación:



$$H_1 : \theta < \theta_0$$



$$H_1 : \theta > \theta_0$$

Desde la entronización de la computación, se ha extendido más el uso del valor “p”, que el tradicional nivel de significación. El valor de “p” no es más que el valor exacto del tamaño del Error I. Sin embargo, para su correcta interpretación debemos recordar el supuesto básico de la docimacia de hipótesis que es suponer como verdadera la hipótesis nula. Así, el valor “p” es la probabilidad de haber observado la evidencia que tenemos, en el supuesto que la hipótesis nula fuese cierta. Por ejemplo, si en un ensayo clínico se compara un tratamiento activo contra un placebo, las hipótesis estadísticas planteadas serán:

H_0 : El Efecto del Tratamiento “es igual” al Efecto del Placebo.

H_1 : El Efecto del Tratamiento “es mejor” que el Efecto del Placebo.

Y si al realizar el experimento se rechaza H_0 a favor de H_1 , con un valor $p = 0,001$, la interpretación de este valor es que, si verdaderamente “El Efecto del Tratamiento es igual al Efecto del Placebo”, la probabilidad de haber observado el resultado del ensayo es de un 0,1%. Como no se conoce el verdadero estado de la naturaleza y nuestra percepción de ella está basada en nuestra evidencia, tendemos a creer que H_0 no es cierta y que lo verdadero es lo sostenido en H_1 .

Es decir, una “dócima” de hipótesis no demuestra una hipótesis de investigación, sólo es capaz de asignar grados de credibilidad a nuestras hipótesis de investigación. Es decir, es demasiado pretensioso y abusivo afirmar “está demostrado que el tratamiento activo es mejor que el placebo”; lo correcto es afirmar que “se tiene suficiente evidencia para postular que el tratamiento activo es mejor que el placebo”.

La demografía afirma que la probabilidad de concebir una mujer es aproximadamente de un 50%; si una pareja ha concebido 10 hijos y todos ellos fueron varones, la probabilidad de que esto ocurriera según la demografía es: $p = 0,5^{10} = 0,00097656$. ¿Cómo convencer a esta una pareja que la demografía está en lo cierto?

Educación a Pacientes



THE HORMONE
FOUNDATION

Referencia

"Patient Guide to the Management of Maternal Hypothyroidism Before, During and After Pregnancy" (2007) de la Hormone Foundation (www.hormone.org), la filial de enseñanza pública de la Endocrine Society de Estados Unidos

La enfermedad de Hashimoto

La glándula tiroides es el asiento de la enfermedad de Hashimoto. La tiroides está situada en la parte anterior del cuello, justo debajo de la laringe; tiene dos lóbulos que en la normalidad equivalen en volumen a los pulpejos de los dedos pulgares y están unidos por una delgada franja de tejido conocida como el istmo. El tiroides produce dos hormonas, la Tiroxina o T4 y la Triyodotironina o T3 que se diferencian sólo en que T4 tiene un átomo más de yodo que T3. El proceso de conversión de T4 a T3 se efectúa en el propio tiroides y en muchas otras partes del organismo.

La T4 y T3 regulan la utilización de la energía por parte de todas las células del organismo, lo que se conoce como el "metabolismo". El control del funcionamiento de la tiroides lo ejerce la hipófisis a través de una hormona reguladora que secreta llamada Tirotrópica o TSH.

¿Qué es la enfermedad de Hashimoto?

La enfermedad de Hashimoto, llamada también Tiroiditis Crónica Inmunológica, es una enfermedad autoinmune del tiroides, es decir, una patología en la que el sistema inmune, que normalmente protege al organismo, desconoce a la glándula e inicia un proceso semejante al rechazo de los órganos trasplantados, por el cual se generan anticuerpos contra diversos elementos de la glándula, que con el tiempo y la acumulación del daño llevan a la falla funcional del tiroides apareciendo hipotiroidismo; también, aparecen cambios anatómicos respecto del tamaño que aumenta constituyendo un bocio, de la consistencia que es semejante a la goma y de la arquitectura interior de la glándula, con cambios que se ven en la ecografía del cuello.

La enfermedad de Hashimoto es la causa más común de hipotiroidismo en el adulto, y aunque claramente más frecuente en mujeres puede también ocurrir en hombres. Sus manifestaciones aumentan con el correr de los años y en personas con antecedente de tener otros casos en su familia.

