

# Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

## Sumario

### Editorial

Cirugía bariátrica, una promesa en evolución.  
Pág. 4

### Artículo Original

Diseño de escala ecográfica predictora de malignidad en nódulos tiroideos: Comunicación preliminar.  
Pág. 6

### Casos Clínicos

Amenorrea hipotalámica. Consideraciones etiológicas y clínicas a raíz de un paciente.  
Pág. 11

Osteomalacia hipofosfatémica secundaria a sarcoma de muslo. Caso clínico.  
Pág. 15

Enfermedad de von Hippel Lindau en una familia chilena. Diagnóstico clínico y genético.  
Pág. 19

Hiponatremia grave como manifestación inicial de Síndrome de Sheehan de diagnóstico tardío. Caso clínico.  
Pág. 24

### Artículos por Invitación

Prevención y nuevas estrategias terapéuticas en diabetes autoinmune dependiente de insulina (DM 1). Segunda parte.  
Pág. 28

Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica: Avances en la detección, diagnóstico, conducta y tratamiento.  
Pág. 36

### Artículo de Revisión

Efectos de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo óseo.  
Pág. 43

## Summary

### Editorial

Bariatric surgery, an evolving promise.  
pp. 4

### Original Article

An ultrasound score to predict the presence of papillary thyroid carcinoma. Preliminary report.  
pp. 6

### Case Reports

Hypothalamic amenorrhea. Report of one case.  
pp. 11

Hypophosphatemic osteomalacia secondary to a sarcoma. Report of one case.  
pp. 15

Von Hippel Lindau disease. Report of an affected family.  
pp. 19

Hyponatremia secondary to panhypopituitarism. Report of one case.  
pp. 24

### Invited Review

Prevention and new therapeutic strategies for insulin dependent autoimmune diabetes (DM 1). Second part.  
pp. 28

Nonclassic congenital adrenal hyperplasia: State of the Art.  
pp. 36

### Review Article

Effects of bariatric surgery on bone metabolism.  
pp. 43



## 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](http://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.

### Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes 2010

Valor de las Suscripciones:

- Sin costo para los Socios de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.
- Valor de la suscripción anual para médicos no socios y profesionales de la salud: \$ 41.000
- Valor de número suelto para médicos no socios y profesionales de la salud: \$ 11.000
- Valor de la suscripción para médicos becarios y alumnos de medicina: \$ 31.000
- Valor de número suelto para médicos becarios y alumnos de medicina: \$ 8.500

Todos los valores señalados precedentemente incluyen IVA.

- Suscripciones al extranjero (Sudamérica), vía aérea: US\$ 120
- Suscripciones al extranjero (Centro y Norteamérica), vía aérea: US\$ 120
- Suscripciones al extranjero (Europa), vía aérea: US\$ 130

Todo cambio de dirección deberá comunicarse oportunamente. La Revista no se responsabiliza por la pérdida de ejemplares debido al no cumplimiento de esta disposición.

### 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](mailto:revendodiab@soched.cl)

### 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](mailto:mcristina@editorialiku.cl)



# SOCIEDAD CHILENA DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES

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. (Pediatria)

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<sup>er</sup> piso, Providencia. Santiago, Chile

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

# Contenido

<b>Editorial</b>	
Cirugía bariátrica, una promesa en evolución. José Manuel López M.	4
<b>Artículo Original</b>	
Diseño de una escala ecográfica predictora de malignidad en nódulos tiroideos. Comunicación preliminar. José Miguel Domínguez, René Baudrand, Eugenio Arteaga, Claudia Campusano, Gilberto González, Lorena Mosso, Gabriel Cavada, Francisco Cruz, Javiera Torres, Antonieta Solar, Tatiana Arias, Alejandra Pizarro, Marcelo Gómez y Carlos Fardella.	6
<b>Casos Clínicos</b>	
Amenorrea hipotalámica. Consideraciones etiológicas y clínicas a raíz de una paciente. Carolina Martínez C., Marisol García M. y José M. López M.	11
Osteomalacia hipofosfática secundaria a sarcoma de muslo. Caso clínico. Rafael Ríos S., Cristina Goens G., Josefina Jofré M., Virginia Martínez C. y Néstor Soto I.	15
Enfermedad de von Hippel Lindau en una familia chilena. Diagnóstico clínico y genético. Patricio Salman M., Nevenka Vucetich R. y José M. López M.	19
Hiponatremia grave como manifestación inicial de Síndrome de Sheehan de diagnóstico tardío. Caso clínico. René Díaz T. y Nelson Wohllk G.	24
<b>Artículos por Invitación</b>	
Prevención y nuevas estrategias terapéuticas en diabetes autoinmune dependiente de insulina (DM 1). Segunda parte. Carolina Avalos F., Rossana Román R. y Hernán García B.	28
Hiperplasia suprarrenal congénita no clásica: Avances en la detección, diagnóstico, conducta y tratamiento. Paulina M Merino y Ethel Codner.	36
<b>Artículo de Revisión</b>	
Efectos de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo óseo. Juan P. Valderas I. y Gilberto González V.	43
<b>Ética Humanismo y Sociedad</b>	
Artisanos del Cuidado. José Carlos Bermejo	51
<b>Personajes de la Endocrinología</b>	
Dr. Jerome W. Conn. José M. López M.	53
<b>Entrevistas</b>	
Dr. Jérôme Bertherat. Carmen Carrasco M.	55
Dr. Scott Rivkees. Alejandro Martínez A.	57
<b>Documentos</b>	
Recomendaciones actualizadas de la Internacional Menopause Society sobre terapia hormonal en la postmenopausia. Amos Pines, David Sturdee, Martin Birkhäuser, Marco Gambacciani y Nick Panay. International Menopause Society.	60
Encuesta sobre tratamiento del hipertiroidismo infantil. Alejandro Martínez A.	64
Síndrome de ovario poliquístico en la adolescencia: Diagnóstico y fisiopatología. Ethel Codner D.	67
Cambios de alimentación en prematuros ¿Algún beneficio? Verónica Mericq G.	72
Trabajos que postularon a Premio en el XX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes.	76
<b>Rincón de la Bioestadística</b>	
Modelación estadística: La regresión lineal simple. Gabriel Cavada Ch.	79
<b>Educación de pacientes</b>	
Diabetes Tipo 1. Adaptado de Hormone Foundation, USA.	84
<b>Autoevaluación</b>	
Preguntas de Endocrinología, Endocrinología Infantil y Diabetes Mellitus. José M. López M., Gloria López S. y Alejandro Martínez A.	86
<b>Noticias desde SOCHED</b>	
Premios otorgados.	89
Cuenta del XX Congreso. M <sup>a</sup> Isabel Hernández.	89
Calendario de Cursos, Simposios y Congresos.	89
<b>Segundo año de vida de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes</b>	
Cuenta.	93
Encuesta a lectores.	95
<b>Instrucciones a los autores</b>	97
<b>Índice de temas y autores</b>	105

# Content

<b>Editorial</b>	
Bariatric surgery, an evolving promise. José M. López M.	4
<b>Original Article</b>	
An ultrasound score to predict the presence of papillary thyroid carcinoma. Preliminary report. José Miguel Domínguez, René Baudrand, Eugenio Arteaga, Claudia Campusano, Gilberto González, Lorena Mosso, Gabriel Cavada, Francisco Cruz, Javiera Torres, Antonieta Solar, Tatiana Arias, Alejandra Pizarro, Marcelo Gómez and Carlos Fardella.	6
<b>Case Reports</b>	
Hypothalamic amenorrhea. Report of one case. Carolina Martínez C., Marisol García M. and José M. López M.	11
Hypophosphatemic osteomalacia secondary to a sarcoma. Report of one case. Rafael Ríos S., Cristina Goens G., Josefina Jofré M., Virginia Martínez C. and Néstor Soto I.	15
Von Hippel Lindau disease. Report of an affected family. Patricio Salman M., Nevenka Vucetich R. and José M. López M.	19
Hypnatremia secondary to panhypopituitarism. Report of one case. René Díaz T. and Nelson Wohllk V.	24
<b>Invited Reviews</b>	
Prevention and new therapeutic strategies for insulin dependent autoimmune diabetes (DM 1). Second part. Carolina Avalos F., Rossana Román R. and Hernán García B..	28
Nonclassic congenital adrenal hyperplasia: State of the Art. Paulina Merino and Ethel Codner.	36
<b>Review Article</b>	
Effects of bariatric surgery on bone metabolism. Juan P. Valderas I. and Gilberto González V.	43
<b>Ethics, Humanism and Society</b>	
Artisans of care. José Carlos Bermejo	51
<b>Outstanding Endocrinologists</b>	
Dr. Jerome W. Conn. José M. López M.	53
<b>Interviews</b>	
Dr. Jérôme Bertherat. Carmen Carrasco M.	55
Dr. Scott Rivkees. Alejandro Martínez A.	57
<b>Documents</b>	
Update recommendations of the International Menopause Society about hormone replacement therapy in postmenopause. Amos Pines, David Sturdee, Martin Birkhäuser, Marco Gambacciani and Nick Panay. International Menopause Society	60
Inquiry about hyperthyroidism in children. Alejandro Martínez A.	64
Polycystic ovary syndrome in adolescence: diagnosis and physiopathology. Ethel Codner D.	67
Feeding changes in premature babies. Is there any benefit? Verónica Mericq G.	72
Work which postulated a prize at the XX Chilean Congress of Endocrinology and Diabetes.	76
<b>The Biostatistical corner</b>	
Statistical modeling: Simple linear regression. Gabriel Cavada Ch.	79
<b>Patient education</b>	
Type 1 diabetes. Adapted from Hormone Foundation, USA.	84
<b>Self assessment</b>	
Questions on Endocrinology, Pediatric Endocrinology and Diabetes Mellitus. José M. López M., Gloria López S. and Alejandro Martínez A.	86
<b>News from SOCHED</b>	
Awards granted.	89
Report of the XX Congress. M <sup>a</sup> Isabel Hernández.	89
Schedule of courses, symposia and congresses.	89
<b>Second year of Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes</b>	
Report.	93
Inquiry to readers.	95
<b>Instructions to authors</b>	97
<b>Subject and author index</b>	105

## Cirugía bariátrica, una promesa en evolución

### *Bariatric surgery, an evolving promise*

La obesidad con su cortejo de patologías asociadas ha irrumpido en las recientes décadas como una verdadera pandemia en el mundo desarrollado y también en los países que van en vía de serlo, como los de nuestra América Latina. Se inició como un problema emergente en la Medicina de adultos, pero hoy también hace estragos en la población infantil. Respecto a esta última, en Chile se ha pasado, casi con brusquedad, desde la desnutrición infantil a la obesidad infantil.

Las cifras son dramáticas: en el mundo más de 300.000.000 de personas padecen de obesidad mórbida, es decir superan un IMC de 40 kg/m<sup>2</sup>. La gravedad de la obesidad toma cuerpo en la forma de co-morbilidades como diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca y respiratoria, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, artrosis, trastornos gonadales y de la fertilidad, etc. Por años el esfuerzo terapéutico ha estado centrado en lograr que el balance calórico entre ingesta y gasto sea negativo, y de este modo el déficit calórico inducido sea aportado por las reservas energéticas del tejido graso. Sin embargo, la orientación basada en dietas restrictivas y ejercicio, con o sin drogas coadyuvantes, ha sido en general decepcionante, con resultados inicialmente positivos, pero con imposibilidad en la mayoría de los pacientes de mantener lo logrado. El tema de la obesidad es de notorio interés público, prueba de lo cual es la extendida industria de institutos y gimnasios dedicados en gran parte a los obesos, como asimismo la encargada de proveer medicamentos o productos naturales con efectivos o supuestos efectos para reducir el peso corporal.

Este panorama desolador se ha arrastrado por años hasta que hizo su aparición la cirugía bariátrica, y que desde entonces ha tenido una demanda creciente. Así, en 1995 en EE.UU. 15.000 personas se sometieron a cirugía bariátrica, pero ya el año 2008 esa cifra superaba los 200.000 pacientes obesos operados. En Chile, esta cirugía empezó en 1992 y hoy ha seguido un curso ascendente; en la actualidad se operan en Chile alrededor de 2.000 pacientes por año.

Las técnicas quirúrgicas han variado, tanto en la aproximación al problema de reducir la capacidad gástrica, como en la vía de abordaje para llevarlo a cabo, desde la laparotomía abierta a la laparoscopia. La evidencia actual sustenta que la cirugía bariátrica logra reducciones importantes de peso (> 40 kg) con la ventaja de hacer perdurable esta pérdida. En aquellos centros que tienen un enfoque multidisciplinario para el tratamiento quirúrgico, el éxito a 5 años puede llegar a 80%, dependiendo de la técnica usada. En conjunto con esta baja de peso se asiste a la remisión o mejoría de las co-morbilidades, entre ellas la diabetes mellitus, con la consecuente disminución de la mortalidad de esta población.

Sin embargo, la desesperanza del tratamiento clásico no puede desembocar en un entusiasmo desbordante por esta forma quirúrgica de enfocar la obesidad. Evidentemente existen complicaciones tanto de carácter precoz como a mayores plazos. De allí la responsabilidad de los endocrinólogos, que son los primeros consultados, de conocer en profundidad las luces y sombras de esta cirugía. Sólo así podrán guiar y aconsejar adecuadamente a los pacientes que lo solicitan.

Las complicaciones tempranas están en relación al procedimiento quirúrgico, y son variables (< 10%) dependiendo de las características del paciente (edad, daño vascular, etc.) de la experiencia y capacidad del equipo quirúrgico, y del tipo de operación elegida. Las más frecuentes son hemorragia, obstrucción intestinal, dehiscencia de anastomosis, tromboembolismo, infección, etc. Una vez superada la operación el paciente no queda exento de riesgos a largo plazo, de instalación lenta, y que son derivados de carencias nutricionales y de vitaminas, aparición de hipoglicemia, detrimento de la calidad del hueso y neuropatías.

Los procedimientos quirúrgicos usados más importantes son: a) el "by pass" gástrico en Y de Roux, b) gastrectomía tubular o en manga y c) la banda gástrica ajustable. El "by pass" en Y de Roux consiste en crear un pequeño bolsillo gástrico (15-20 cc de capacidad), el cual se anastomosa al yeyuno proximal en 7 de Roux de 1 a 2 m, evitando que el flujo de alimentos pase por el estómago, el duodeno y el yeyuno inicial. La mortalidad del procedimiento es de 0,5% y la morbilidad está directamente relacionada con la experiencia del equipo quirúrgico, habida consideración que se trata de pacientes de alto riesgo.

Esta cirugía, que aísla la parte del tracto digestivo donde son absorbidos numerosos micronutrientes, deriva en algún

grado de mala absorción. Entre ellos se aprecia deficiencia de hierro, de calcio por la hipocloridia, magnesio y zinc. También pueden objetivarse carencias de vitaminas C, D, B6, B12 y folato. Derivado de estas carencias puede aparecer anemia, disminución de la masa ósea con hiperparatirodismo de grado variable e incluso síndrome neurológico como la encefalopatía de Wernicke.

Si miramos el problema con un lente más endocrinológico veremos que el procedimiento quirúrgico causa disminución de somatostatina, grelina, leptina y aumento de GLP-1. Este conjunto de cambios señala la complejidad del hecho, más aún si consideramos que la dilucidación de las acciones e interacciones de estas hormonas aún están lejos de haberse alcanzado.

Otro efecto no deseado es la hipoglicemia que puede aparecer alrededor de un año después de la operación, de tipo postprandial en asociación al síndrome de “dumping”, y que puede tornarse en un hecho francamente limitante de la calidad de vida por el dolor abdominal, hipotensión y diarrea.

Inicialmente se pensaba que esta operación funcionaba por la restricción gástrica y algún grado de mala absorción por el “by pass” de estómago e intestino delgado proximal. La investigación a lo largo de estos años ha demostrado que sólo hay déficit de absorción de nutrientes en el segmento de intestino por el que no pasa el alimento, y no hay mala absorción calórica-proteica. Por otra parte, la llegada precoz del alimento al intestino delgado distal por el “by pass” explicaría la rápida mejoría de la diabetes vista en estos pacientes.

La gastrectomía en manga o tubular, que reduce la capacidad gástrica a 100 ó 150 cc, ha aparecido en los últimos 5 años como una interesante alternativa terapéutica. Es fundamentalmente restrictiva, produce una importante reducción de la grelina y tiene el inconveniente de no ser reversible. Sus resultados a 3 años plazo son similares a los del “by pass”, pero no se dispone de experiencia respecto de períodos más largos.

La banda gástrica ajustable apareció como un método muy promisorio para disminuir la capacidad de alimentación, con bajo riesgo y de carácter reversible. Lamentablemente, la experiencia general, salvo una australiana, no ha sido buena con este método; dado que la tolerancia al cuerpo extraño en el largo plazo no es satisfactoria la técnica se utiliza poco en la actualidad.

Este número de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes expande el tema al tratar el impacto de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo óseo, a través de una completa revisión de los Drs. J.P. Valdera y G. González.

Como corolario debiera quedar para nuestros lectores que esta cirugía es un gran paso, pero que requiere un juicioso análisis de los pacientes antes de efectuarla y un seguimiento conciente y metódico para detectar las complicaciones y tratarlas. El paciente debe entender que así como se quita un peso de encima, adquiere otro que es el de la responsabilidad de nunca dejar el control médico especializado. Estas técnicas para ser eficientes y de bajo riesgo deben ser llevadas a cabo en centros que cuenten con todo el equipamiento profesional y tecnológico necesario.

**Dr. José Manuel López M.**  
**Editor**

## Artículo Original

# Diseño de una escala ecográfica predictora de malignidad en nódulos tiroideos. Comunicación preliminar

José Miguel Domínguez<sup>1,2</sup>, René Baudrand<sup>1,2</sup>, Eugenio Arteaga<sup>1,2</sup>, Claudia Campusano<sup>1,2</sup>, Gilberto González<sup>1,2</sup>, Lorena Mosso<sup>1,2</sup>, Gabriel Cavada<sup>a</sup>, Francisco Cruz<sup>3</sup>, Javiera Torres<sup>4</sup>, Antonieta Solar<sup>4</sup>, Tatiana Arias<sup>2</sup>, Alejandra Pizarro<sup>2</sup>, Marcelo Gómez<sup>2</sup> y Carlos Fardella<sup>1,2</sup>

## An ultrasound score to predict the presence of papillary thyroid carcinoma. Preliminary report

Departamentos de Endocrinología<sup>1</sup>, Centro de Tiroides<sup>2</sup>, Radiología<sup>3</sup> y Anatomía Patológica<sup>4</sup>, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile. Bioestadístico, Escuela de Salud Pública Universidad de Chile, Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.

Correspondencia a:  
Dr. Carlos E. Fardella.  
Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Lira 85, 5° piso. Santiago, Chile.  
Teléfono: 3543095.  
Fax: 6385675.  
E-mail: cfardella@med.puc.cl

**Background:** Thyroid nodules are common and associated to a low risk of malignancy. Their clinical assessment usually includes a fine needle aspiration biopsy (FNAB). **Aim:** To identify ultrasonographic characteristics associated to papillary thyroid carcinoma (PTC) and generate a score that predicts the risk of PTC. **Material and Methods:** Retrospective review of all fine needle aspiration biopsies of the thyroid performed in a lapse of two years. Biopsies that were conclusive for PTC were selected and compared with an equal amount of randomly selected biopsies that disclosed a benign diagnosis. **Results:** One hundred twenty two biopsies of a total of 1,498 were conclusive for PTC. Univariate analysis showed associations with PTC for the presence of micro-calcifications (Odds ratio (OR) 49.2; 95% confidence intervals (CI) 18.7-140.9), solid predominance (OR 25.1; 95% CI 6-220), hypoechogenicity (OR 23.5, 95% CI 6.5-122.6), irregular borders (OR 17, 95% CI 7.2-42.9), lymph node involvement (OR 12.3, 95% CI 2.7-112), central vascularization (OR 12.2, 95% CI 4.8-33.3), local invasion and hyperechogenicity (OR 0.2; CI 95% CI 0.03-0.6). Multivariate analysis disclosed micro-calcifications (OR 28.1; CI 95% 8.9-89), hypoechogenicity (OR 9.4; 95% CI 1.5-59.5) and irregular borders (OR 4.7; CI 95% 1.5-15) as the variables independently associated with the presence of PTC. The prevalence of PTC in the presence of the three variables was 97.6% (Likelihood ratio (LR) 45) and 5.4% in their absence (LR 0.06). **Conclusions:** This scale predicts the presence or absence of PTC using simple ultrasound characteristics (Rev Méd Chile 2009; 137: 1031-6).

**Key words:** Biopsy, fine-needle, carcinoma, papillary, thyroid neoplasms.

Reproducido con autorización de la Revista Médica de Chile (Rev Méd Chile 2009; 137: 1031-1036)

Los nódulos tiroideos son una patología prevalente y se encuentran en hasta 70% de los pacientes que se realizan una ecografía tiroidea<sup>1</sup>. El enfrentamiento habitual incluye la medición de hormona tiroestimulante (TSH) y, en ausencia de hipertiroidismo, el estudio histológico a través de una punción aspirativa con aguja fina (PAAF), cuyo resultado es benigno en 95% de los casos<sup>2</sup>.

La PAAF tiroidea es un procedimiento económico, rápido y relativamente sencillo. Tiene una sensibilidad entre 65% y 98% y una especificidad entre 72% y 100%

para el diagnóstico de CPT y que ha permitido reducir el número de tiroidectomías innecesarias desde su utilización masiva<sup>3</sup>. Aun así, es una técnica medianamente invasiva, con una tasa de muestras insatisfactorias cercanas a 15% y que intenta identificar una patología que sólo se encuentra en 5% de los pacientes que se someten a ella. Por lo anterior, y con el objetivo de optimizar el estudio histológico en pacientes con patología nodular y focalizarlo en aquéllos con mayor riesgo de cáncer, se ha intentado precisar aquellas características ecográficas que permitan estimar, de un modo

menos invasivo, el riesgo individual de malignidad en cada paciente<sup>3</sup>.

La ecografía tiroidea permite, además de localizar los nódulos, definir elementos como su tamaño, estructura (sólida o quística), forma (relación altura/ancho), ecogenicidad, características de los bordes, presencia de calcificaciones y halo, patrón predominante del flujo al estudio con doppler y presencia de invasión local o compromiso de linfonodos vecinos<sup>3</sup>. Estos factores han sido evaluados en cuanto a su asociación con carcinoma papilar tiroideo (CPT), encontrándose publicaciones con resultados diversos. Al revisar la literatura, descubrimos que los elementos ecográficos asociados a CPT son múltiples y que no existe en la actualidad un consenso sobre cuáles predicen la presencia de neoplasia ni su importancia relativa. Entre los más estudiados destacan la hipoecogenicidad del nódulo, la presencia de microcalcificaciones, bordes irregulares o poco definidos, ausencia de halo hipoecogénico, predominio de flujo central al estudio con doppler color y la invasión de estructuras vecinas o ganglionares<sup>3</sup>.

Uno de los factores que probablemente influye en la heterogeneidad de los resultados publicados es la ausencia de criterios que estandaricen la forma en que se realiza e interpreta la ecografía. Lo anterior queda de manifiesto al analizar la forma en que se determina la ecogenicidad del tumor, pues mientras algunos autores lo hacen comparando el nódulo con el parénquima tiroideo que lo rodea, otros con los músculos peritiroideos y otros ni siquiera lo especifican.

La evidencia actual permite reconocer que el tamaño de los nódulos no incide en el riesgo de CPT<sup>3,4</sup>. Asimismo, se han asociado a malignidad la presencia de hipoecogenicidad, microcalcificaciones, bordes irregulares, invasión local, compromiso de uno o más linfonodos y el predominio de un flujo central en el estudio con doppler color; así como la ausencia de un halo que rodee al nódulo<sup>3,5,6</sup>. La asociación de otros elementos como forma y elasticidad del nódulo, son más controversiales como factores de riesgo<sup>7-9</sup>.

El objetivo de este estudio fue identificar las características ecográficas de los nódulos tiroideos asociadas a CPT en biopsias obtenidas por PAAF y, a partir de éstos, desarrollar una escala de puntaje predictora de malignidad.

## Pacientes y Método

Se realizó un análisis de todas las PAAF de nódulos tiroideos realizadas en 1.411 pacientes en el Centro de Tiroides del Departamento de Endocrinología de la Pontificia Universidad Católica de Chile, entre los meses de febrero de 2006 y abril de 2008. Se seleccionaron aquellas concluyentes de CPT y se compararon con igual número de ecografías cuyo estudio histológico por PAAF resultó benigno (tiroiditis linfocitaria o nódulo coloideo), seleccionadas al azar y realizadas en pacientes de género y edad equivalentes. Dada la imposibilidad de precisar su condición de benignidad o malignidad a través de la PAAF, no se incluyeron los

nódulos cuyo estudio por este método concluyó lesión folicular. Tres de los autores (JMD, RB, AP) revisaron de manera retrospectiva, y basados en una pauta preestablecida, los informes de las ecografías realizadas por 6 radiólogos con un ecógrafo Phillips HDX11, utilizando un transductor lineal de alta resolución de 5-12 MHz, y se analizaron de manera oculta al resultado del estudio histológico todos los nódulos. Las características ecográficas analizadas y su definición fueron las siguientes: a) Hipo e hiperecogenicidad: presencia de tejido de menor o mayor ecogenicidad respecto al parénquima tiroideo, respectivamente<sup>9-12</sup>; b) Predominio sólido: más del 50% de la superficie tenía esa consistencia<sup>11,13</sup>; c) Bordes irregulares: imposibilidad de delimitar el nódulo<sup>9,13,14</sup>; d) Microcalcificaciones: presencia de múltiples imágenes hiperecogénicas menores a 1 mm sin sombra acústica asociada<sup>11,12,14</sup>; e) Ausencia de halo: imposibilidad de identificar un anillo hipoecogénico alrededor del nódulo<sup>13,14</sup>; f) Vascularización central: predominio de este patrón al estudio con doppler color<sup>14</sup>. g) Invasión local: definida por infiltración de estructuras contiguas<sup>11</sup>. h) Adenopatía sospechosa: linfonodo redondeado con microcalcificaciones, hipoecogénico respecto a los músculos peritiroideos, apariencia quística, vascularización difusa o pérdida de hilio<sup>12,15</sup>. Las PAAF se realizaron bajo guía ecográfica con aguja de 21 gauge. Las muestras obtenidas fueron fijadas en formalina tamponada al 10%. Cada una de ellas se procesó como block, para lo cual fueron centrifugadas a 4.000 revoluciones por minuto durante seis minutos. Posterior a esto se obtuvo un sedimento que fue incluido en parafina y del que se realizaron cortes seriados en al menos dos niveles, de 5 µm de espesor y teñidos con hematoxilina eosina. Todos los casos fueron diagnosticados por un patólogo experto de nuestro centro. Se consideraron aptas para diagnóstico histopatológico las muestras que incluyeran al menos seis grupos de quince células evaluables, de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud<sup>3</sup>. Se estudió la asociación entre el "patrón de oro" y cada característica ecográfica mediante la dócima de independencia basada en la prueba de chi cuadrado o el test de Fisher. Para estimar la fuerza de la asociación se utilizó el Odds Ratio (OR) con su respectivo intervalo de confianza. Mediante un análisis de regresión logística, que incluyó aquellas características que en el análisis univariado resultaron estadísticamente significativas, se creó un modelo predictivo que permitió obtener los coeficientes asociados a cada una de las variables ecográficas analizadas y su relación con la presencia de CPT. El signo del coeficiente indica la dirección en que se mueve la probabilidad y su valor absoluto, el incremento o disminución de riesgo por cada unidad que éste aumente cuando el resto de las variables no se modifica. Según los coeficientes obtenidos, y con el objetivo que el modelo generado tuviera aplicación clínica, se asignó un puntaje a cada una de las variables incluidas en él, se confeccionó una escala para estimar la probabilidad de presencia o ausencia de CPT según el puntaje obtenido y se calcularon las razones de verosimilitud o likelihood ratio (LR) para presencia de CPT en cada categoría. Se consideró

## Artículo Original

**Tabla 1. Resultado del análisis univariado entre características ecográficas y presencia de Carcinoma Papilar de Tiroides (CPT)**

Característica ecográfica	CPT	Lesiones Benignas	p	OR (IC 95%)
Microcalcificaciones	78,6%	7%	< 0,001	49,2 (18,7-140,9)
Predominio sólido	98%	66,7%	< 0,001	25,1 (6-220)
Hipoecogenicidad	96,7%	55,6%	< 0,001	23,5 (6,8-122,6)
Bordes irregulares	60,7%	8,3%	< 0,001	17 (7,2-42,9)
Adenopatía sospechosa	26%	2,8%	< 0,001	12,3 (2,7-112)
Vascularización central	60%	9%	< 0,001	12,2 (4,8-33,3)
Invasión local	7,6%	0%	0,02	-
Hiperecogenicidad	3,7%	20%	0,001	0,2 (0,03-0,6)
Ausencia de halo	66,1%	75,3%	0,2	1,6 (0,7-3,5)

\* La ausencia de invasión local en pacientes con patología benigna impidió el cálculo del OR.

un nivel de significación de 5% y los intervalos de confianza son de nivel 95%. Para el análisis estadístico y la generación de la escala de puntaje se utilizó el programa STATA versión 10.0 (StataCorp, Collage Station, TX).

### Resultados

Se realizaron 1.711 PAAF en 1.411 pacientes. Ninguno de los procedimientos se asoció a complicaciones que requirieran de la hospitalización del paciente. Del total de nódulos estudiados, se obtuvo muestra satisfactoria para el estudio histológico en 1.498 (87,5%), de los cuales 122 (8,1%) correspondieron a CPT y fueron comparados con igual número de punciones con estudio histológico benigno. De los 224 nódulos incluidos en el análisis, 206 (89,7%) provenían de pacientes de género femenino y la edad fue de  $46,2 \pm 14,7$  años. Los nódulos puncionados tuvieron un diámetro de  $15,3 \pm 8,8$  mm. En el análisis univariado, se asociaron a CPT la presencia de microcalcificaciones (OR 49,2; IC 95% 18,7-140,9), predominio sólido (OR 25,1; IC 95% 6-220), hipoecogenicidad (OR 23,5; IC 95% 6,5-122,6), bordes irregulares (OR 17; IC 95% 7,2-42,9), adenopatía sospechosa (OR 12,3; IC 95% 2,7-112), vascularización central (OR 12,2; IC 95% 4,8-33,3), invasión local ( $p < 0,05$ ) e hiperecogenicidad (OR 0,2; IC 95% 0,03-0,6) (Tabla 1). El tamaño fue menor en los CPT que en los nódulos benignos ( $13,63 \pm 7,9$  mm vs  $16,8 \pm 7,9$  mm,  $p = 0,005$ ). En la regresión logística mantuvieron la significación: microcalcificaciones (OR 28,1; IC 95% 8,9-89), hipoecogenicidad (OR 9,4; IC 95% 1,5-59,5) y bordes irregulares (OR 4,7; IC 95% 1,5-15). Este modelo se asoció a una curva ROC con un área de 0,93, lo que refleja su buena capacidad predictiva. Los coeficientes obtenidos para estas variables con el modelo predictivo aplicado fueron los siguientes: microcalcificaciones 3,3;

**Tabla 2. Escala de puntaje predictiva para Carcinoma Papilar Tiroideo (CPT)**

Puntaje	Porcentaje de Carcinoma Papilar	Porcentaje de Lesiones Benignas	Likelihood ratio
0	5,4	94,6	0,06
1-2	14,3	85,7	0,15
3-5	72,8	27,2	2,37
6	97,6	2,4	45

Borde irregular: 1 punto; Hipoecogenicidad: 2 puntos; Microcalcificaciones: 3 puntos.

hipoecogenicidad 2,2 y bordes irregulares 1,35. En base a ellos, se asignó a estas características ecográficas 3, 2 y 1 punto, respectivamente, y se confeccionó una escala clínicamente aplicable que evaluó la prevalencia de cáncer según la suma total de puntos (Tabla 2). El 24,2% de los nódulos no presentó ninguna de estas características y sólo 5,4% de ellos tenía CPT (Likelihood Ratio 0,06). En el otro extremo, 26,8% de los nódulos estudiados tenía las tres y el 97,6% de ellos presentaba CPT (Likelihood Ratio 45).

### Discusión

Los resultados de este estudio sugieren que la ecotomografía tiroidea y la aplicación de la escala de puntaje generada son capaces de diferenciar de manera eficiente las lesiones malignas de las benignas: en presencia de hipoecogenicidad, microcalcificaciones y bordes irregulares existe una elevada prevalencia de CPT (97,6%) y en ausencia de ellas ésta es muy baja (5,4%), con likelihood

ratios de 0,06 y 45, respectivamente. En nuestro medio se asociaron a CPT: la presencia de microcalcificaciones, hipocogenicidad, bordes irregulares, predominio sólido, adenopatía sospechosa, vascularización central e invasión local. Tras un análisis multivariado, sólo las tres primeras mantuvieron la significación y permitieron la confección de la escala descrita. En relación a estas variables, publicaciones previas comunican una especificidad que fluctúa entre 85% y 95% para microcalcificaciones, 83% y 85% para bordes irregulares y 80% asociado a la vascularización de predominio central<sup>3,5,19,20</sup>. La asociación de cualquiera de las anteriores con hipocogenicidad en algunos trabajos ha permitido reconocer cerca de 90% de los CPT<sup>3,5,19,20</sup>, permitiendo así, a juicio de los autores, plantear la disminución del número de PAAF para el estudio de los nódulos tiroideos<sup>4</sup>. Uno de los problemas reportados en estos estudios radica en la limitada sensibilidad de estas características, lo que ha limitado su capacidad predictiva<sup>3</sup>. Aunque no mantuvieron la significación en la regresión logística, debemos reconocer la utilidad de variables como la presencia de adenopatía sospechosa e invasión local, que pese a tener una sensibilidad limitada para CPT, 26% y 7,6%, respectivamente, tuvieron una alta especificidad derivada de su aún menor representación en el grupo de nódulos benignos: 2,8% la primera y 0% la última. Esto permite, en presencia de cualquiera de ellas, y aún en ausencia de las características que componen la escala propuesta, estimar un alto riesgo de CPT, que debiera motivar el estudio dirigido con PAAF de estos nódulos<sup>2,3</sup>. El cálculo de la razón de verosimilitud o likelihood ratio (LR), permite estimar la probabilidad posttest de CPT en todo paciente sometido a ecografía tiroidea<sup>18</sup>. Así, LR sobre 10 y bajo 0,1, como los obtenidos en este estudio, producen una significativa variación de la probabilidad pretest de una patología y, derivado de ello, generan cambios en el enfrentamiento o manejo de un paciente, que en este caso podrían, por ejemplo, sugerir el seguimiento ecográfico en ausencia de las 3 variables (LR 0,06), considerar la tiroidectomía total en presencia de las 3 variables (LR 45)<sup>3,5,18</sup>, y realizar estudio con PAAF en aquellos nódulos con puntaje intermedio (1 a 5). Esto cobra aún más importancia si consideramos que 50% de los nódulos tiroideos incluidos en esta serie tuvo 0 ó 6 puntos en la evaluación ecográfica. Otra de las ventajas de la escala generada es su composición por tres variables de fácil reconocimiento ecográfico y cómoda retención por el clínico, lo que posibilitaría su realización por equipos que no sean altamente sofisticados, aun cuando la buena calidad de una imagen obtenida con un equipo de última generación facilita la detección de las características descritas. En relación al menor tamaño de los CPT respecto a los nódulos benignos, estimamos que esto deriva de una práctica recomendada por diversas guías clínicas y expertos, que sugieren el estudio con PAAF de aquellas lesiones menores a 1 cm en presencia de características ecográficas asociadas a mayor riesgo de CPT<sup>3,21</sup>. Lo anterior confiere aún más utilidad a la escala generada, pues ayudará a discriminar de manera eficiente en este grupo de pacientes, a quienes más

se beneficien del estudio con PAAF. La principal limitación de este trabajo es la utilización del estudio histológico obtenido por PAAF para el diagnóstico de CPT y no el de la pieza quirúrgica completa, que es el patrón de oro en esta patología. En el subgrupo de nuestros pacientes que tenían estudio con PAAF que concluía CPT y además se realizaron tiroidectomía total, existió concordancia en 98,6% de los casos, cifra similar a la descrita en la literatura, que reporta sensibilidad y especificidad promedio de 85% y 95%, respectivamente<sup>3,18,22</sup>. Considerando los puntos anteriores, esta escala se encuentra en proceso de validación por medio de su aplicación prospectiva en pacientes tiroidectomizados con CPT y patología tiroidea benigna, evaluados previamente con ecografía por medio de un protocolo que certifica con detalle la presencia o ausencia de cada una de las características descritas. En conclusión, presentamos una escala que estima de manera clínicamente eficiente la probabilidad de CPT en pacientes con nódulos tiroideos, lo que en el futuro podría derivar en cambios significativos en el manejo que actualmente se hace de esta patología.