Los cambios de la glándula progresan muy lentamente, por lo tanto, el deterioro de la función y la llegada del hipotiroidismo suele ser tardío.

¿Cuáles son síntomas sospechosos de enfermedad de Hashimoto?

- Crecimiento de la tiroides (bocio).
- Intolerancia marcada al frío ambiental.
- Fatiga y cansancio fácil.
- Constipación intestinal de acentuación progresiva.
- Aumento moderado de peso sin cambios especiales en la dieta.
- Sequedad de la piel y caída del cabello.
- Irregularidades menstruales y aumento de la cantidad del sangrado.
- Lentitud mental y dificultad de concentrarse.
- Abortos sin causa detectable.

La magnitud de cada síntoma es variable y no necesariamente se presenta el conjunto de ellos.

¿Cuáles son los riesgos asociados con la enfermedad de Hashimoto?

Si la enfermedad queda sin tratamiento por largo tiempo el hipotiroidismo causado por ella podrá manifestarse como:

- Crecimiento del tiroides que podría llegar a comprimir la traquea o interferir con la deglución.

Educación a Pacientes

- Agrandamiento del corazón con aparición de arritmias y falla en su fuerza contráctil.
- Problemas mentales como depresión y mal rendimiento intelectual.
- En la mujer, aborto, parto prematuro y recién nacidos con déficit intelectual.
- En los niños, déficit de crecimiento.
- Aumento del colesterol y del riesgo cardiovascular asociado a ello.
- Torpeza en la motricidad.
- Disminución del apetito sexual.
- Cefalea sin causa ubicable.

¿Cómo se diagnostica la enfermedad de Hashimoto?

El diagnóstico se inicia con la sospecha que nace de los síntomas que el paciente cuenta.

El examen del cuello puede detectar aumento de tamaño de la glándula con una consistencia cauchosa, y otros hechos visibles en la piel, pelo, etc.

Para confirmar el diagnóstico se solicitan los siguientes exámenes de sangre, para los cuales no se requiere estar en ayunas:

- TSH u hormona estimuladora del tiroides producida por la hipófisis. Un valor sobre lo normal indica que el organismo está deficitario de hormonas tiroideas y por ello la TSH sube para estimular la producción y disminuir el déficit; un valor alto significa hipotiroidismo.
- T4 u hormona tiroxina; se puede medir en su forma libre (que puede penetrar en las células y ejercer su acción) o en su condición de total que suma la libre con aquella mayoritaria que no puede ir dentro de las células. Una T4 baja, y mejor si es T4 libre, indica hipotiroidismo ya que esta hormona es producida íntegramente en el tiroides.
- Anticuerpos anti peroxidasa (TPO). Se detecta la presencia de anticuerpos que atacan y dañan al tiroides alterando la producción de hormona tiroidea.

Con estos exámenes disponibles se pueden dar varias combinaciones: 1) TSH alta, con T4 baja y Anticuerpos TPO elevados, que significa Hipotiroidismo por enfermedad de Hashimoto; 2) TSH alta con T4 normal con anticuerpos anti TPO elevados que significa Hipotiroidismo leve por enfermedad de Hashimoto; 3) TSH normal con T4 también normal y Anticuerpos elevados que trasunta una etapa inicial de la enfermedad inmunológica sin manifestación de hipotiroidismo.

En esta última circunstancia debe haber control para observar cuando la enfermedad se hará evidente, más aún cuando se trata de mujeres que piensan en un futuro embarazo.

¿Cuál es el tratamiento?

Si Ud. tiene efectivamente una deficiencia, el tratamiento consiste en darle una dosis diaria de Tiroxina en la cantidad necesaria para suplir el déficit detectado, lo cual determinará el médico según el resultado de los exámenes. El objetivo es lograr normalidad de TSH y T4 en la sangre. En general, este tratamiento es por toda la vida, con controles anuales para ajustar la dosis según la evolución de la enfermedad.

El medicamento Tiroxina es copia fiel de la hormona secretada por el tiroides y, en la dosis correcta, es muy bien tolerada por el aparato digestivo y el organismo en general.