## Referencias

1. EZZAT S, SARTI DA, CAIN DR, BRAUNSTEIN GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1838-40.
2. HEGEDUS L. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351: 1764-71.
3. GHARIB H, PAPPINI E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 707-35.
4. FARDELLA C, JIMÉNEZ M, GONZÁLEZ H, LEÓN A, GOÑI I, CRUZ F, et al. Características de presentación del microcarcinoma papilar de tiroideos. Experiencia retrospectiva de los últimos doce años. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 1305-10.
5. PAPPINI E, GUGLIELMI R, BIANCHINI A, CRESCENZI A, TACCOGNA S, NARDI F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1941-6.
6. MANDEL SJ. Diagnostic use of ultrasonography in patients with nodular thyroid disease. *Endocr Pract* 2004; 10: 246-52.
7. KIM JY, LEE CH, KIM SY, JEON WK, KANG JH, AN SK, et al. Radiologic and pathologic findings of nonpalpable thyroid carcinomas detected by ultrasonography in a medical screening center. *J Ultrasound Med* 2008; 27: 215-23.
8. RAGO T, SANTINI F, SCUTARI M, PINCHERA A, VITTI P. Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2917-22.
9. ALEXANDER EK, MARQUESE E, ORCUTT J, BENSON CB, FRATES MC, DOUBILET PM, et al. Thyroid nodule shape and prediction of malignancy. *Thyroid* 2004; 14: 953-8.
10. CAPPELLI C, CASTELLANO M, PIROLA I, GANDOSI E, DE MARTINO E, et al. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 27-31.
11. TAE HJ, LIM DJ, BAEK KH, PARK WC, LEE YS, CHOI JE, et al. Diagnostic value of ultrasonography to distinguish between

## Artículo Original

- benign and malignant lesions in the management of thyroid nodules. *Thyroid* 2007; 17: 461-6.
12. KIM EK, PARK CS, CHUNG WY, OH KK, KIM DI, LEE JT, et al. New sonographic criteria for recommending fineneedle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *Am J Roentgenol* 2002; 178: 687-91.
  13. ITO Y, AMINO N, YOKOZAWA T, OTA H, OHSHITA M, MURATA N, et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules in 900 patients: comparison among ultrasonographic, cytological, and histological findings. *Thyroid* 2007; 17: 1269-76.
  14. HOANG JK, LEE WK, LEE M, JOHNSON D, FARRELL S. Us Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007; 27: 847-60.
  15. FRATES MC, BENSON CB, CHARBONEAU JW, CIBAS ES, CLARK OH, COLEMAN BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005; 237: 794-800.
  16. SHIMURA H, HARAGUCHI K, HIEJIMA Y, FUKUNARI N, FUJIMOTO Y, KATAGIRI M, et al. Distinct diagnostic criteria for ultrasonographic examination of papillary thyroid carcinoma: a multicenter study. *Thyroid* 2005; 15: 251-8.
  17. LEBoulLEUX S, GIRARD E, ROSE M, TRAVAGLI JP, SABBah N, CAIlLOU B, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3590-4.
  18. GUYATT G, SACKETT D, HAYNES B. Evaluating diagnostic tests. En: Haynes B, Sackett D, Guyatt G, Tugwell D. *Clinical Epidemiology. How to do clinical practice research*. Lippincott Williams & Wilkins 2006; 273-322.
  19. PAPINI E. The dilemma of non palpable thyroid nodules. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 3-4.
  20. FRASOLDATI A, VALCAVI R. Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. *Endocr Pract* 2004; 10: 261-8.
  21. CAMPUSANO C, BELLO F, GONZÁLEZ R, LAM J, LIBERMAN C, MUNIZAGA F, et al. Consenso de diagnóstico y manejo de los nódulos tiroideos no palpables. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 1249-55.
  22. VALENZUELA L, CIFUENTES L. Validez de estudios de tests diagnósticos. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 401-4.

## Amenorrea hipotalámica. Consideraciones etiológicas y clínicas a raíz de una paciente

Carolina Martínez C.<sup>1</sup>, Marisol García M.<sup>1</sup> y José M. López M.<sup>2</sup>

### Hypothalamic amenorrhea. Report of one case

*Hypothalamic amenorrhea is secondary to the dysfunction of the hypothalamic pacemaker that regulates the pulsatile secretion of gonadotropin releasing hormone (GnRH). We report a 21 years old female with an isolated and persistent hypogonadotropic hypogonadism probably of congenital origin. The patient had a good olfactory function, did not have anatomical alterations and two GnRH stimulation tests showed a pre puberal pattern. Hormone replacement therapy allowed her to complete her puberal development.*

**Key words:** Amenorrea hipotalámica, amenorrea hipotalámica funcional, hipogonadismo hipogonadotrópico, hipogonadismo hipogonadotrópico aislado congénito.

<sup>1</sup>Residente Becario de Endocrinología. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Endocrinología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a:

Carolina Martínez C.

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

Teléfono 3543095. Fax: 6385675.

E-mail: Kalumartinez@gmail.com

No hay conflictos de interés. No requirió financiamiento

Recibido: 16 de Octubre de 2009

Aceptado: 02 de Noviembre de 2009

### Introducción

El síndrome de amenorrea hipotalámica (AH) es una entidad clínica polimorfa que en la mayoría de los casos es producida por disfunción del marcapaso hipotalámico que determina la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). El trastorno puede corresponder a una alteración cuantitativa o cualitativa de GnRH que va desde su ausencia a cambios en la frecuencia y amplitud de su secreción<sup>1</sup>.

En 1980 Knobil y col<sup>2</sup>, demostraron en monos rhesus que la destrucción del núcleo arqueado del hipotálamo abolía la secreción pulsátil de LH y que esta secreción podía ser repuesta si se administraba GnRH en forma de pulsos horarios; este hecho no sucedía si la inducción se hacía en forma continua, enfatizando la importancia de la pulsatilidad.

Las alteraciones en la producción de GnRH responden a diversas etiologías que generan una amplia área de manifestaciones clínicas, dependiendo de la edad del paciente y del grado de disfunción hipotalámica. En la mujer, el trastorno puede manifestarse clínicamente como desarrollo puberal ausente o incompleto y por amenorrea. De las causas de AH la etiología funcional es la más frecuente, donde la pulsatilidad de la secreción de GnRH es anómala; sin embargo, existen otras causas orgánicas ya sea a nivel macroscópico o genético celular, que deben ser consideradas.

El caso de una paciente adolescente con amenorrea

secundaria, y que fue seguida en su evolución por varios años, permite discutir distintos planteamientos diagnósticos respecto del origen de su patología. Dada la trascendencia y las repercusiones que pueden derivarse de este tipo de trastorno creemos de interés su presentación.

El estudio incluyó un test de olfato que señaló una fina capacidad de percepción olfativa.

Dentro de las causas de AH funcional que se deben considerar están los factores psicógenos, la anorexia nerviosa, bulimia y trastornos de alimentación, depresión y estrés, ejercicio excesivo, pérdida de peso mayor de 10-15%<sup>5</sup>, estrés físico como el de cirugías mayores y quemaduras, cirugía de "by pass" gástrico y traumatismos graves.

### Caso clínico

Mujer de 21 años que presentaba amenorrea a partir de los 14 años de edad. Tuvo sólo dos reglas después de su menarquía ocurrida a los 12 años y 10 meses. Su desarrollo estatural fue normal, así como su peso y estado nutricional. No tenía trastornos del ánimo, de la imagen corporal u otras patologías psiquiátricas, ni tampoco actividad física excesiva. No relataba antecedentes mórbidos personales ni familiares de importancia. Tampoco recibía medicación de ningún tipo.

A los 14 años consultó por amenorrea en otro centro,

## Casos Clínicos

Tabla 1.

Edad (años)	Examen	0 min	+ 30 min	+ 60 min
16 5/12	FSH mUI/mL	0,6	3,7	5,7
	LH mUI/mL	< 0,8	3,0	4,2
	E2 pg/mL	< 20		
18 0/12	FSH mUI/mL	< 0,6	< 0,6	< 0,6
	LH mUI/mL	< 0,8	1,2	1,9
	E2 pg/mL	44*		
19 2/12	FSH mUI/mL	< 0,6	< 0,6	1,7
	LH mUI/mL	< 0,8	< 0,8	2,4
	E2 pg/mL	73*		
20 10/12	FSH mUI/mL	1,31	3,5	4,9
	LH mUI/mL	0,25	4,8	4,5
	E2 pg/mL	< 20		

\*Terapia estrogénica suspendida 24 h antes del examen.

donde se le indicó valerianato de estradiol 2,0 mg/d asociado a norgestrel 0,5 mg/d por 10 días en cada ciclo. Acudió nuevamente, 11 meses después, trayendo exámenes del mes anterior, obtenidos bajo tratamiento estrogénico: FSH: 0,61 UI/mL, LH < 0,1 UI/mL, Estradiol: 60 pg/mL, TSH: 6,1 uIU/mL, T4: 5,5 ug/dL, T3: 119 ng/dL, Prolactina: 130mUI/L (VN: 102-496 mUI/L). A partir del examen inició levotiroxina 75 ug/d. El examen físico en esa oportunidad mostraba: peso: 55 kg; talla 1,66 m; IMC: 22 k/m<sup>2</sup>, hábito femenino. Mamas con desarrollo Tanner III-IV, areolas hipopigmentadas, sin secreción a la expresión, vello axilar y pubiano Tanner IV, tiroides difuso y simétrico de 25 a 30 g con leve aumento de consistencia. El resto de la exploración era normal.

Se decidió suspender la levotiroxina y la terapia estrogénica, para reevaluar la función tiroidea y gonadal en 40 días, y observar, al cabo de 9 meses, la evolución clínica.

La nueva exploración tiroidea demostró normalidad funcional (TSH: 1,94 uIU/mL, T4: 1,3 ug/dL, T3: 169 ng/dL), pero con positividad de los anticuerpos antimicrosomales (1/1600).

Con el diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto en etapa eutiroidea, se indicó levotiroxina 50 ug/d a permanencia.

Al cabo de los 9 meses, teniendo 15 años y 8 meses de edad, persistía en amenorrea, manteniendo muy buenas condiciones nutricionales y psicológicas. Dado lo anterior se prolongó la observación por 6 meses adicionales.

Una nueva evaluación de laboratorio, a los 16 años 3 meses, mostró un patrón de hipogonadismo hipogonadotrópico (FSH: 2,2 mUI/mL, LH: 0,12 mUI/mL, E2: 14 pg/mL, PRL: 2,8 ng/mL), con respuesta de tipo prepuberal en el test de estímulo con GnRH (Tabla 1).

El estudio de imagen con resonancia magnética selar reveló una hipófisis de morfología normal, sin alteraciones a nivel de hipotálamo e infundíbulo.

A la edad de 16 años y 11 meses se mantenía el patrón

de hipogonadismo hipogonadotrópico: FSH: < 0,6 mUI/mL, LH: < 0,8 mUI/mL, E2: < 20 pg/mL, PRL: 3,8 ng/mL; en atención al hipoestrogenismo con signos clínicos concordantes, areolas hipopigmentadas y detención del desarrollo mamario, se inició el estudio que incluyó un test de olfato que señaló una fina capacidad de percepción olfativa. A los 18 años de edad, un nuevo test de estímulo con GnRH mostró el mismo patrón tanto basal como de respuesta (Tabla 1), por lo que se mantuvo el tratamiento.

Teniendo 18 años y 7 meses, y manteniendo la terapia estrogénica, se comprobó que su desarrollo puberal estaba completo y la edad ósea era concordante con la cronológica. El IMC era 21k/m<sup>2</sup> y el tiroides mantenía su carácter difuso con mayor consistencia.

A los 21 años 1 mes, mantiene el patrón hipogonadotrópico (FSH: < 0,6 mUI/mL; LH: < 0,8 mUI/mL; E2: 43 pg/mL) con adecuada suplementación tiroidea (TSH: 2,32 uIU/mL; T4L: 1,15 ng/dL).

Habiendo completado 2 años de tratamiento estrogénico, 21 años 10 meses de edad, un nuevo test de estímulo con GnRH demostró ser semejante a los anteriores (Tabla 1).

En cada visita médica se descartó la presencia de trastornos alimentarios o del ánimo, y ejercicio excesivo. Por persistencia del hipogonadismo hipogonadotrope, sin otras alteraciones evidenciables, se planteó el diagnóstico de AH por compromiso de GnRH.

## Discusión

La AH en su vertiente funcional, es una de las causas más comunes de amenorrea secundaria, alcanzando al 15-48% del universo total de ellas<sup>3,4</sup>. Se caracteriza por disminución de la pulsatilidad de la secreción de GnRH sintetizado por las neuronas hipotalámicas, patrón de oscilación que es crucial

para liberar la LH y FSH hipofisarias.

El diagnóstico de AH funcional exige excluir las causas orgánicas; algunas de ellas pueden presentarse asociadas al compromiso de otros ejes hipotálamo-hipofisarios.

Dentro de las causas de AH funcional que se deben considerar están los factores psicógenos, la anorexia nerviosa, bulimia y trastornos de alimentación, depresión y estrés, ejercicio excesivo, pérdida de peso mayor de 10-15%<sup>5</sup>, estrés físico como el de cirugías mayores y quemaduras, cirugía de "by pass" gástrico y traumatismos graves. Todas estas condiciones pueden ser convenientemente develadas por una anamnesis dirigida y por el IMC, condiciones que en el caso de nuestra paciente no estaban presentes.

La fisiopatología de la AH funcional es compleja e implica a péptidos como la leptina, a la que se le han descrito receptores específicos en el hipotálamo, hipófisis y otros tejidos. La leptina estimula la pulsatilidad de GnRH e induce la secreción de gonadotropinas<sup>6</sup>. Otra molécula involucrada en la regulación del GnRH es el neuropéptido Y (NPY), el cual es inhibido por la leptina; la baja de leptina aumenta el NPY y así disminuye la pulsatilidad de la secreción de GnRH<sup>6</sup> y la respuesta hipofisaria de gonadotropinas. Además, hay que considerar que como el eje hipotálamo-hipofisis suprarrenal está frecuentemente hiperactivo por aumento de CRH, y que esta hormona inhibe directamente a la GnRH, a la vez que aumenta el ACTH y secundariamente el cortisol<sup>3,6</sup>, se crea otra instancia que dificulta la secreción de gonadotropinas. La hipoleptinemia produce además disminución de la secreción de TRH y de la actividad de la deydasa tipo I, pudiendo generarse un patrón de TSH normal o disminuida, T3 baja, y eventualmente hipoprolactinemia<sup>6</sup>.

Causas menos frecuentes de AH con base orgánica, pero a nivel molecular, son el déficit aislado, parcial o total, de GnRH y de sus receptores; otras etiologías de tipo anatómico son las alteraciones por tumores, accidentes vasculares o el daño por tratamientos (radiación, cirugía) que comprometen extensivamente al hipotálamo o la hipófisis.

En nuestra paciente se descartaron las alteraciones anatómicas con la resonancia magnética de silla turca e hipotálamo y la ausencia de sintomatología o signología sugerente.

En ausencia de elementos propios de AH funcional y sin evidencias de etiologías orgánicas mayores puede plantearse el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico aislado congénito (HHAC) que se caracteriza por esteroides sexuales plasmáticos disminuidos asociado a niveles normales o bajos de FSH y LH y ausencia de anomalías anatómicas. Esta entidad, HHAC, se produce por ausencia total o parcial de la secreción o de la actividad biológica de GnRH con disminución secundaria de FSH y LH, pero normalidad de los otros ejes hipotálamo-hipofisarios. Cuando el HHAC se asocia a déficit olfatorio se conoce como síndrome de Kallmann. Este síndrome se produce más frecuentemente en hombres (1:10.000) que en mujeres (1:50.000). La mayoría de los casos son esporádicos, pero en la presentación de tipo familiar se reconoce más frecuentemente la herencia ligada al

cromosoma X y menos frecuentemente herencia autosómica dominante o recesiva<sup>7,8</sup>.

Se han descrito varias lesiones genéticas asociadas al síndrome de Kallmann. La forma mejor identificada es la alteración del gen Kal-1. Este gen codifica a la anosmina, una molécula de adhesión que parece participar en la migración de las neuronas de GnRH y de las neuronas olfatorias, desde la plácoda nasal, hacia el hipotálamo y bulbo olfatorio respectivamente; por ello, en algunos casos la resonancia magnética puede mostrar hipoplasia o agenesia del bulbo olfatorio. El gen Kal-1 se ubica en el brazo corto del cromosoma X<sup>7,8</sup>. Las mutaciones del gen Kal-1 se presentan en el 8-11% de los casos esporádicos y en el 14-50% de los familiares. También pueden existir mutaciones del gen Kal-2 o FGFR1 el que se localiza en el brazo corto del cromosoma 8; este gen codifica la proteína FGFR1 que es uno de los cuatro receptores transmembrana de los ligandos del factor de crecimiento de fibroblasto (FGF) el que tiene un rol crucial en la generación de tejido neural. La mutación del FGFR1 altera la migración de las neuronas de GnRH al hipotálamo<sup>7</sup>. Existen otras alteraciones genéticas que podrían explicar los casos de HHAC con normalidad de la función olfatoria, como lo son las mutaciones del receptor de GnRH de las cuales se han descrito aproximadamente veinte distintas. El espectro fenotípico de las mutaciones del receptor de GnRH van desde el hipogonadismo parcial al completo y por ello las mujeres muestran respuestas variables de gonadotropinas a la administración de GnRH. La frecuencia calculada de la mutación del receptor de GnRH en mujeres con AH es 2%, cifra que llega a 7% si existen otras mujeres afectadas en la familia<sup>7</sup>.