La dosis indicada por el médico debe ser ingerida en ayunas, conservando la misma formulación farmacéutica ya que hay diferencias entre el mismo medicamento de distintos proveedores. Dificulta la absorción intestinal el tomar jugo de pomelos cerca de la ingestión del medicamento.

En el caso particular de las mujeres que piensen embarazarse, ellas deben consultar, ya que las dosis del medicamento se hacen más acotadas porque los valores de normalidad para el embarazo son distintos de los de la mujer sin gestación.

El paciente debe tener un control anual con el endocrinólogo para evaluar las dosis y la posibilidad de complicaciones como nódulos, etc.

¿Qué hacer ante las sospechas de padecer enfermedad de Hashimoto?

Es importante salir de la duda, más aún si pertenece a una familia con otros miembros con la enfermedad, y consultar al especialista, para si efectivamente está presente, iniciar precozmente el tratamiento.

Autoevaluación

Esta sección ofrece a sus lectores la oportunidad de autoevaluarse a través de un cuestionario de preguntas de Endocrinología General, Endocrinología Infantil o Diabetología. Las preguntas están confeccionadas según el tipo de múltiple elección, solicitándose reconocer, según se especifique, el o los asertos verdaderos o falsos. Las respuestas correctas y el apoyo de una cita bibliográfica que sustenta cada pregunta se encuentran en una página separada.

1. Con la optimización actualmente conseguida en el tratamiento de la Hiperplasia Suprarrenal Congénita, la Tasa de embarazo en una mujer es: (Tasa normal = 95%)

- a) 76,2%.
- b) 60,3%.
- c) 91,3%.
- d) 40,2%.
- e) < 40,0%.

2. En relación al cáncer diferenciado de tiroides familiar no medular (CFTNM), es verdadero que:

- a) Si el paciente tiene 2 familiares directos de primer grado con cáncer papilar de tiroides la posibilidad que corresponda a un CFTNM se eleva a 99%.
- b) La sobrevida de los pacientes con CFTNM es inferior a la de los con cáncer diferenciado de tiroides esporádico.
- c) La recidiva local en el CFTNM es significativamente mayor que en los esporádicos.
- d) La edad promedio de aparición del CFTNM es habitualmente al menos 20 años inferior que la edad promedio en los esporádicos.
- e) El CFTNM muy frecuentemente se asocia a otras enfermedades hereditarias.

3. En relación al cáncer diferenciado de tiroides familiar no medular (CFTNM), es verdadero que:

- a) El cáncer CFTNM representa < 1% de todos los carcinomas diferenciados del tiroides.
- b) En el 90% de los casos de CFTNM existe historia familiar y personal de enfermedad tiroidea.
- c) El CFTNM se define por la presencia de cáncer diferenciado de tiroides en 2 o más familiares directos, en quienes no existen síndromes familiares.
- d) En pacientes asintomáticos de familias con CFTNM la prevalencia de nódulos tiroideos es cercana al 90%.
- e) El 30% de los CFTNM corresponde a carcinoma folicular.

4. El síndrome conocido como 46 XX Hombre, o Síndrome de Sexo Reverso, se caracteriza por los siguientes elementos excepto:

- a) Fenotipo masculino.
- b) Producción normal de testosterona.
- c) FISH de SRY + en al menos 90% de los casos.
- d) Conteo espermático muy discretamente reducido.
- e) Coeficiente intelectual normal.

Autoevaluación

5. El síndrome conocido como 46 XX Hombre, o Síndrome de Sexo Reverso, se debe a un trastorno genético caracterizado por:

- a) Déficit estructural y funcional de un cromosoma X.
- b) Déficit estructural y funcional de los 2 cromosomas X.
- c) Transferencia de material del cromosoma Y al brazo largo de un cromosoma X.
- d) Transferencia de material del cromosoma Y al brazo largo de ambos cromosomas X.
- e) Transferencia de material del cromosoma Y al brazo corto de un cromosoma X.

6. Respecto al Hiperparatiroidismo primario con tumor de mandíbula (HPPJT), identifique la (s) opción (es) correcta (s):

- a) Nunca se asocia a cáncer paratiroideo.
- b) Se relaciona a una mutación inactivante del gen que codifica la proteína supresora tumoral "parafibronina".
- c) Esta mutación inactivante "parafibronina" se localiza en las células germinales.
- d) El test detector de inmunoreactividad para "parafibronina" es un elemento clave en el diagnóstico histológico de cáncer paratiroideo, con sensibilidad y especificidad superiores a 85%.
- e) Todas las opciones son falsas.