El último tiempo se han descrito otras alteraciones relacionadas con el HHAC como lo son las mutaciones del receptor de la kisspeptina, el GPR54<sup>7</sup>. Estas mutaciones se presentan en el 20% de los casos familiares de HHAC con función olfatoria normal. La kisspeptina actúa directamente en las neuronas secretoras de GnRH, estimulándolas a producir GnRH<sup>7</sup>. Otras alteraciones genéticas más raras producen déficit selectivo de FSH o LH<sup>7</sup>.

El tratamiento de estas pacientes debe ser responsabilidad de un equipo multidisciplinario que incluya endocrinólogos, psiquiatras y nutriólogos, según la etiología. Este tratamiento estará enfocado a evitar la pérdida ósea, revertir la infertilidad y mejorar la patología psiquiátrica o nutricional si la hubiera.

El caso de una paciente adolescente con amenorrea secundaria, y que fue seguida en su evolución por varios años, permite discutir distintos planteamientos diagnósticos respecto del origen de su patología. Dada la trascendencia y las repercusiones que pueden derivarse de este tipo de trastorno creemos de interés su presentación.

La recuperación de las menstruaciones no logra normalizar la densidad mineral ósea quedando un déficit establecido<sup>9</sup>.

Entre las intervenciones con resultados positivos para evitar la pérdida ósea se encuentra el reemplazo estrogénico y el aumento de la ingesta calórica para alcanzar un índice

## Casos Clínicos

de masa corporal cercano a 20 k/m<sup>2</sup>, especialmente cuando la pérdida de peso ha tenido un rol en la patogenia de la AH. También es importante asegurar una adecuada suplementación con calcio y vitamina D. El uso de bisfosfonatos no ha demostrado un efecto positivo sobre la recuperación de la masa ósea<sup>9</sup>.

En relación a la sustitución hormonal con anticonceptivos orales (ACO) o terapia de reemplazo hormonal (estradiol o estrógenos conjugados más progestina) la literatura es controversial en relación a sus efectos en la pérdida ósea<sup>9</sup>. Se ha visto que aunque no se recupera la masa ósea, se puede detener la pérdida de ella. Una limitación para la sustitución hormonal radica en el hecho de no poder determinar el momento de una eventual recuperación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal si es que la causa generante del problema hubiera cesado. Sin embargo, la prolongación del hipoestrogenismo es claramente deletéreo para el hueso. Una investigación señaló que el 80% de las pacientes con AH que no recibieron reemplazo estrogénico recuperó sus reglas espontáneamente en un plazo de 16 meses, en comparación al 74% que lo hizo del grupo que recibió reemplazo estrogénico y 41% del grupo que recibió ACO, todo ello en un plazo de observación de 25 y 33 meses, respectivamente<sup>5</sup>.

Respecto a la infertilidad, dado que las pacientes conservan su potencial ovárico es necesario mantener la estrogenización de los caracteres sexuales para que, cuando la paciente desee fertilidad, se induzca ovulación, ya sea por estímulo gonadotrópico exógeno o más fisiológicamente con bomba de infusión continua de GnRH. Un estudio chileno presentó los resultados de inducción de ovulación y fertilidad en pacientes con amenorrea hipotalámica tratadas con GnRH en infusión pulsátil endovenosa. El tratamiento se realizó en forma ambulatoria con pulsos cada 90 minutos de 5 ug de GnRH bajo un régimen secuencial de estrógeno más progestina. De un total de 8 pacientes con AH que deseaban fertilidad la tasa de embarazo obtenida fue de 85,5%, demostrando que la inducción de ovulación con GnRH exógeno es un procedimiento efectivo<sup>10</sup>, lo cual abre una perspectiva promisoriosa para nuestra paciente.

En nuestra paciente se controló por dos años la evolución espontánea de su patología, asistiendo a la detención del desarrollo puberal y la persistencia de su condición de hipogonadismo hipogonadotrófico por lo que fue necesario

el reemplazo estrogénico. Esta evolución, en total ausencia de los conocidos factores implicados en la génesis de la amenorrea hipotalámica funcional argumenta a favor del diagnóstico de HHAC el cual es un diagnóstico de descarte.

## Referencias

1. Liu JH. 1990. Hypothalamic amenorrhea: Clinical perspectives, pathophysiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 163: 1732-1736.
2. Knobil E. 1974. On the control of gonadotropin secretion in rhesus monkey. *Recent Prog Horm Res* 30: 1-46.
3. Biller BMK, Federoff HJ, Koenig JI, Klibanski A. 1990. Abnormal cortisol secretion and responses to corticotropin-releasing hormone in women with hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 311-317.
4. Perkins RB, Hall JE, Martin KA. 1999. Neuroendocrine abnormalities in hypothalamic amenorrhea: spectrum, stability and response to neurotransmitter modulation. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 1905-1911.
5. Falsetti L, Gambera A, Barbetti L, Specchia C. 2002. Long-Term Follow-Up of Functional Hypothalamic Amenorrhea and Prognostic Factors *J Clin Endocrinol Metab* 87: 500-505.
6. Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Warenik-Szymankiewicz A, Genazzani AR. 2008. Functional hypothalamic amenorrhea: current view on neuroendocrine aberrations. *Gynecological Endocrinology* 24: 4-11.
7. Trarbach EB, Silveira LG, Latronico AC. 2007. Genetic insights into human isolated gonadotropin deficiency. *Pituitary* 10: 381-391.
8. Rosen MP, Female reproductive Endocrinology&Infertility. En: Gardner David G. y Shoback Dolores, ed. *Greenspan's Basic&clinical endocrinology, United States of America: editorial McGraw-Hill Companies* 2007; 517-537.
9. Vescovi JD, Jamal SA, De Souza MJ. 2008. Strategies to reverse bone loss in women with functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review of the literatura. *Osteoporos Int* 19: 465-478.
10. Sir Petermann T, Alba F, Devoto L, Cipriano A, Muñoz A, et al. 1997. Experiencia en inducción de ovulación con factor liberador de gonadotropinas (GnRH) en pacientes con amenorrea hipotalámica. *Rev Chil Obstet Ginecol* 62: 367-373.

## Osteomalacia hipofosfatémica secundaria a sarcoma de muslo. Caso clínico

Rafael Ríos S.<sup>1,2</sup>, Cristina Goens G.<sup>2</sup>, Josefina Jofré M.<sup>3</sup>, Virginia Martínez C.<sup>4</sup> y Néstor Soto I.<sup>1</sup>

### Hypophosphatemic osteomalacia secondary to a sarcoma. Report of one case

*Tumor induced osteomalacia is uncommon and is characterized by an isolated and not PTH dependent reduction in tubular phosphate reabsorption. This alteration is produced by phosphaturic factors, such as fibroblast growth factor-23 (FGF-23) that are secreted by tumors. We report a 41 years old female presenting with joint pain and progressive loss of muscle strength in the lower limbs. Initial laboratory assessment showed hypophosphatemia, elevated alkaline phosphatases, normal intact parathormone levels, low levels of 25 hydroxy vitamin D and an elevated 24 h phosphaturia. Bone mineral density showed spine and femoral neck osteopenia. A positron emission tomography (PET) revealed a right thigh tumor with lung metastases. Its biopsy disclosed a fibrosarcoma. FGF-23 levels, measured by ELISA were markedly elevated. The patient was discharged with palliative measures.*

**Key words:** Tumor-induced osteomalacia, fibroblast growth factor 23, neoplasms.

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología y Diabetes Hospital Clínico San Borja-Arriarán.

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Campus Centro Universidad de Chile.

<sup>3</sup>Centro PET- Medicina Nuclear Hospital Militar.

<sup>4</sup>Anatomía Patológica Facultad de Medicina Universidad de Chile y Clínica Santa María.

Correspondencia:

Néstor Soto I.

Unidad de Endocrinología y Diabetes

Hospital San Borja-Arriarán.

Amazonas 619

Fono: 5748784.

E-mail: nsoto@manquehue.net

Recibido: 16 de Septiembre de 2009

Aceptado: 14 de Diciembre de 2009

### Introducción

La Osteomalacia Inducida por Tumor (TIO) es un raro trastorno metabólico óseo, del cual existen aproximadamente 120 casos comunicados en la literatura<sup>1</sup>. Este cuadro ocurre como consecuencia de la pérdida renal de fosfato inducida, entre varios otros factores, por el Factor de Crecimiento de Fibroblastos-23 (FGF-23); además se caracteriza por una síntesis anormal de calcitriol. FGF-23 puede ser producido en exceso de forma paraneoplásica por distintos tipos de tumores, que pueden estar inicialmente ocultos y su medición, no disponible rutinariamente en nuestro país, constituye una clave diagnóstica. En el presente caso discutimos su utilidad, así como el valor de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la localización de estos tumores.

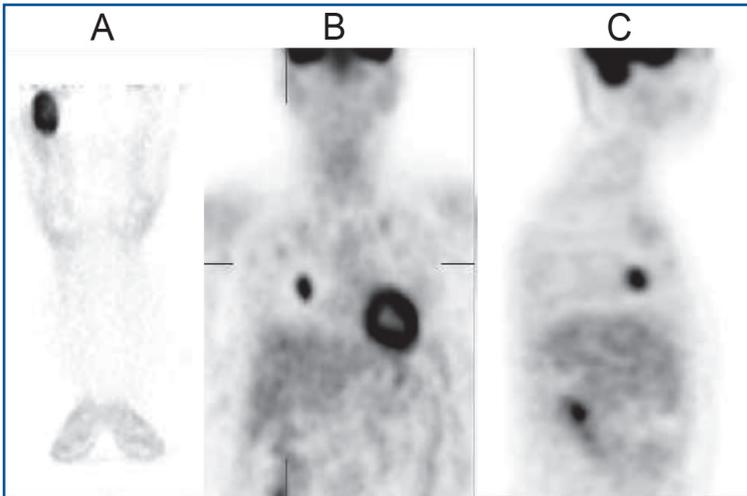
### Caso clínico

Mujer de 41 años, sin antecedentes mórbidos de importancia, consultó en 2005 por poliartroalgias asociadas a pérdida progresiva de fuerza en las extremidades

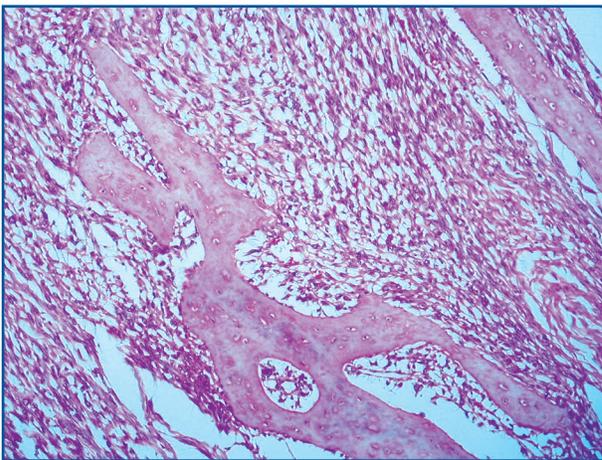
inferiores, de predominio proximal, con limitación de la marcha. Al examen físico se objetivó paresia proximal de la cintura pelviana y extremidades inferiores con atrofia de cuádriceps; una biopsia de muslo derecho mostró variación leve a moderada en el tamaño de las fibras musculares, algunas muy adelgazadas con atrofia perifascicular, sin actividad inflamatoria ni elementos sugerentes de neoplasia. Los exámenes serológicos: perfil bioquímico, hormonas tiroideas, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, anticardiolipinas, C3 y C4, creatinfosfoquinasa (CK) total fueron normales. La endoscopia digestiva alta, colonoscopia, ecografía pelviana, mamografía y radiografías de pelvis, tórax y columna dorso-lumbar no mostraron anormalidad. Destacaba un hematocrito de 26% con VCM 67,6 fL y hemoglobina 8,4 g/dL, con normalidad del resto de las series del hemograma. Con el diagnóstico presuntivo de artritis seronegativa se inició tratamiento con prednisona y metotrexato, sin obtener respuesta, por lo que fue derivada a nuestro centro.

Al ingreso destacaba hipofosfatemia 0,7 mg/dL (VN: 2,7-4,1 mg/dL) y elevación de fosfatasas alcalinas 327 UI/L (VN: 44-147 UI/L). Presentó normales la función renal y hepática,

## Casos Clínicos



**Figura 1.** PET-FDG: Se aprecia marcado aumento de la captación del trazador en la lesión del muslo proximal derecho (corte coronal, A) y en metástasis pulmonar derecha (corte coronal, B, en el que se ve también actividad fisiológica de corazón, y corte sagital, C).



**Figura 2.** Biopsia de muslo que muestra proliferación de células fusadas, con compromiso de trabéculas óseas (hematoxilina-eosina 250x).

CK total y una electromiografía, pedida para descartar polineuropatía. Con el diagnóstico presuntivo de TIO se realizó: PTH intacta 47,8 pg/mL (VN: 15-65 pg/mL); 25-OH-D: 11,5 ng/mL (VN: 20-60 ng/mL); fosfaturia: 1,4 g/24h (VN: 0,34-1 g/24 h); glucosuria negativa; las radiografías de escápulas y huesos largos mostraron osteopenia difusa. Una densitometría ósea (LUNAR) informó osteopenia, con Z score -1,9 en L2-L4, y -1,8 y -1,7 en cuello femoral izquierdo y derecho, respectivamente. El cintigrama óseo evidenció aumento focal del trazador en diversas zonas, sugerente de enfermedad ósea metabólica. En el estudio de la anemia, sólo destacó una gastritis erosiva, con negatividad del test para hemorragia oculta en deposiciones, anticuerpos antiendomiso negativos y test de Sudán positivo en una de

dos muestras. La ecografía y la tomografía axial computada abdominal fueron normales.

Se realizó una PET que evidenció un tumor en el muslo derecho e imágenes pulmonares compatibles con metástasis (Figura 1). La biopsia del muslo mostró un tumor que infiltraba la musculatura estriada y el tejido óseo, correspondiente a sarcoma fusocelular G2 concordante con fibrosarcoma (Figura 2). Se tomó muestra venosa periférica en antebrazo derecho para medición de FGF-23 por método ELISA, que resultó muy elevado, > 5.000 unidades de referencia (RU)/mL, (VN < 150 RU/mL). Se procedió a amputar la extremidad inferior derecha y se planificó la resección de la metástasis; sin embargo, al momento de la intervención se encontraron múltiples metástasis pulmonares inabordables, por lo cual la paciente fue dada de alta con tratamiento paliativo, recibiendo bifosfato de sodio, calcio y 1,25 dihidroxi-D3. Pasado un año desde el alta se encontraba en condiciones similares a las de su egreso.

## Discusión

La TIO es un trastorno muy infrecuente caracterizado por hipofosfatemia, hiperfosfaturia, normalidad de calcemia, PTH y 25-OHD, con niveles inapropiadamente normales o disminuidos de 1,25 OHD3, dado que estos debieran elevarse en respuesta a la hipofosfatemia. Aunque no tuvimos la posibilidad de medir calcitriol, creemos que éste se habría encontrado bajo. También se pueden encontrar fosfatasas alcalinas elevadas y frecuentemente fracturas. Las características clínicas y bioquímicas de este cuadro son similares a las de la Hipofosfatemia Ligada al Cromosoma X (HLX) y al Raquitismo Hipofosfatémico Autosómico Dominante (RHAD)<sup>1</sup>.

El hecho fisiopatológico central de esta condición reside en la pérdida renal de fosfato y metabolismo anormal de la

vitamina D. Extractos tumorales inhiben tanto el transporte de fosfatos en las células epiteliales renales como la hidroxilación de 25OHD<sup>1</sup>. Inicialmente, para referirse a estas substancias se utilizó el término genérico de “fosfatóninas”, las cuales se han ido identificando. El elemento más frecuente inductor de esta fosfatúria es el FGF-23, que en ratones inhibe en el túbulo renal proximal a los co-transportadores fosfato-sodio tipo IIa y IIc, produciendo menor reabsorción de fosfato e inhibición de la 25 OHD 1a-hidroxilasa, traduciéndose en menor síntesis de 1,25OHD<sup>2</sup>. Otros factores con efecto sobre el transporte renal de fosfatos son: “secreted frizzled related protein sFRP4”, “matrix extracellular phosphoglycoprotein MEPE” (asociado a sarcomas)<sup>3</sup> y FGF-7<sup>4</sup>.

El efecto fosfatúrico de FGF-23 depende de su unión con los receptores de FGF (FGFRs); se ha observado que la potencia de su acción aumenta cuando a los FGFRs se une la proteína Klotho, que se expresa predominantemente en el riñón y actuaría junto a FGF-23 a través de una vía común de transducción de señales<sup>5</sup>.

La medición de FGF 23 en el tejido tumoral y posteriormente en el plasma se inició el año 2002<sup>6,7</sup> y ha sido útil tanto en la confirmación diagnóstica como en el pronóstico, porque si el tumor no es removido completamente sus niveles persistirán elevados después del tratamiento quirúrgico<sup>8</sup>. No en todos los casos de TIO se observa elevación de FGF-23<sup>9</sup> y los niveles elevados de FGF-23 no siempre permiten distinguir los pacientes con tumor de aquellos con HLX, porque en estos últimos la elevación se debería al defecto de la enzima que lo degrada. La dificultad en el diagnóstico diferencial se da en casos leves de HLX que se presentan tardíamente, aunque en la mayoría de los casos la historia y el contexto clínico permiten establecer un diagnóstico claro. En el RHAD, aunque también se puede encontrar elevación de FGF-23 debido a la presencia de una mutación que lo hace resistente a la degradación, existe un cuadro clínico característico<sup>1</sup>. En pacientes con insuficiencia renal se puede encontrar niveles altos de FGF-23<sup>9</sup>, pero con concentraciones normales o aumentadas de fosfato sérico. En las ocasiones en que se torna difícil establecer si un tumor es el culpable de la osteomalacia, se ha utilizado el muestreo venoso selectivo con medición de FGF-23, comparándolo con niveles sistémicos<sup>10</sup>.