7. De acuerdo con los conocimientos actuales, la nefropatía diabética en pacientes diabéticos Tipo1 (DM1), señale el o los asertos correctos:

- a) Los inhibidores de la enzima convertidora previenen la progresión del daño renal en DM1 con microalbuminuria.
- b) Tanto los inhibidores de la enzima convertidora, como los del receptor de Angiotensina (ARAI), son efectivos en la prevención primaria de la nefropatía diabética en pacientes normotensos y normoalbuminúricos.
- c) Los inhibidores de la enzima convertidora y los ARAII, no han mostrado efecto beneficioso en la prevención de la nefropatía, en pacientes DM1 normotensos y normoalbuminúricos.
- d) Sólo son correctas las opciones a) y c).
- e) Sólo son correctas las opciones a) y b).

8. Respecto de la retinopatía diabética en pacientes con Diabetes Tipo 1 señale la(s) opción(es) verdadera(s):

- a) Su severidad se correlaciona con la antigüedad de la diabetes.
- b) El adecuado control lipídico reduce significativamente su progresión.
- c) El bloqueo del eje renina-angiotensina con enalapril o con losartán, reduce la progresión de la retinopatía.
- d) El uso de inhibidores de la glicosilación avanzada reduce la progresión de la retinopatía en DM 1.
- e) La causa más frecuente de deterioro de la visión es el compromiso avanzado de la retina periférica.

Autoevaluación

9. ¿Cuáles son los resultados del estudio RECORD, que comparó el efecto de rosiglitazona + metformina y rosiglitazona + sulfonilureas (SU), con las combinación de metformina + sulfonilureas en un seguimiento de 5 años?:

- a) La rosiglitazona en combinación con metformina o SU, se asocia a mayor incidencia de hospitalización o muerte cardiovascular.
- b) Los pacientes que recibieron rosiglitazona presentaron una mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca congestiva.
- c) No se observó mayor frecuencia de hospitalización o muerte cardiovascular.
- d) El grupo de rosiglitazona presentó mayor número, no significativo, de infartos agudos del miocardio. Esto implica un resultado no concluyente.
- e) Las opciones b), c) d) son correctas.

10. Niña de 13 años, previamente sana. Ingresa al Servicio de Urgencia con dificultad respiratoria, fiebre alta e hipotensión. Requiere perfusión de 4.000 mL de suero fisiológico y dos drogas vasoactivas en dosis máxima. Se interpreta el cuadro como shock refractario a drogas vaso-activas. ¿Cuál de las siguientes conductas le parece más adecuada en esta paciente?:

- a) Ante la probabilidad que tenga Insuficiencia Suprarrenal, tomar muestra de sangre para medir cortisol e iniciar, luego de la extracción, tratamiento con hidrocortisona en dosis de estrés.
- b) Solicitar Test de Hipoglicemia con Insulina para evaluar la respuesta suprarrenal.
- c) Realizar ecotomografía abdominal buscando hemorragia suprarrenal bilateral.
- d) Solicitar test de estímulo con 250 mcg iv de ACTH; según el resultado, para iniciar hidrocortisona.
- e) Determinar electrolitos plasmáticos y aldosterona para descartar hipoaldosteronismo.

11. En un paciente con sospecha de insuficiencia suprarrenal en quién se usó hidrocortisona en dosis de estrés desde su ingreso, tres días después se dispone del resultado del cortisol plasmático. Si bien no hay consenso respecto del punto de corte para definir insuficiencia suprarrenal en el paciente crítico, la recomendación de expertos define lo que es altamente sugerente de insuficiencia suprarrenal. ¿Cuál es ese valor?

- a) < 3 mcg/dL.
- b) < 7 mcg/dL.
- c) < 5 mcg/dL.
- d) < 15 mcg/dL.
- e) < 18 mcg/dL.

12. El concepto de Insuficiencia Suprarrenal Relativa, se define como un incremento del cortisol plasmático ante el estímulo con ACTH (1 mcg/1,73 m²) menor de:

- a) < 3 mcg/dL.
- b) < 6 mcg/dL.
- c) < 9 mcg/dL.
- d) < 15 mcg/dL.
- e) < 18 mcg/dL.