Los tumores asociados a osteomalacia son de origen mesenquimático, polimorfos, complejos y de crecimiento lento. Los más frecuentes son los del tipo PMTMCT (Tumores fosfatúricos mesenquimáticos de tejido conectivo mixto), que incluye a los hemangiopericitomas. Los PMTMCT constituyen más del 80% de los tumores asociados a TIO<sup>2</sup>. La histología suele ser benigna, aunque también se han comunicado casos de sarcoma<sup>11</sup>. Los tumores suelen ser difíciles de localizar, pequeños o estar en ubicaciones inhabituales, más comúnmente craneofaciales y en extremidades<sup>1</sup>.

El PET con flúor 18-fluorodeoxiglucosa (F18-FDG) funciona sobre el principio de aumento de la captación de glucosa marcada con radioactividad por parte de lesiones

con alta actividad metabólica, con aumento de la utilización de glucosa o del flujo sanguíneo. En 2005, Dupond et al. comunicaron el primer caso de TIO localizado por PET/CT, luego del cual se han documentado otros casos en que esta técnica ha sido útil para localizar lesiones cuando otros métodos de imágenes han fallado<sup>12</sup>. En nuestro caso, si bien la lesión del muslo derecho era palpable, la biopsia previa no fue concluyente. El PET permitió confirmar la causa y detectar una metástasis pulmonar. Otros exámenes útiles para localizar el tumor son la resonancia nuclear magnética y el cintigrama con <sup>111</sup>In-octreotide, el cual es útil para detectar tumores que expresan receptores de somatostatina<sup>1</sup>.

El tratamiento de elección, si es posible, es la resección completa del tumor. Después de ello, la fosfatemia, 1,25OHD3 y el índice de eliminación renal de fosfato retornarán a lo normal en horas a días. Las fosfatasas alcalinas también debieran normalizarse, pero los cambios esqueléticos pueden requerir meses para corregirse<sup>9</sup>.

En Chile, ha habido pocos casos comunicados. En nuestro centro, Fuentealba y cols, documentaron el caso de una mujer de 63 años con un hemangiopericitoma nasal, el cual nunca pudo ser completamente resecado<sup>13</sup> y Sapunar y cols, trataron exitosamente a un varón portador de un hemangioendotelioma compuesto ubicado en el ортеjo mayor del pie<sup>14</sup>. En ambos casos no estaba disponible aún la medición de FGF-23.

Si bien los tumores causantes de esta patología son de crecimiento lento y frecuentemente benignos, es fundamental el diagnóstico oportuno para ofrecer un tratamiento curativo. El tiempo promedio desde el inicio de los síntomas al diagnóstico excede 2,5 años y una vez diagnosticado, la localización del tumor puede tardar hasta 5 años<sup>1</sup>. La presencia de hipofosfatemia severa y persistente con fosfatúria aislada, acompañada de calcemia, 25-OHD y PTH normales y fosfatasas alcalinas elevadas, debe hacer sospechar una TIO y luego proceder a la búsqueda del tumor. De ser posible, la medición de FGF-23 constituye una herramienta útil para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

## Agradecimiento

Al Dr. Harald Jüppner, del Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School por realizar gentilmente la medición de FGF-23.

## Referencias

1. Jan de Beur SM. 2005. Tumor-induced Osteomalacia. JAMA 294: 1260-1267.
2. Hannan FM, Athanasou NA, Teh J, Gibbons CLM, Shine B, Thakker RV. 2008. Oncogenic hypophosphataemic osteomalacia: biomarker roles of fibroblast growth factor 12, 1,25-dihydroxyvitamin D3 and lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1. Eur J Endocrinol 158: 265-271.
3. Berndt TJ, Schiavi S, and Kumar R. 2005. “Phosphatonins” and

## Casos Clínicos

- the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 289: F1170-F1182.
4. Carpenter TO, Ellis BK, Insogna K L, Philbrick WM, Sterpka J, Shimkets R. 2005. Fibroblast Growth Factor 7: An Inhibitor of Phosphate Transport Derived from Oncogenic Osteomalacia-Causing Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1012-1020.
  5. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. 2006. Regulation of Fibroblast Growth Factor-23 signaling by Klotho. *J Biol Chem* 281: 6120-6123.
  6. Kamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, Hasegawa Y, Satoh K, Tajima T, et al. 2002. Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4957-4960.
  7. Nelson AE, Bligh RC, Mirams M, Gill A, Au A, Clarkson A, Jüppner H, et al. 2003. Fibroblast Growth Factor 23: A New Clinical Marker for Oncogenic Osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 4088-4094.
  8. Zimering MB, Caldarella FA, White KE, Econs MJ. 2005. Persistent tumor-induced osteomalacia confirmed by elevated postoperative levels of serum Fibroblast Growth Factor-23 and 5-year follow-up of bone density changes. *Endocr Pract* 11: 108-114.
  9. Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White K, Sugimoto T, Imanishi Y, et al. 2003. Fibroblast Growth Factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 348 (17): 1656-1663.
  10. Takeuchi Y, Suzuki H, Ogura S, Imai R, Yamazaki Y, Yamashita T, et al. 2004. Venous sampling for Fibroblast Growth Factor-23 confirms preoperative diagnosis of Tumor-induced Osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3979-3982.
  11. Lamont E, Kavaghan MK, Brockstein BE. 1999. Osteogenic Osteomacia as a harbinger of recurrent osteosarcoma. *Sarcoma* 3: 95-99.
  12. Dupond JL, Mahammed H, Prié D, Collin F, Gil H, Blagosklonov O, et al. 2005. Oncogenic osteomalacia: diagnostic importance of fibroblast growth factor 23 and F-18 fluorodeoxyglucose PET/CT scan for the diagnosis and follow-up in one case. *Bone* 36: 375-378.
  13. Fuentealba C, Pinto D, Ballesteros F, Pacheco D, Boettiger O, Soto N, et al. 2003. Oncogenic Hypophosphatemic Osteomacia Associated with a Nasal Hemangiopericytoma. *Journal Clin Rheumatol* 9: 373-379.
  14. Sapunar J, Roa JC, Moscoso S. 2003. Hipofosfatemia revertida al extirpar hemangioendotelioma compuesto del dedo mayor del pie. *Rev Méd Chile* 131: 909-914.

## Enfermedad de von Hippel Lindau en una familia chilena. Diagnóstico clínico y genético

Patricio Salman M.<sup>1,2</sup>, Nevenka Vucetich B.<sup>1,2</sup> y José Manuel López M.<sup>1</sup>

### *Von Hippel Lindau disease. Report of an affected family*

*Von Hippel Lindau disease is a hereditary syndrome characterized by the appearance of benign and malignant tumors in different organs. Its incidence is 1 case per 36000 born alive. We report a family with the disease. The index case was a male with a bilateral pheochromocytoma and cerebellar and retinal hemangioblastomas that had a sudden death due to a cerebrovascular accident at the age of 52 years. One sibling had central nervous system and retinal hemangioblastomas and other was operated for an unilateral pheochromocytoma. Both siblings had the R167Q VHL mutation of the syndrome. Other family members did not have the mutation.*

**Key words:** *Enfermedad von Hippel Lindau, hemangioblastoma, feocromocitoma.*

<sup>1</sup>Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>2</sup>Residente Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia:  
Patricio Salman M.  
Departamento de Endocrinología,  
Pontificia Universidad Católica de Chile.  
E-mail: pasalman@med.puc.cl

Recibido: 24 de Noviembre de 2009  
Aceptado: 11 de Diciembre de 2009

### Introducción

La enfermedad de von Hippel Lindau (VHL) es un síndrome neoplásico hereditario multisistémico, de transmisión autosómica dominante. Responde a una mutación germinal del gen supresor de tumores *VHL*, ubicado en el cromosoma 3. Se describe una incidencia de 1 caso por 36.000 nacidos vivos<sup>1</sup>.

Comunicamos el estudio de una familia chilena afectada por la enfermedad de VHL, creyendo de interés difundir el conocimiento sobre esta enfermedad y favorecer su temprano reconocimiento.

### Caso clínico

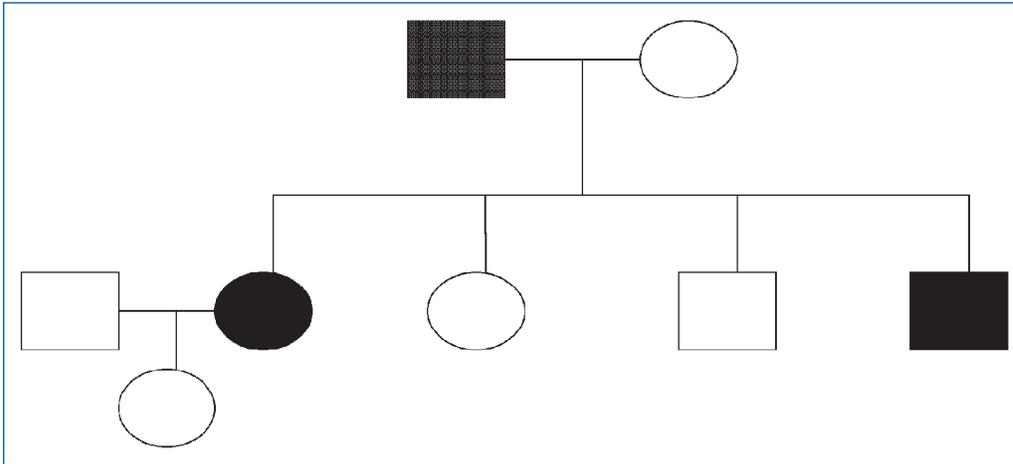
**Caso índice A.** Varón de 29 años de edad, en quién, a raíz de un episodio de intensa cefalea asociada a hipertensión arterial, se sospechó aneurisma cerebral complicado; sin embargo, la arteriografía correspondiente no mostró alteraciones. Se mantuvo con hipertensión arterial leve y a los 47 años inicia episodio de mareos, inestabilidad de la marcha, sudoración, cefalea intensa y crisis hipertensiva. Tratado con atenolol normaliza la presión arterial, con persistencia de la dificultad de equilibrio de la marcha.

A raíz de un hematocrito elevado (54%) se solicita TAC de abdomen que revela imágenes tumorales en ambas suprarrenales. Se certifica elevación de las catecolaminas urinarias con predominio de noradrenalina. El TAC de cerebro detectó un tumor cerebeloso, que se confirma con angiografía arterial y lo caracteriza con gran vascularización. El efecto de masa se manifestaba como hidrocefalia. Considerando que el tumor cerebeloso estaba fuera del alcance quirúrgico, se realiza drenaje ventrículo peritoneal. Conjuntamente se efectúa suprarrenalectomía bilateral, confirmándose el diagnóstico de feocromocitoma bilateral, intraglandular, sin invasión de cápsulas ni vasos. Se detectan además aneurismas retinales que es necesario fotocoagular en dos ocasiones. Al alta el paciente se mantiene normotenso, recibiendo cortisol oral y haciendo vida activa. A los 52 años de edad presentó cuadro agudo de cefalea intensa falleciendo abruptamente.

Su descendencia se componía de 4 hijos, dos hombres y dos mujeres.

**Hija mayor. Caso B.** Poco después de la muerte de su padre, a los 17 años, se realizó RM de cerebro que sólo destacó quiste pineal de 15 mm, con un discreto efecto de masa sobre el tercer ventrículo, sin interrumpir el paso de LCR, pero produciendo leve dilatación de los

## Casos Clínicos



**Figura 1.** Árbol genealógico del paciente índice (caso A).

Caso	Hemangioblastoma SNC	Hemangioblastoma retina	Tumor endolinfático oído	Tumor renal	Feocromocitoma	Tumor pancreático	Cisto adenomas epidídimo	Cisto adenomas ligamento ancho
A	X	X	-	-	X	-	-	-
*B	X	X	-	-	-	-	-	-
*C	-	-	-	-	X	-	-	-
D	-	-	-	-	-	-	-	-
E	-	-	-	-	-	-	-	-

\*Estudio genético positivo para mutación R167Q VHL.

**Figura 2.** Esquema de patologías presentes en caso índice e hijos.

ventrículos laterales; la imagen cerebelosa era normal. Reexaminada tres años después, su examen físico era normal, con normotensión y el fondo de ojo no mostraba lesiones vasculares. Repetida la RM de cerebro, se agrega a los hallazgos anteriores un pequeño angioma venoso en la fosa posterior. A partir de los 19 años se controla bianualmente con RM de cerebro, TAC abdominal, fondo de ojo y catecolaminas urinarias y metanefrinas, todas las cuales fueron normales. A los 25 años de edad se detecta un aneurisma retiniano que se coagula con láser. El estudio genético demuestra la mutación R167Q VHL (Universidad de Boston, USA). La paciente tuvo una hija cuyo estudio genético fue negativo.

**Hijo menor. Caso C.** Fue atendido por primera vez a los 14 años. Sin historia mórbida de importancia. Examen físico era normal y era normotenso. El TAC cerebral con especial estudio de fosa posterior fue normal. El TAC de abdomen reveló nódulo suprarrenal heterogéneo de 10,8 mm de diámetro; ambos riñones eran normales. La excreción urinaria de noradrenalina fue 135,8 µg/24 h y

adrenalina fue 10,4 µg/24 h (VN suma de ambas < 100 µg/24 h). Cintigrama con MIBG demostró aumento de concentración del radiofármaco en la glándula suprarrenal derecha. Se realiza suprarrenalectomía derecha cuya biopsia certifica feocromocitoma. Se controla cada dos años con RM de cerebro, TAC de abdomen y examen retinal que siguen normales. El estudio genético resultó positivo para la mutación R167Q VHL (Universidad de Boston USA).

**Hija menor. Caso D.** Se ha mantenido asintomática y normotensa. El estudio inicial de fondo de ojo, catecolaminas urinarias, RM de cerebro y TAC de abdomen fueron normales. El estudio genético fue negativo para la mutación R167Q VHL (Universidad de Boston USA), por lo cual suspendió los controles.

**Hijo mayor. Caso E.** Siempre ha sido asintomático con exámenes iniciales normales. El estudio genético fue negativo para la mutación R167Q VHL (Universidad de Boston, USA).

En resumen, se presenta el caso de un paciente

con un cuadro típico de VHL, fallecido a causa de sus complicaciones, y el estudio de sus cuatro hijos, dos de los cuales aparecen genéticamente heredando el defecto en el cromosoma 3.

A la fecha, los dos hijos afectados, se encuentran en control y sin evidencia de nuevos tumores asociados a esta enfermedad.

## Discusión

La enfermedad de von Hippel Lindau es un síndrome neoplásico transmitido por herencia autosómica dominante y caracterizado por el desarrollo de tumores benignos y malignos en una variedad de órganos (OMIM n° 193300). A los 65 años de edad tiene una penetrancia > 90%<sup>1</sup>.

Este síndrome resulta de una mutación del gen *VHL* en la línea germinal, el cual es un gen supresor de tumores localizado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p25-26); está compuesto por 3 exones, codifica la proteína VHL y está ampliamente expresado en tejidos fetales y adultos. El aislamiento del gen *VHL* se realizó en 1993<sup>2-5</sup>. Según la hipótesis “two-hit” de Knudson, la formación de tumores surge cuando ambos alelos de *VHL* están inactivos, derivando en la pérdida de la capacidad supresora de tumores. La primera mutación inactivante es heredada, pero la segunda mutación es un evento somático<sup>6</sup>. Por otro lado, hay nuevos estudios que muestran otros posibles mecanismos para explicar esta enfermedad; así, se describe la proteína multifuncional vitronectina, que tiene actividad antiangiogénica y juega un importante rol en la regulación de la actividad de factores inducidos por hipoxia (HIF) tal como se expondrá más adelante. Mutaciones en la vitronectina, podrían afectar la represión de la angiogénesis y permitir así la aparición de hemangioblastomas. Además, la alteraciones de la vitronectina se correlacionan con formas más agresivas de VHL<sup>7,8</sup>. La proteína VHL influencia diversos procesos, incluyendo el control del ciclo celular, la estabilidad del mRNA y la regulación de la expresión de genes inducibles por hipoxia. La proteína VHL, en conjunto con otras proteínas, forma el complejo VCB-CUL2, el cual determina la proteólisis de diversas proteínas celulares. Cuando los niveles tisulares de oxígeno son normales, el complejo VCB-CUL2 se une a la subunidad  $\alpha$  de los HIF 1 y 2, y de esta manera produce proteólisis de los HIF. Bajo condiciones de hipoxia las subunidades  $\alpha$  no son degradables y así, tanto HIF1 como HIF2 activan la transcripción de un amplio repertorio de mRNA inducido por la hipoxia. Cuando el gen *VHL* está mutado, falla en su función de degradación de los HIF, lo que incrementa la expresión de factores angiogénicos, de crecimiento y mitogénicos, tales como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), polipéptido  $\beta$  del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF $\beta$ ), eritropoyetina y el factor de transformación y crecimiento  $\alpha$  (TGF $\alpha$ ). Así, los HIF pueden estimular la angiogénesis, proceso que es crítico

para la persistencia de los tumores asociados al síndrome de VHL<sup>3,4,9-11</sup>.

Aunque la mayor parte de los pacientes con VHL tienen una historia familiar positiva, sólo en el 20%<sup>8</sup> de los casos se han descrito mutaciones de novo del gen y/o mosaicismos<sup>9</sup>.

El síndrome de VHL se clasifica clínicamente en los tipos 1 y 2, dependiendo si no tiene feocromocitoma (tipo 1) o sí lo presenta (tipo 2). A su vez, el VHL tipo 2 es clasificado en 3 categorías, denominadas VHL tipo 2A (feocromocitoma, hemangioblastomas del sistema nervioso central (SNC), hemangioblastoma retinal y tumores saco endolinfático), VHL tipo 2B (feocromocitoma, carcinoma renal, tumores pancreáticos, hemangioblastomas del SNC y retinal y tumores del saco endolinfático) y VHL tipo 2C (sólo feocromocitoma)<sup>10,12-14</sup>.

Otra enfermedad causada por inactivación del gen *VHL* es la policitemia de Chuvash, de carácter benigno y sin aparición de tumores<sup>10</sup>.

El diagnóstico de VHL se puede fundamentar con los criterios clínicos y/o en la positividad del test genético. En el caso de pacientes con historia familiar de VHL, hemangioblastomas de SNC, cáncer renal, feocromocitoma, quistes pancreáticos o tumores del saco endolinfático se sustentan los criterios para el diagnóstico de VHL. En ausencia de historia familiar (20%) se reúnen los criterios, de modo que el diagnóstico de vHL es sustentable si existen dos o más hemangioblastomas del SNC, o un hemangioblastoma y un tumor visceral asociado a VHL (con excepción de quistes renales y epididimarios)<sup>7</sup>.

Las manifestaciones clínicas y características del VHL son las siguientes:

1. Hemangioblastomas del SNC: son los tumores más comunes del síndrome, afectando al 60-80% de los pacientes. El promedio de edad de presentación es 33 años. Si bien son tumores benignos, constituyen la mayor causa de morbilidad. Se localizan a lo largo del eje craneoespinal, especialmente en la médula espinal y cerebelo, seguido por el tronco cerebral, raíces de nervios lumbosacros y región supratentorial. Los síntomas estarán relacionados con la localización del tumor, su tamaño, y la presencia de edema o quistes. Síntomas precoces son lumbalgia, cefalea, mareos y debilidad, entumecimiento o dolor en extremidades. La mejor evaluación de los hemangioblastomas extraretinales se consiguen con RM con contraste en fase T1<sup>10</sup>.

2. Hemangioblastomas de retina: también llamados angiomas retinales, angiomatosis retinal o hemangiomas capilares xustapapilares; son de los tumores más comunes en el VHL (60%). Aparecen en la periferia retinal o cerca del nervio óptico, siendo a menudo multifocales y bilaterales (> 50%). La edad promedio de presentación es a los 25 años, aunque en un 5% pueden estar presentes antes de los 10 años de edad. Los angiomas retinales son asintomáticos en los estadios iniciales, pero pueden conducir precozmente a pérdida parcial o total de la visión. La oftalmoscopia con dilatación del iris permite la identificación de la mayoría de los tumores retinales, y ante dudas se puede completar el estudio

## Casos Clínicos

con angiografía retinal con fluoroceína. Histológicamente son idénticos a los hemangioblastomas del SNC<sup>15,16</sup>.

3. Tumores del saco endolinfático: son tumores de rara presentación en la población general, pero frecuentemente asociados a VHL (11%). Dependiendo de la localización, los pacientes pueden presentar pérdida parcial o total de la audición, tinnitus, sensación de inestabilidad y paresia facial. Estos tumores son muy vascularizados y a menudo erosionan o se expanden hacia el hueso subyacente. Pueden recurrir, pero no dan metástasis. El diagnóstico y localización se realiza con RM o TAC con contraste<sup>15,16</sup>.

4. Quistes y carcinoma de células renales: es la principal neoplasia maligna en VHL, y es la primera causa de cáncer renal genético (24-45%). Los quistes renales hacen subir el porcentaje de lesiones renales a 60%. La edad promedio de presentación es 39 años (25 años más temprano que el carcinoma renal esporádico), y tienden a crecer más lento. Las lesiones renales son a menudo múltiples y bilaterales. El tipo histológico de cáncer renal asociado a VHL es siempre de células claras. En el diagnóstico y seguimiento de estas lesiones se recomienda el uso de RM sobre el TAC<sup>15-17</sup>.

5. Feocromocitoma: se presentan en un 10-20% de los pacientes con VHL. La edad de aparición es después de los 30 años (más temprano que en los casos esporádicos); pueden ser múltiples y bilaterales, y en algunos individuos son la única manifestación del síndrome (VHL tipo 2C). También se han descrito paragangliomas extra-adrenales (10%). Funcionalmente los feocromocitomas del VHL sólo producen noradrenalina lo que implica medir las normetanefrinas dentro del proceso diagnóstico. La localización se puede conseguir con RM o TAC de abdomen con contraste; no obstante, para tumores cromafines extra-adrenales pueden necesitarse técnicas adicionales (MIBG, 18F-DOPA PET). Aunque a menudo el feocromocitoma en el VHL es asintomático, su comportamiento es impredecible: lesiones inactivas pueden bruscamente tornarse agresivas, o lesiones benignas pueden malignizarse; con todo, sólo el 5% de estos feocromocitomas son malignos<sup>11,15,16,18</sup>.

6. Quistes y tumores pancreáticos neuroendocrinos: estos tumores sólidos se presentan en 8-17% de los pacientes con VHL, mientras que los quistes y cistoadenomas serosos se evidencian en el 17-56%. La edad promedio de presentación de los tumores neuroendocrinos sólidos es 35 años, y la de los quistes pancreáticos, 37 años. En general son asintomáticos. Algunos de los tumores son múltiples y malignos, y la mayor parte no son funcionantes. El diagnóstico puede ser sospechado en un TAC con contraste y puede confirmarse con RM<sup>15,16,19</sup>.

7. Cistoadenomas epididimarios: son vistos en el 25-60% de los varones con VHL y pueden ser múltiples y bilaterales. Son benignos, asintomáticos y típicamente aparecen en la adolescencia. El diagnóstico puede ser hecho por palpación y confirmado por criterios ultrasonográficos<sup>15</sup>.

8. Cistoadenomas del ligamento ancho: estos son raramente comunicados y muchas veces no reconocidos en muchas mujeres con VHL. La edad de presentación y la real frecuencia de estos cistoadenomas es desconocida.

Son generalmente asintomáticos y pueden ser ubicados con TAC y ultrasonografía<sup>15</sup>.

En el caso específico de nuestra familia el síndrome de VHL heredado del padre comprometió al 50% de sus hijos. La localizaciones detectadas fueron en el padre hemangioblastoma de SNC y retina y feocromocitoma, en la hija mayor hemangioblastoma de SNC y retina y en el hijo menor feocromocitoma.

El tratamiento del VHL va a depender del o de los órganos comprometidos y el tipo de lesiones (benignas o malignas) y se resume de la siguiente manera: a) la mayor parte de los hemangioblastomas pueden ser completamente resecaos quirúrgicamente en forma exitosa y segura, y el momento de hacerlo corresponde al inicio de la sintomatología. En algunos centros se ha utilizado la embolización preoperatorio; b) Los hemangioblastomas retinales responden la mayoría de las veces a fotocoagulación con láser o crioterapia; c) los tumores del saco endolinfático se operan y ello es curativo cuando la lesión se reseca completamente, y usualmente se preserva la capacidad auditiva; d) El cáncer de células renales es de resorte quirúrgico aunque está limitado por el tamaño del tumor; en casos de tumores muy pequeños se han utilizado tratamientos con radiofrecuencia percutánea o crioablación y drogas; e) el tratamiento del feocromocitoma es quirúrgico (preferentemente laparoscópico) requiriendo control y manejo preoperatorio farmacológico adecuado; f) los tumores pancreáticos deben operarse con las limitaciones propias de la localización y el tamaño; a este respecto, Libutti y colegas recomiendan los siguientes criterios para indicar la resección: 1) sin evidencia metastásica, 2) tamaño tumoral > 3 cm en el cuerpo o cola del páncreas, o > 2 cm en la cabeza del páncreas; 3) paciente que debe ser sometido a laparotomía por otra patología. También se ha extendido la indicación quirúrgica a pacientes con tumores pancreáticos, incluso si existen metástasis a linfonodos regionales; g) el tratamiento de los cistoadenomas epididimarios es conservador y su extirpación se reserva en el raro caso de ser sintomático; lo mismo ocurre con los cistoadenomas del ligamento ancho<sup>10,16</sup>.

Se ha estudiado la terapia anti-angiogénica para diversos tumores relacionados con la enfermedad de VHL. Recientemente se publicó un caso clínico donde se utilizó el inhibidor de la tirosina-kinasa Sunitinib en un paciente con VHL, que presentaba un feocromocitoma maligno metastásico; fue tratado por 6 meses, con notable mejoría respecto de la hipertensión, baja de peso, dolor y con reducción de las metanefrinas. Este fármaco fue aprobado por la Food and Drug Administration de EE.UU. el año 2006 para el tratamiento del cáncer renal y los GIST. Este fármaco está en pleno proceso de estudio y validación para este tipo de pacientes<sup>20</sup>.

Finalmente, ante una enfermedad tan compleja y con tantas posibilidades de complicaciones debe enfatizarse la necesidad de mantener un alto nivel de sospecha por parte de los médicos generales que recibirán inicialmente al

paciente. La búsqueda del componente hereditario, cuando positivo, debe acentuar esta sospecha. El reconocimiento precoz del síndrome puede ayudar al paciente y favorecer la identificación de otros miembros comprometidos de la familia. Así es plenamente aconsejable efectuar examen de fondo de ojo en pacientes con hipertensión arterial y también en los hipertensos buscar otras localizaciones tumorales cuando se diagnostica una de ellas.

## Referencias

1. Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT. 1990. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease QJM; 77: 1151-1163.
2. Latif F, Tory K, Gnarr J, Yao M, Duh F, Orcutt M, et al. 1993. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260; n° 5112, 1317-1320.
3. Kim WY, Kaelin WG. 2004. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol* 22: 4991-5004.
4. Iliopoulos O, Kibel A, Gray S, Kaelin Jr WG 1995. Tumour suppression by the human von Hippel-Lindau gene product. *Nat Med* 1: 822-826.
5. Clark PE, Cookson MS. 2008. The von Hippel Lindau gene. *Cancer*; 113 (7 suppl): 1768-1778.
6. Knudson AG Jr. 1971. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Nat Acad Sci USA*: vol 68, n° 4, 820-823.
7. Turturro F. 2009. Beyond the Knudson's hypothesis in von Hippel-Lindau (VHL) disease-proposing vitronectin as a "gene modifier". *J Mol Med*; 87: 591-593.
8. Huang JH, Lin CM, Cheng YC, Hung KL, Chien CC, Chen SK. 2009. A vitronectin M381T Polymorphism increases risk of hemangioblastoma in patients with VHL gene defect. *J Mol Med* 87: 613-622.
9. Kaelin WG Jr. 2007. von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2: 145-173.
10. Shuin T, Yamazaki I, Tamura K, Kamada M, Ashida S. 2004. Recent advances in ideas on the molecular pathology and clinical aspects of von Hippel-Lindau disease. *Int J Clin Oncol* 9: 283-287.
11. Woodward ER, Maher ER. 2006. von Hippel-Lindau disease endocrine tumour susceptibility. *Endocrine-Related Cancer* 13: 415-425.
12. Neumann HPH, Wiestler OD. 1991. Clustering of features of von Hippel-Lindau disease: evidence of a complex genetic locus. *Lancet* 337: 1052-1054.
13. Brauch H, Kishida T, Glavac D, Chen F, Pausch F, Höfler H, et al. 1995. von Hippel-Lindau (VHL) disease with pheochromocytoma in the Black Forest region in Germany: evidence for a founder effect. *Hum Genet* 95: 551-556.
14. Chen F, Kishida T, Masahiro Y, Hustad T, Glavac D, Dean D, et al. 1995. Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene: correlation with phenotype. *Hum Mutat* 5:66-75.
15. Sano T, Horiguchi H. 2003. von Hippel-Lindau disease. *Microsc Res Tech* 60: 159-164.
16. Lonsler RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti ST, Linehan WM, et al. 2003. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 361: 2059-2067.
17. Opocher G, Conton P, Schiavi F, Macino B, Mantero F. 2005. Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type 1. *Familial Cancer* 4: 13-16.
18. Meister M, Choyke P, Anderson C, Patel U. 2009. Radiological evaluation, management, and surveillance of renal masses in von Hippel-Lindau disease. *Clinical Radiology* 64: 589-600.
19. Ros LH, García AI, Torres GM, Ros PR. 1997. Magnetic resonance imaging evaluation of a case of von Hippel-Lindau disease. *Eur Radiol* 7: 1282-1284.
20. Jiménez C, Canabillas M, Santarpia L, Jonasch E, Kyle K, Lano E, et al. 2009. Use of the tyrosine kinase inhibitor Sunitinib in a patient with von Hippel-Lindau disease: targeting angiogenic factors in pheochromocytoma and other von Hippel-Lindau disease disease-related tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 386-391.

## Casos Clínicos

# Hiponatremia grave como manifestación inicial de Síndrome de Sheehan de diagnóstico tardío. Caso clínico

René Díaz T.<sup>1</sup> y Nelson Wohlk G.<sup>2</sup>

## *Hyponatremia secondary to panhypopituitarism. Report of one case*

<sup>1</sup>Residente Becario de Medicina Interna. Escuela de Medicina, Universidad de Chile División Oriente.  
<sup>2</sup>Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente.

Correspondencia a:  
René Díaz T.  
Escuela de Medicina,  
Universidad de Chile División Oriente. Avda Salvador  
364, Providencia, Santiago, Chile.  
E-mail: diaztorres77@gmail.com

Recibido: 20 de Noviembre de 2009  
Aceptado: 11 de Diciembre de 2009

*Hyponatremia is common among older people and its possible causes are not thoroughly investigated in this age group. We report a 69 years old female with a history of hypothyroidism in treatment that consulted for malaise, anorexia and a severe hyponatremia that required hospital admission. A new interrogation, revealed that the patient suffered an uterine hemorrhage in 1977, remaining with agalactia. She also referred asthenia since 1990. Her serum cortisol was below normal limits and a sella turcica magnetic resonance imaging revealed a pituitary atrophy. The patient was treated with cortisol and discharged in good conditions.*

**Key words:** Hypopituitarism, hyponatremia, Sheehan syndrome.

### Introducción

La hiponatremia es un trastorno relativamente frecuente en los pacientes hospitalizados, a diferencia de aquellos ambulatorios en los cuales ella generalmente se asocia a trastornos crónicos<sup>1</sup>. La hiponatremia obedece a diversas causas, pero esporádicamente puede ser la primera manifestación de un trastorno endocrinológico; puede ser una expresión frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria, aunque también se ha comunicado como manifestación inicial de insuficiencia suprarrenal secundaria<sup>2</sup>.

En adultos mayores, la hiponatremia, astenia y fatigabilidad suelen ser interpretadas como consecuencias propias del envejecimiento, otorgándoles escasa importancia y ameritando generalmente un estudio mínimo que rara vez incluye pruebas de función hormonal<sup>3</sup>.

Comunicamos el caso de una paciente de 69 años de edad que se presentó con astenia, adinamia, anorexia e hiponatremia grave secundaria a hipopituitarismo, en el contexto de un síndrome de Sheehan.

### Caso clínico

Paciente de sexo femenino de 69 años de edad. Aportaba como únicos antecedentes una colecistectomía abierta 20 años antes del ingreso e hipotiroidismo primario en tratamiento con 25 µg/d de levotiroxina desde el año previo a la consulta, desconociéndose mayores detalles de esta patología.

El cuadro clínico se inicia 3 semanas antes de su ingreso, con astenia, adinamia, anorexia y vómitos alimentarios escasos (3-4 episodios), motivo por el cual consulta a gastroenterólogo quien realiza endoscopia digestiva alta que revela gastropatía congestiva antral, indicándose tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori*; evolucionó con dolor urente epigástrico leve, algunos episodios de vómitos y deposiciones diarreicas (2-3 episodios al día). Por acentuación del compromiso del estado general consulta en urgencia, encontrándose hemodinámicamente estable, afebril, sin diarrea ni vómitos. Los exámenes practicados en esa ocasión se describen en la Tabla 1; de ellos, destaca la natremia de 102 mEq/L, por lo que se indica hospitalización en el Hospital del Salvador.

Al ingreso se constata una paciente bradipsíquica, asténica, con palidez de piel y disminución del vello pubiano y axilar; semiológicamente el volumen extracelular aparecía normal (Figura 1). Se plantea el diagnóstico de hipotiroidismo insuficientemente tratado como probable etiología de la hiponatremia, aumentando empíricamente la dosis de levotiroxina a 50 µg/d. Conjuntamente se administró solución salina al 0,9 % con lo cual la natremia sube en 72 h a 123 mEq/L, sin presentar mayor mejoría en los días posteriores, a pesar de restringir el agua libre. Los electrolitos urinarios de muestra aislada eran: Na 130 mEq/L, K 3,3 mEq/L, Cl 127 mEq/L. Se rescatan exámenes efectuados el año 2007: TSH 2,26 mUI/L (VN: 0,5- 4,5), T4L 0,4 ng/dL (VN: 0,8-1,8); este era el momento en que se debería haber planteado el diagnóstico de hipotiroidismo central y haber profundizado en la búsqueda de antecedentes anamnésticos remotos, lo que más adelante se detalla.

**Tabla 1. Exámenes de laboratorio al ingresar al hospital**

Examen	Resultado	Unidades
Hcto/Hb	34/12,0	%/g/dL
Recuento G blancos	5.090	x mm <sup>3</sup>
Plaquetas	197.000	x mm <sup>3</sup>
BUN/creatinina	10/0,9	mg/dL
Glicemia	111	mg/dL
CK total/ CKMB	196/21	U/L
Na/K/Cl	102/3,6/79	mEq/L
Calcio iónico	3,6	mg/dL
Protrombina	84,2	%



**Figura 1.** Fotografías facial y axilar, destacando la facies hipogonádica y la ausencia de vello axilar.

Al sexto día de su ingreso y sin mediar traumatismo, estando sólo con tratamiento profiláctico con heparina, presenta hematoma de la pared abdominal que evoluciona en menos de 12 h a la obnubilación, hipotensión (55/30 mm/Hg), sin taquicardia, cuadro que revierte con aporte de volumen, con caída del hematocrito a 17% y disminución del Na plasmático a 111 mEq/L. La tomografía axial computada abdominal evidencia un importante hematoma de la pared abdominal a nivel de flanco y fosa iliaca derecha. Se transfunden 2 unidades de glóbulos rojos más 4 unidades P.F.C.; se realiza exploración quirúrgica que constata un gran hematoma que abarcaba desde la fosa iliaca derecha hasta el área subcostal y la fosa renal derecha, sin penetrar a la cavidad abdominal. Se efectúa evacuación, aseo y drenaje aspirativo, procedimiento en que a pesar que no se indicó terapia corticoesteroidal, no presentó complicaciones.