Noticias desde SOCHED

Beca Soched: La Dra. Ana Leticia Rocha Ruiz, médico pediatra, fue la postulante, seleccionada por el Comité de Docencia, a quien se le otorgó la Beca SOCHED. La Dra. Rocha efectuará su período de formación en Endocrinología Pediátrica en el IDIMI, Universidad de Chile.

Cambios en el Comité de Docencia: El Dr. Gilberto Pérez, por limitaciones de tiempo, renunció a la presidencia del Comité de Docencia. En el periodo 1999-2009 colaboró y participó activamente en dicho Comité, inicialmente como miembro y posteriormente como su presidente. Agradecemos al Dr. Pérez su valiosa y constante cooperación. Asumió en su reemplazo como presidente el Dr. Hernán García B. y se integró el Dr. Pedro Pineda.

Comisión informe sobre Insulina Glargina: Ante publicaciones que señalaban una posible asociación entre el uso de insulina glargina y algunos tipos de cáncer, la directiva de SOCHED efectuó un Comunicado de Posición, que fue enviada a sus socios y publicada en la página web. A raíz de este hecho se constituyó una comisión de alerta, integrada por los Drs. Néstor Soto, Verónica Mujica, Jorge Sapunar, Carmen Gloria Aylwin y Renato González quien la dirige.

Lanzamiento del XIV Congreso ALAD -XXI Congreso Soched 2010: El 2 de Julio, en "Espacio Riesco", se efectuó una reunión de lanzamiento del XIV Congreso ALAD y XXI Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes, los que se desarrollaran en ese centro de eventos entre el 7 y 11 de Noviembre de 2010. En la oportunidad se reunieron los integrantes del comité organizador de ambos congresos con representantes de la industria farmacéutica, dándoles a conocer este importante suceso científico nacional e internacional del próximo año.

Cursos SOCHED recientes: En Arica, los días 26 y 27 de Junio 2009, se efectuó con importante asistencia de profesionales locales y de los países vecinos, especialmente de Bolivia, el curso sobre Síndrome Metabólico. El Dr. Hernán García, director del curso, destacó la acogida, asistencia, y el entusiasmo de los asistentes y organizadores locales. Señaló además la siempre gentil y cariñosa acogida del Dr. Domingo Montalvo a los docentes del curso.

En Santiago, los días 28 y 29 de Agosto 2009 se llevó a efecto con gran éxito y asistencia el curso "Internacional de Patología Hipofisiaria.". El curso estuvo dirigido por los Dres. Carmen Carrasco y Carlos Stehr.

Invitamos a nuestros socios a conocer todas las novedades de la Sociedad visitando su página web: www.soched.cl.

*Dra. Carmen Gloria Aylwin
Secretaria General*

Calendario 2009 de Reuniones

Reunión Clínica SOCHED

Fecha: Sábado 10 de Octubre (9:30 a.m.)
Endocrinología: Pontificia Universidad Católica de Chile.
Endocrinología o Diabetes: Grupo Clínicas Privadas y Hospitales Institucionales.

Lugar: Auditorio Centro Saval Manquehue. Santiago.
Página web: www.soched.cl

Cursos, Simposios y Congresos

XXI Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Fecha: 12 al 14 de Noviembre
Lugar: Hotel Enjoy, Coquimbo.

Cursos Internacionales 2009

Board Review 2009 The Endocrine Society

Fecha: 6 al 7 de Octubre
Lugar: Atlanta, USA.
Página web: www.endo-society.org

4th Annual Frontiers of Clinical Investigation Symposium on Metabolism 2009

Fecha: 8 al 10 de Octubre
Lugar: La Jolla/San Diego, California, USA.
Página web: cgenovese@ucsd.edu

Advances in the Treatment of Thyroid Nodular Disease and Cancer

Fecha: 30 de Octubre
Lugar: Philadelphia, Pennsylvania, USA.
Página web: Joanne.gauthier@jefferson.edu

World Congress on Fertility Preservation

Fecha: 10 al 12 de Diciembre
Lugar: Bruselas, Bélgica
Página web: www.isf-fertility.org

14th World Congress of Gynecological Endocrinology

Fecha: 7 de Marzo de 2010
Lugar: Florencia, Italia.
Página web: www.isge2010.com

Respuestas de la autoevaluación

- PREGUNTA 1: Respuesta correcta: c)
Román AC, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. 2009. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia: normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Feb 25. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19250265.
- PREGUNTA 2: Respuesta correcta: c)
Yasuhiro I, Kennichi K, Mitsuyoshi H, et al. 2009. Biological behavior and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 145: 100-105.