La evolución postoperatoria fue buena, sin signos de sangrado y con mejoría del hematocrito a 32% y de la natremia a 127 mEq/L.

Evoluciona con infección de la herida operatoria (*streptococo viridans*) que se trata exitosamente por 12 días con cefazolina, y luego vancomicina.

En la sala persiste con hiponatremia, a pesar de la restricción de agua libre, llegando a valores de 107 mEq/L; presentaba sólo bradipsiquia como síntoma atribuible al trastorno electrolítico, por lo cual se decide realizar estudio hormonal (Tabla 2). Con estos resultados y las claves clínicas de ausencia de pigmentación, de vello axilar y pubiano y de hiperkalemia y con buena tolerancia al estrés quirúrgico, se plantea la existencia de insuficiencia suprarrenal secundaria e hipopituitarismo.

Se inicia tratamiento con cortisol oral (20 mg/d), evolucionando con mejoría de la astenia y adinamia; al 7º día de tratamiento la natremia era 134 mEq/L.

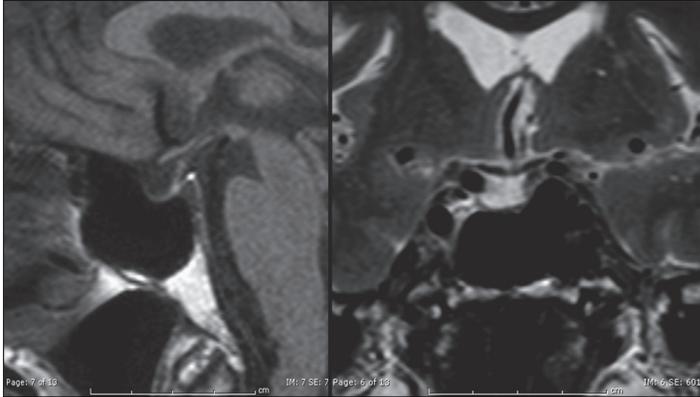
El TAC de cerebro y silla turca mostró una silla turca pequeña, con contenido hipodenso, lo cual podría corresponder a silla turca parcialmente vacía. RM: silla

**Tabla 2. Exámenes hormonales**

Examen	Resultado	Valor normal
Cortisol basal	3,2 ug/dL	7-22 ug/dL
Cortisol + 30' post ACTH	11,9 ug/dL	> 18 ug/dL
TSH	3,57 mUI/L	0,4 - 4,5 mUI/L
T4 libre	0,78 ng/dL	0,8 - 1,8 ng/dL
IGF-1	< 25 ng/mL	55 - 512 ng/mL
FSH	3,6 mIU/mL	41 - 124 mIU/mL
Prolactina	5,8 ng/mL	< 25 ng/mL

Nota: valores de T4 libre fueron medidos recibiendo levotiroxina 50 µg/d.

## Casos Clínicos



**Figura 2.** Resonancia Magnética de silla turca. RM que muestra ausencia de adenohipófisis en T1 (izquierda) y aracnoidocele en T2 (derecha).

turca de tamaño reducido, tejido hipofisiario reducido al piso de la cavidad selar, aracnoidocele secundario (Figura 2).

Al interrogatorio dirigido la paciente refirió el antecedente de hemorragia uterina en su último parto (1977) que requirió histerectomía de urgencia, quedando en agalactia; desde mediados de 1990 inicia astenia, adinamia, intolerancia al frío, fatigabilidad y episodios autolimitados de diarreas, manifestaciones todas progresivas en el tiempo.

Considerando los antecedentes señalados se concluye que se trata de un síndrome de Sheehan, manteniéndose actualmente en tratamiento con cortisol y levotiroxina, con natremia normal y mejoría de la sintomatología descrita y de su calidad de vida.

### Discusión

La hiponatremia es la alteración hidroelectrolítica más común asociada con síndrome de Sheehan, ocurriendo en un 33 a 69% de los casos, generalmente de instalación paulatina, y pudiendo ser precipitada por cirugía, infecciones, medicamentos o sobrecarga de agua libre<sup>4</sup>. Raramente se presenta como un fenómeno de inicio brusco, ocurriendo en períodos variables de tiempo, desde meses a años, existiendo casos comunicados de hasta 33 años después del accidente obstétrico<sup>5</sup>. La fisiopatología de este trastorno generalmente obedece a más de una causa, siendo las principales la deficiencia corticoesteroidal, el hipotiroidismo y el síndrome de secreción inapropiada de ADH. Existen publicaciones que señalan que la hiponatremia es causada principalmente por la falta de la inhibición tónica que ejerce el cortisol sobre la ADH, otorgándosele un rol etiopatogénico más bien secundario al hipotiroidismo central; esto debe ser considerado al momento de comenzar el tratamiento con glucocorticoides, ya que se podría desencadenar una diabetes insípida<sup>6</sup>. En relación a este punto, es importante señalar que las dosis de glucocorticoides en la insuficiencia suprarrenal secundaria a hipopituitarismo son menores debido a que

la deficiencia de GH e IGF-1 aumentan la actividad de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1) lo que redundará en una mayor conversión de cortisona en cortisol<sup>7</sup>. Estas consideraciones son importantes, más aún si se plantea iniciar terapia de sustitución con GH (niños y adolescentes) lo cual revertiría este efecto con la consiguiente disminución de cortisol y acentuación del hipocortisolismo. En nuestro caso la insuficiencia suprarrenal asociada a hipotiroidismo y el cuadro digestivo llevaron al desarrollo de hiponatremia grave. Las claves para realizar el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal de origen central fueron la ausencia de hiperpigmentación, la hiperkalemia, escasez de vello corporal y buena tolerancia al estrés quirúrgico en ausencia de terapia corticoesteroidal. Respecto al hipotiroidismo, hay que destacar que la concomitancia de T4 libre muy baja y TSH inapropiadamente normal, requiere descartar el diagnóstico de hipotiroidismo por un tumor hipofisiario u otra patología de la hipófisis; además, deben estudiarse los otros ejes hipofisarios, lo cual en nuestro caso se hizo un año después del diagnóstico inicial. Cabe destacar que no se puso atención en los antecedentes anamnésicos de hemorragia uterina y agalactia, que eran claramente orientadores de patología hipofisiaria, ni tampoco en los hallazgos del examen físico como la ausencia de vello, claves clínicas que en conjunto habrían permitido realizar un diagnóstico y tratamiento certero y no se habría expuesto a la paciente al riesgo del estrés quirúrgico sin resguardo corticoesteroidal.

El estudio hormonal que se muestra en la Tabla 2 confirma el hipopituitarismo con FSH inapropiadamente baja para una mujer postmenopáusica, IGF-1 no detectable, TSH y T4L ya comentada y cortisol bajo, tanto en su nivel basal como estimulado con ACTH.

En resumen, presentamos un caso de síndrome de Sheehan de presentación tardía, con más de 30 años de evolución, cuyo diagnóstico se hizo por la presencia de hiponatremia grave, como manifestación inicial de hipopituitarismo, hecho que no es inusual en pacientes adultos mayores, pero que no suele investigarse debidamente.

Se pone especial énfasis en la necesidad de plantear el diagnóstico de hipopituitarismo en pacientes con las alteraciones hidro-electrolíticas descritas y con antecedente de accidente obstétrico; el tratamiento de reemplazo hormonal produce drásticos y positivos cambios tanto en la calidad de vida como en la sobrevida de estos pacientes.

## Referencias

1. Linares PT, Bonilla GH, Molina RV, Casal VE. 1999. Hiponatremia severa como manifestación de panhipopituitarismo secundario a síndrome de Sheehan. *Emergencias* 11: 251-252.
2. Diederich S, Franzen N, Bähr V and Oelkers W. 2003. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: report on 28 cases. *European Journal of Endocrinology* 148: 609-617.
3. Chanson P. 2003. Severe hyponatremia as a frequent revealing sign of hypopituitarism after 60 years of age. *European Journal of Endocrinology* 149: 177-178.
4. Loh J, Verbalis J. 2008. Disorders of Water and Salt Metabolism Associated with Pituitary Disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 37: 213-234.
5. Phuong-Chi T, Phuong-Anh T, Phuong-Thu T. 2001. Sodium and Water Disturbances in Patients With Sheehan's Syndrome. *American Journal of Kidney Diseases* 38: 1-5
6. Erkut ZA, Pool C, Swaab DF. 1998. Glucocorticoids suppress corticotropin-releasing hormone and vasopressin expression in human hypothalamic neurons. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83: 2066-2073.
7. Moore JS, Monson JP, Kaltsas G, Putignano P, Wood PJ, Sheppard MC, et al. 1999. Modulation of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Isozymes by Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor: In Vivo and In Vitro Studies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 84: 4172-4417.

## Artículo por Invitación

# Prevención y nuevas estrategias terapéuticas en diabetes autoinmune dependiente de insulina (DM 1). Segunda parte

Carolina Avalos F.<sup>1</sup>, Rossana Román R.<sup>2</sup> y Hernán García B.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Becada de Pediatría. Facultad de Medicina, Universidad de Antofagasta.

<sup>2</sup>Endocrinóloga Infantil, Instituto de Investigaciones Materno-infantil y Clínica Santa María.

<sup>3</sup>Unidad de Endocrinología Infantil, Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

## Prevention and new therapeutic strategies for insulin dependent autoimmune diabetes (DM 1). Second part.

Correspondencia a:  
Dr. Hernán García B.  
E-mail: hgarciab@gmail.com

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

### Introducción

¿Es la DM 1 un fenómeno prevenible? ¿Se puede retrasar su aparición? Si bien es cierto existe una predisposición genética para la DM1, con algunos de los genes involucrados en ello claramente identificados como los que codifican para antígenos de histocompatibilidad HLA (Human Leukocyte Antigen). Estos son señalados como los más importantes en cuanto a conferir protección o susceptibilidad para DM1, tal como se explicitó en la primera parte de este artículo<sup>1</sup>. Sin embargo, no se ha descrito aún ningún patrón genético capaz de explicar la duplicación de la prevalencia de DM1 ocurrido en las últimas dos décadas<sup>2</sup>; este incremento ha sido observado en diversos países incluido Chile<sup>3</sup>. Otras líneas de estudio demuestran que lo genético contribuye sólo parcialmente a la susceptibilidad individual; así, la concordancia entre gemelos genéticamente idénticos es de sólo un 30-40%<sup>4</sup>, y también el aumento en la susceptibilidad de poblaciones de bajo riesgo cuando ellas migran a áreas con mayor susceptibilidad<sup>5</sup>. Lo anterior plantea la existencia concomitante de factores ambientales involucrados en el inicio de la respuesta autoinmune, como podría ser la ingestión precoz de ciertos alimentos, infecciones, obesidad, etc. Estos factores, una vez identificados, deberían ser el blanco de intervenciones enfocadas a prevenir la enfermedad.

Este artículo aborda a continuación las actuales líneas de investigación respecto a prevención y manejo de la DM1, que están abriendo nuevos horizontes en función de un futuro más auspicioso para los pacientes con DM1.

### 1) Modulación inmunológica para revertir o reducir la destrucción de la célula beta

#### a) Prevención primaria

La prevención primaria pretende evitar que se genere el proceso de autoinmunidad. La mayoría de los niños cuya diabetes apareció en etapa escolar o puberal, ya ha desarrollado autoanticuerpos antes de los 5 años de edad<sup>6</sup>. Además, es llamativo el incremento de incidencia de DM1 observado en este mismo grupo etario, perteneciente a distintas poblaciones, incluida la chilena<sup>3,7</sup>. Por ello es razonable dirigir la búsqueda hacia eventuales gatillos ambientales capaces de actuar desde la gestación hasta la etapa preescolar, para una vez identificados iniciar muy tempranamente programas de prevención.

i) Antígenos alimentarios: El intestino delgado ha sido involucrado en la patogénesis de la DM1, a través de una enteropatía sutil y clínicamente silente, que provocaría un aumento de la permeabilidad intestinal, hecho previo al debut

## Artículo por Invitación

de la DM1. Considerando que el intestino delgado representa la comunicación más extensa entre el organismo y el medio externo, la alteración de esa barrera expondría al sistema inmune a una mayor cantidad de antígenos de tipo alimentario, haciéndolo más reactivo<sup>8</sup>. Varios autores han investigado el rol de la leche de vaca en la patogénesis de la DM1, observando una mayor repuesta inmune humoral a varias proteínas de la leche de vaca en niños que posteriormente progresan hasta adquirir la enfermedad, mostrando una disregulación de la respuesta inmune a antígenos orales como hecho precoz en su patogénesis<sup>9</sup>. La leche de vaca contiene beta-lactoglobulina, seroalbúmina bovina, caseína e insulina bovina la que es muy similar a la insulina humana diferenciándose en sólo en tres aminoácidos. Las homología en la composición aminoacídica de estas proteínas bovinas con las humanas, explican la reacción inmunológica cruzada<sup>10</sup>. Por lo tanto, a través de la inmunización a estas proteínas, podría desencadenarse la propia autoinmunidad en aquellos niños con genotipo susceptible. Otros autores, a la inversa, no han logrado relacionar la duración de la lactancia materna exclusiva y el avance de la autoinmunidad hacia la célula beta, pero sí establecen esta relación respecto de la introducción precoz de frutas<sup>11</sup> y gluten<sup>12</sup> en la alimentación de individuos genéticamente susceptibles. Lo anterior sugiere que la compleja interrelación entre la inmunidad mucosa y el riesgo de DM 1 podría ser modificada por el momento de la exposición a distintos alimentos durante la infancia, abriendo una puerta de prevención de los casos nuevos de DM1<sup>13</sup>; sin embargo, existen resultados contradictorios que ponen en duda estas aseveraciones<sup>14</sup>, planteando que la hipótesis centrada en los antígenos alimentarios sería sólo una parte del cuadro.

ii) Virus: De los factores ambientales señalados con más fuerza en la patogénesis de la DM la infección por enterovirus es uno importante. Numerosos estudios han demostrado relación temporal entre la infección y la inducción de la enfermedad. La capacidad de los enterovirus para infectar células pancreáticas ha sido confirmada *in vivo* e *in vitro*<sup>15,16</sup>. En niños con debut reciente de DM1 se ha demostrado una mayor cantidad de anticuerpos contra enterovirus tipo Coxsackie B y ARN viral, respecto de controles sanos<sup>17</sup>. Recientemente se comunicó una prevalencia de 60% de inmunopositividad contra la proteína de la cápside viral vp1 del enterovirus en células beta pancreáticas de pacientes con diagnóstico reciente de DM1 vs 13% en controles, diferencia que resultó significativa<sup>18</sup>. Se han postulado varios mecanismos de daño: infección directa de las células beta pancreáticas con replicación viral en los islotes y citólisis directa, reacción cruzada por homología entre proteína viral P2-C y antígeno de islote GAD65 y finalmente inducción de aumento de la permeabilidad del intestino delgado con las consecuencias ya comentadas.

A pesar de los múltiples estudios, aún no existen evidencias contundentes que hallan logrado crear consenso respecto de medidas a ser implementadas, tanto en qué momento introducirlas, y a que población dirigir las. El

estudio TRIGR (Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk)<sup>19</sup> prospectivo, doble ciego, controlado por placebo, multicéntrico en 78 centros clínicos de 15 países, compara el consumo de la fórmula de caseína hidrolizada con la leche de vaca convencional en dos grupos de niños con haplotipo de riesgo y familiares de primer grado afectados. Otro estudio piloto evalúa el uso de ácidos grasos omega-3 en la prevención de la autoinmunidad, en tanto que, el estudio TEDDY (The Environmental Determinants of Diabetes in the Young) intenta aclarar las causas de la DM1 con el fin de acelerar el progreso hacia la prevención de éstas<sup>20</sup>. Se espera que en un futuro próximo las relaciones causales sean más evidentes, y permitan medidas de prevención primaria claras y eficaces.

iii) Moduladores autoinmunes: La expresión de citokinas proinflamatorias se ha asociado a la aparición y persistencia de autoinmunidad contra islotes pancreáticos. La vitamina D ha demostrado modificar la respuesta inmune mediante la supresión de citokinas proinflamatorias y promoción de citokinas antiinflamatorias<sup>21</sup>. Un estudio, hecho en niños con factores de riesgo para desarrollar DM1, cuantificó el consumo de vitamina D de gestantes durante el último trimestre de su embarazo, observando que un mayor consumo de vitamina D ejerció un rol protector respecto de la aparición de autoinmunidad contra los islotes, factor iniciador de la destrucción de la célula beta. Sin embargo, no se observó el mismo efecto cuando la vitamina D fue recibida a través de suplementos vitamínicos<sup>22</sup>, lo que hace suponer que la biodisponibilidad de ella en el útero es mayor cuando se recibe en forma natural.

Otro estudio, de origen finlandés, siguió una cohorte de niños con diferentes suplementos de vitamina D, determinando que en aquellos con ingesta > igual 2.000 UI/día se reducía el riesgo de DM1 en un 80%<sup>23</sup>. Otro estudio sueco no pudo replicar dichos resultados, pero utilizó dosis de suplementación de vitamina D cinco veces menores que el finlandés<sup>24</sup>. En Noruega, la recomendación de dar 5 mL/d de aceite de hígado de bacalao, que corresponde a 400 UI/d de vitamina D, demostró mayor protección que la de suplementos de vitamina D<sup>25</sup>; sin embargo, no está claro si la biodisponibilidad de la vitamina D es mayor en el aceite de hígado de bacalao, o si su efecto positivo se debe a otros de sus componentes como ácidos grasos de cadena larga.