Mosso L, Velasco S, Salazar I, et al. 2007. Clinical features of 17 patients with familial non medullary thyroid carcinoma. *Rev Méd Chile* 135: 718-724.
- PREGUNTA 3: Respuesta correcta: c)
Yasuhiro I, Kennichi K, Mitsuyoshi H, et al. 2009. Biological behavior and prognosis of familial papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 145: 100-105.

Uchino S, Noguchi S, Kawamoto H, et al. 2002. Familia nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and recurrence rate in large study population. *World J Surgery* 26: 897-902.
- PREGUNTA 4: Respuesta correcta: d)
Mac Laughlin D. 2004. Sex Determination and Differentiation. *N Engl J Med* 350: 367-370.
- PREGUNTA 5: Respuesta correcta e)
Weil D, Wang I, Dietrich A, Poustka A, Weissenbach J & Petit C. 1994. Highly homologous loci on the X and Y chromosomes are hot-spots for ectopic recombinations leading to XX maleness. *Nature Genet* 7: 414-419.
- PREGUNTA 6: Respuestas correctas: b), c), d)
Shattuck TM, et al. 2003. Somatic and germs.line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma *N Engl J Med* 349: 1722-1729.

Steward AF. 2005. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 352: 373.
- PREGUNTA 7: Respuesta correcta: d)
Mauer, M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, et al. 2009. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 361: 40-51.
- PREGUNTA 8: Respuesta correcta: c)
Mauer, M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, et al. 2009. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 361: 40-51.
- PREGUNTA 9: Respuesta correcta: e)
Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, et al. 2009. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre randomised, open-label trial. *Lancet* publicado on-line 20; 373 (9681): 2125-2135.
- PREGUNTA 10: Respuesta correcta: a)
Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al 2009. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 37 (2): 666-688.
- PREGUNTA 11: Respuesta correcta: e)
Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. 2009. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 37 (2): 666-688.
- PREGUNTA 12: Respuesta correcta: c)
Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. 2009. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 37 (2): 666-688.

XX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

12, 13 y 14 de Noviembre de 2009. Hotel Enjoy, Coquimbo

CURSO PRE-CONGRESO: EMERGENCIAS ENDOCRINAS

Jueves 12 de Noviembre

08:00-08:20	Inscripciones
08:20-08:30	Inauguración.
08:30-09:00	Trastornos Hidroelectrolíticos. <i>Dr. Carlos Stehr</i>
09:00-09:45	Hipo e Hipercalcemias. <i>Dr. Gilberto González</i>
09:45-10:30	Insuficiencia Suprarrenal Pediatria: <i>Dr. Alejandro Martínez</i> Adultos: <i>Dra. Soledad Hidalgo</i>
10:30-11:00	Café
11:00-11:45	Coma hiperosmolar Pediatria: <i>Dr. Hernán García</i> Adultos: <i>Dr. Néstor Soto</i>
11:45-12:30	Hipoglicemia Pediatria: <i>Dra. Karina Sotomayor</i> Adultos: <i>Dr. Pedro Pineda</i>
12:30-13:15	Emergencias Tiroideas. <i>Dr. Fernando Munizaga</i>
13:15-13:25	Clausura

XX CONGRESO CHILENO DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES PROGRAMA PRELIMINAR

Jueves 12 de Noviembre

14:15-15:15	Conferencia Plenaria Longevidad y factores de crecimiento. <i>Dr. Pinchas Cohen, USA</i>
15:15-16:00	Conferencia Plenaria Manejo de hiperglicemia en el paciente hospitalizado. <i>Dr. Guillermo Umpierrez, USA</i>
16:00-16:20	Café
16:30-18:00	Trabajos postulando a Premio
18:10-18:55	Conferencia Plenaria Manejo del hiperparatiroidismo primario asintomático. <i>Dr. John Bilezikian, USA</i>
19:00-19:15	Inauguración
19:15-19:45	Conferencia Socio Honorario 2008
21:00	Cocktail

XX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Viernes 13 de Noviembre

08:30-09:00	Sala 1: Conferencias Simultáneas Cuál es el mejor tratamiento para el hipertiroidismo en niños. <i>Dr. Scott Rivkees, USA</i>	Sala 2: Conferencias Simultáneas Inflamación, resistencia a la insulina y diabetes <i>Dr. Guillermo Umpierrez, USA</i>
09:00-10:15	Visita Guiada de Posters	Visita Guiada de Posters
10:15-10:45	Café	Café
10:45-11:55	Presentaciones Orales	Presentaciones Orales
12:05-12:50	Conferencia Plenaria Mutaciones y Espectro de Tumores en pacientes con Feocromocitoma y Paraganglioma. <i>Dr. Harmut Neumann, Alemania</i>	
13:00-14:20	Almuerzo con el Experto Transición en el uso del GH del Niño al Adulto. <i>Dr. Fernando Cassorla</i> <i>Dra. M. Isabel Hernández</i>	Almuerzo con el Experto Tiroides del embarazo al RN. <i>Dr. Nelson Wohllk</i>
TARDE		
14:30-15:30	Presentaciones Orales	Presentaciones Orales
15:30-16:00	Conferencia Peptidos mitocondriales que regulan el crecimiento y supervivencia celular. <i>Dr. Pinchas Cohen, USA</i>	Conferencia Eficacia de los bisfosfonatos en reducir el riesgo de fractura en la mujer postmenopáusica. <i>Dr. John Bilezikian, USA</i>
16:05-16:35	Conferencia Plenaria Análisis crítico basado en la evidencia del uso de insulina glargina y riesgo de cáncer. <i>Dr. Jorge Sapunar</i>	

Sábado 14 de Noviembre

9:00-10:15	Sala 1: Consensos Avances en DM Monitoreo Continuo de Glucosa. <i>Dr. Rossana Roman</i> Cetoacidosis Diabética (Consenso). <i>Dr. Guillermo Umpierrez, USA</i>	Sala 2 Avances en tumores endocrinos Manejo del feocromocitoma maligno. <i>Dr. Hartmut Neumann, Alemania</i> Vía de la PKA en la tumorigénesis pituitaria y suprarrenal. <i>Dra. Carmen Carrasco</i>
10:15-11:15	Visita Guiada Posters	Visita Guiada Posters
11:15-11:45	Café	Café
11:45-12:20	Conferencias Simultáneas Diagnóstico y manejo de la Talla baja idiopática. <i>Dr. Pinchas Cohen, USA</i>	Conferencias Simultáneas Carcinoma paratiroideo. <i>Dr. John Bilezikian, USA</i>
12:25-12:55	Conferencia Premio Mejor Trabajo 2008	

XX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

12:55-13:30	Asamblea General de Socios	
13:30-14:30	Taller Almuerzo Controversias en Menopausia Participantes: <i>Dra Claudia Campusano</i> <i>Dr. Sergio Brantes</i> <i>Dra. Paulina Villaseca</i>	Taller Almuerzo Controversias en Andrología Terapia de sustitución hormonal en los mayores de 60 años A favor: <i>Dr. Eugenio Arteaga</i> En contra: <i>Dr. Rafael Ríos</i>
TARDE		
14:45-15:30	Conferencias Simultáneas Diagnóstico y manejo del cáncer de tiroides en niños. <i>Dr. Scott Reeves, USA</i>	Conferencias Simultáneas Regulador de la homeostasis energética <i>Dra. Sadaf Farooqi, Inglaterra</i>
15:30-16:30	Presentaciones Orales	Presentaciones Orales
16:30-17:00	Café	Café
17:00-17:40	Conferencia Plenaria Avances en la genética de la obesidad severa. <i>Dra. Sadaf Farooqi, Inglaterra</i>	
17:40-18:20	Conferencia “Premio al Investigador Destacado”. <i>Dr. Horacio Croxatto</i>	
18:20-18:50	Premio Mejor Trabajo Publicado Año 2009	
18:50-19:20	Premiación y Clausura	
22:00	Cena de camaradería	