### b) Prevención secundaria

i) Insulina: La prevención secundaria consiste en evitar la DM1 en individuos con autoinmunidad ya establecida y definida por la presencia de autoanticuerpos contra antígenos de la célula beta tales como: ICA, GAD65, insulina e IA-2. La autoinmunidad precede por algunos años al cuadro clínico, período preclínico que otorga una oportunidad de prevención<sup>26</sup>.

La capacidad para predecir con certeza el desarrollo de la diabetes mejora a medida que se acerca el momento del diagnóstico a la par que disminuye la posibilidad de una intervención exitosa.

Un estudio finlandés hizo el seguimiento desde el período de recién nacidos de niños con riesgo genético de

## Artículo por Invitación

DM1 conferido por HLA, iniciando terapia con insulina nasal desde el momento de tener anticuerpos positivos; el resultado de esta estrategia fue que no retrasó ni previno la DM1, incluso si empezaba precozmente luego de la seroconversión<sup>27</sup>. El estudio DPT-1 (“diabetes prevention trial-type 1”) enroló más de 70.000 familiares de primer y segundo grado de diabéticos tipo 1, con anticuerpos ICA positivos, los que recibieron tratamiento profiláctico con insulina subcutánea (0,25 U/kg/d); sin embargo, la incidencia acumulativa de diabetes fue similar para el grupo tratado y el grupo control<sup>28</sup>; resultados similares se observaron con insulina oral (7,5 mg/d), aunque un subgrupo de pacientes con anticuerpos anti-insulina positivos mostró cierto beneficio<sup>29</sup>. Dado que la insulina es el antígeno primario de la DM1, parece lógico mantener los esfuerzos centrados en éste y otros antígenos, por lo que actualmente se trabaja en prevención secundaria con insulina oral en personas con anticuerpos anti-insulina positivos.

ii) La Nicotinamida es la forma amidada de la vitamina D3, que participa en el metabolismo de la energía celular, estrés oxidativo y modula las vías de supervivencia y muerte celular. En la disfunción del sistema inmune, como ocurre en la DM1, actúa como protector celular bloqueando la activación de células inflamatorias<sup>30</sup>. Estudios en familiares susceptibles (Deutsche Nicotinamide Intervention Study in Germany y European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial: ENDIT) no tuvieron resultados alentadores con esta droga.

Los estudios de prevención secundaria en poblaciones susceptibles son costosos, requieren largos años de seguimiento para documentar algún efecto y contemplan intervenir sobre un gran número de individuos por el posible beneficio de unos pocos; así la evidencia al respecto es limitada.

### c) Prevención terciaria

La prevención terciaria o “estudios de intervención”, pretenden revertir la DM1 establecida o preservar por un mayor tiempo la producción endógena de insulina evitando que se complete la destrucción de las células beta remanentes.

Como son en general intervenciones de alto riesgo, ya que podrían inducir efectos colaterales, son reservadas para individuos con diagnóstico establecido de DM1, generalmente de reciente aparición. Estas nuevas terapias propician detener la destrucción autoinmune de las células beta durante el mayor tiempo posible.

Las terapias de intervención sobre DM1 se agrupan en aquellas antígeno específicas y las no antígeno específicas.

## Terapias antígeno específicas

a) La enzima ácido glutámico decarboxilasa (GAD) es la encargada de decarboxilar el ácido gamma aminobutírico (GABA) que es el principal neurotransmisor inhibitorio

del sistema nervioso central. Las células pancreáticas beta humanas expresan la isoforma GAD65<sup>31</sup>, y a pesar de no conocerse su rol en el páncreas, se sabe que es el principal autoantígeno en el proceso hacia la DM1. La administración de GAD en pacientes entre 10 y 18 años de edad, recientemente diagnosticados, mediante una vacuna subcutánea (Diamyd®), ha mostrado en fase I y II inducir tolerancia al autoantígeno contribuyendo a una significativa preservación del péptido-C y de la secreción de la insulina residual, con mínimos efectos colaterales<sup>32</sup>. Los resultados en niños también han sido promisorios. Actualmente, se realizan en Europa y Estados Unidos dos estudios en fase III, con similar diseño, en pacientes de reciente debut (máximo 3 meses), con anticuerpos anti GAD detectables.

b) Insulina. Estudios de prevención terciaria con un péptido ligando de la insulina (NBI-6024), diseñado para inhibir la autoreactividad de las células T, no mejoró la función de las células beta en los pacientes con diagnóstico reciente de DM1<sup>33</sup>. A la fecha hay estudios en ejecución con insulina oral.

## Terapias no antígeno específicas

### Protectores de la célula beta

a) Nicotinamida. Desde hace más de veinte años se estudia el efecto de la Nicotinamida en la protección de las células beta en la fase final de su destrucción en pacientes con DM1. Un metanálisis de 10 estudios hechos en pacientes de reciente debut demostró que la Nicotinamida, administrada en conjunto con Insulina, preserva efectivamente la función residual de la célula beta, mejorando el control metabólico<sup>34</sup>. En ratas se ha inducido diabetes con estreptozotocina (STZ) imitando el modelo del debut de DM1, demostrándose recientemente que la Nicotinamida es capaz de prevenir la diabetes inducida por STZ inhibiendo la apoptosis y producción de óxido nítrico en la célula beta<sup>35</sup>; además ha demostrado mejorar la glicemia de ayuno, la HbA (1c) y la concentración de péptido C, prolongando la supervivencia a largo plazo en ratas diabéticas<sup>36</sup>. Estos promisorios resultados, podrían hacer retomar las investigaciones en humanos centradas en la Nicotinamida.

b) Anticuerpos Anti-CD3. Los anticuerpos monoclonales anti-CD3 constituyen una de las terapias no específicas más promisorias. CD3 es un complejo proteico que se halla en la superficie de la célula T involucrada en la transducción de señales provenientes del antígeno. El mecanismo de acción de los anticuerpos anti-CD3 no está del todo claro, es posible que induzcan una depleción o tal vez una marginación de las células T efectoras, produciendo una regulación inmune con incremento de las células T reguladoras CD4+ y CD25+ las que antagonizan la acción de las células T efectoras, responsables de la destrucción de los islotes. El mecanismo entonces aparenta ser la inducción de tolerancia inmunológica definida como un estado de no respuesta a un

## Artículo por Invitación

antígeno, más que inmunosupresión crónica<sup>37</sup>. Resultados exitosos en modelos de ratas diabéticas tipo 1 (ratas NOD: non obese diabetic), impulsaron la ejecución de estudios en humanos. Las primeras experiencias con anticuerpos anti-CD3 utilizados en pacientes de reciente debut mostraron preservación del Péptido-C durante 18 a 24 meses<sup>38</sup>. Ensayos más recientes postulan que la preservación podría alargarse incluso hasta 5 años, mostrando disminución del deterioro de la síntesis de insulina y requerimiento bajo de insulina durante los 2 a 3 primeros años, siendo en promedio menores de 0,5 U/kg, dosis utilizada por algunos autores para caracterizar el período de “luna de miel”<sup>39</sup>. Los principales efectos colaterales son dependientes de la dosis y se deben principalmente a liberación inicial de citocinas; dentro de ellos están los calofríos, fiebre, hipotensión y en algunos casos disnea. Los buenos resultados iniciales han dado esperanzas para que esta terapia sola o asociada a otras pueda ser una alternativa real para detener o retrasar significativamente la destrucción de las células beta en un futuro cercano.

c) Otras terapias. El anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab), el *Mycophenolate mofetil* más anticuerpo monoclonal anti-CD25 (Daclizumab) y los anticuerpos policlonales antitimocitos, son otras de las varias terapias que están hoy en día en estudio con resultados pendientes.

### Perspectivas futuras en el tratamiento de la diabetes autoinmune insulino dependiente (DM1)

El manejo de la DM1 se basa en mantener la glicemia en rangos normales junto a una buena calidad de vida y a la ausencia de complicaciones crónicas, en espera de un tratamiento curativo. Insulina, dieta y estilo de vida son sólo parte de la terapia.

Las intervenciones terapéuticas sobre DM1 se dividen en las siguientes categorías:

a) Optimización del tratamiento de reemplazo con insulina exógena y otros péptidos. El tratamiento de reemplazo con insulina exógena intenta “mantener la glicemia en límites cercanos a la normalidad”. Dado que el tratamiento inyectable es una carga fuerte para muchos pacientes interfiriendo con su adhesión al tratamiento, se han intentado diferentes vías de administración menos invasivas como la oral, inhalatoria o la bomba de insulina.

La ruta oral no ha sido efectiva por la degradación de los polipéptidos que ejercen las enzimas digestivas en el ambiente ácido del estómago e intestino delgado; la vía rectal en tanto, es inconsistente por su baja biodisponibilidad en humanos (4-10%) y la vía nasal ha sido abandonada por la gran depuración mucociliar y la presencia de enzimas proteolíticas<sup>40</sup>.

Una de las vías más estudiada para la insulina ha sido la por inhalación que aprovecha las características del epitelio alveolar el cual representa una superficie permeable de más

de 100 metros cuadrados, lo que proporciona un amplísima área de absorción. La insulina en el espacio alveolar atraviesa los neumocitos por transcitosis, accediendo así a la circulación. Exubera® es una insulina humana de acción rápida producida por ADN recombinante en forma de polvo para ser inhalada. Un estudio de metanálisis analizó la acción de la insulina inhalada en DM1 y 2, observando un control metabólico similar al uso de insulina subcutánea rápida en horario previo a la comida. Se administra en conjunto con una dosis de insulina basal inyectable. Los pacientes señalaron una mejor calidad de vida dada la disminución de inyecciones diarias. Uno de los trabajos reportó más episodios de hipoglicemias graves en el grupo con insulina inhalada<sup>41</sup>. Los datos en cuanto a la repercusión a corto plazo en la función pulmonar son contradictorios y tampoco existen resultados a largo plazo, lo que limita su recomendación.

Debido a que la absorción y dosificación de las insulinas por vías alternativas a la subcutánea son más erráticas, su uso masivo se ha visto limitado y se requiere mayor evidencia antes que constituya una alternativa práctica y real.

b) Infusión continua de insulina por bomba. Desde fines de la década de 1970, las bombas de insulina se encuentran disponibles a nivel mundial, pero no fue hasta el año 2000 que su uso en niños se empezó a masificar. Las bombas administran una infusión basal de insulina que puede ser modificada según las necesidades biológicas, circadianas y las actividades del usuario. Poseen un programa para calcular las dosis de insulina necesaria para cubrir alimentos y para corregir la glicemia en ausencia de alimentación. Quienes las utilizan han mostrado mejor control metabólico, con HbA1c significativamente menores (0,5-1,2% promedio), lo que se traduce en menor riesgo de complicaciones vasculares tardías y de hipoglicemias respecto de los pacientes que reciben múltiples inyecciones diarias<sup>42,43</sup>. Su uso no ha implicado aumento significativo del IMC pero sí una mejor calidad de vida<sup>44</sup>. Recientemente los riesgos y beneficios del uso de bombas en niños y adolescentes fueron discutidos por la “Pediatric Consensus Conference and position statement made by the Lawson-Wilkins Drug and the Therapeutics Comité”<sup>45</sup>, planteándose las principales indicaciones de su uso. El diseño y tamaño de las bombas de insulina seguirá mejorando y, a corto plazo, nuevos algoritmos permitirán mejorar la dosificación de insulina incorporando nuevas variables como tendencias de la glucosa intersticial, actividad del usuario, índice glicémico y composición de los alimentos.

c) Sensores continuos de glucosa intersticial. Estos son sistemas electroquímicos que se insertan en el tejido subcutáneo donde la reacción de la glucosa oxidasa permite la medición de glucosa en el líquido intersticial<sup>46</sup>. Permiten una visión en tiempo real (diferencia de 10 minutos) de las fluctuaciones de la glucosa en los tejidos y alertan al usuario si la glicemia se aleja de los límites programados. El objetivo es que el usuario realice las correcciones

## Artículo por Invitación

necesarias para mantener la glicemia en el margen deseado cuantas veces sea necesario a lo largo del día o de la noche; sin embargo, estos elementos todavía no han reemplazado a las glicemias capilares ya que la exactitud de sus resultados se afecta por numerosas variables. Esta tecnología resulta muy útil en el proceso de aprendizaje del paciente y su familia, y permite monitorizar el efecto sobre la glicemia de la insulina, distintos alimentos, actividades, cambios hormonales y emociones de la vida diaria. El manejo intensivo de la glicemia desde el inicio de la enfermedad preserva mejor la producción endógena de insulina, el control metabólico y reduce la incidencia de episodios de hipoglicemia e hiperglicemias mayores. Protocolos de manejo intensivo de DMI con bomba de infusión continua de insulina y sensor continuo de glucosa intersticial, demuestran que el control metabólico mejora en niños que utilizan el sensor durante 5 o más días a la semana, debido a que tienen la capacidad de realizar más cambios en la terapia insulínica<sup>47</sup>. Se está trabajando para desarrollar una inserción común para la bomba de insulina y el sensor y así evitar que el usuario tenga que portar 2 inserciones subcutáneas. También está próxima a salir al mercado una nueva bomba de Medtronic® capaz de suspender automáticamente la infusión al momento que el sensor detecte hipoglicemia.

d) El páncreas artificial. Aunque este artefacto no es una realidad no está lejos de serlo. El sistema combinado de la bomba de insulina y el sensor de glucosa, es un circuito abierto, dado que es el usuario quién debe decidir que hacer con la información aportada; cuando sea la propia bomba la que decida el curso de acción se tratará de un circuito cerrado, es decir, de un páncreas artificial. Para esto se requieren al menos tres elementos: dispensador de insulina, sensor continuo de glucosa y un algoritmo controlado computacionalmente, que a semejanza de la célula beta regule la cantidad adecuada de insulina a administrar en el momento apropiado. Hasta hoy el principal inconveniente ha sido el temor a que lecturas erradas del sensor de la glicemia intersticial, den lugar a hipoglicemias graves por sobredosis de insulina<sup>48</sup>. Tanto bombas como sensores han sido aprobadas por la FDA, por lo que se trabaja en los algoritmos que conecten ambos dispositivos. En la medida que los sensores mejoren su exactitud se espera que la bomba de insulina pueda responder a las fluctuaciones de la glicemia que detecte el sensor, reduciendo las glicemias capilares y las intervenciones del usuario. Actualmente la FDA ya aprobó un ensayo para comparar el uso de un circuito cerrado que usa algoritmo personalizado, controlado computacionalmente, con un segundo grupo con circuito abierto en el que los niveles de glucosa son controlados por cada paciente<sup>49</sup>.

La “ Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) Artificial Pancreas Project (APP)”, fundada el año 2006, representa un esfuerzo para acelerar el avance hacia mejores tecnologías que mejoren el control de las glicemias, y poder culminar en un páncreas artificial totalmente automatizado.

e) Otros péptidos. La insulina es normalmente cosecretada por las células beta pancreáticas con amilina una proteína de 37 aminoácidos también, cuya acción es reducir el vaciamiento gástrico, detener la secreción de glucagón suprimiendo la producción hepática de glucosa, y disminución del apetito por incremento en la saciedad. De esta forma, la homeostasis de la glucosa no sólo depende de la acción de la insulina, sino también de otras hormonas interrelacionadas, como la amilina, cuya producción también se ve afectada por el daño autoinmune de la célula beta<sup>50</sup>. Así la terapia de sustitución aislada con insulina no logra replicar la fisiología normal. Un mayor conocimiento de la interrelación del páncreas y el tubo digestivo han permitido diseñar nuevas estrategias de intervención. El uso de medicamentos como Pramlintide (análogo sintético de amilina), ha sido promisorio, demostrando el mismo espectro de actividad que la amilina en el vaciamiento gástrico y la inhibición de la secreción de glucagón<sup>51</sup>. Su uso fue aprobado el año 2005 para adultos con diabetes tipo 1 y 2, como medicación inyectable vía subcutánea, y ha mostrado mejoría en el control glicémico y también leve pérdida de peso<sup>52</sup>. En la población pediátrica faltan estudios para proponerlo como una intervención de rutina, sin embargo, parece razonable que medicamentos con actividad similar a amilina e incretinas formen parte en el futuro del tratamiento de la DMI infantil. Por ahora, el uso de estos coadyuvantes de la terapia con insulina es limitado ya que su administración inyectable se sumaría a las múltiples inyecciones de insulina. Además, existen también efectos laterales como náuseas, hipoglicemia (más leve que la inducida por insulina) y faltan estudios a largo plazo. A futuro es posible imaginar una bomba que pueda alternar la infusión de insulina, amilina o glucagón ajustándose a las necesidades del individuo.

### Tratamiento de reemplazo con insulina endógena

a) Transplante de páncreas. El primer transplante de páncreas se realizó el año 1966 en la Universidad de Minnesota, USA. Este procedimiento presentó inicialmente alta incidencia de complicaciones quirúrgicas (30%), necesitando frecuentemente reintervenciones<sup>53</sup>, lo que ha mejorado actualmente. El paciente más joven sometido a esta intervención y comunicado, es un niño de 13 años<sup>54</sup>, que ha tenido una evolución favorable, manteniéndose euglicémico y libre de recibir insulina hasta su seguimiento actual de 38 meses; no obstante, no estuvo exento de complicaciones graves y necesita inmunosupresión agresiva. Por lo menos hasta ahora los riesgos y los costos inherentes a la cirugía y a la inmunosupresión permanente no superarían a los potenciales beneficios.

El trasplante de islotes pancreáticos disminuye drásticamente los riesgos quirúrgicos ya que se realiza a través de una infusión de islotes por vía portal para alojarlos en el hígado del receptor.

## Artículo por Invitación

El año 2000 se publicó un estudio, "Edmonton Protocol", que cambiaría las perspectivas del trasplante; este modificó el procedimiento anterior aumentando la masa de trasplante a 11.000 equivalentes de islotes/kg de peso (2 ó 3 donantes) e instalando un protocolo de inmunosupresión libre de esteroides, lo que mejoró significativamente los resultados dentro del primer año<sup>55</sup>. Los escasos efectos indeseados de los nuevos protocolos de inmunosupresión hacen factible el trasplante de islotes en pacientes en fases precoces de la enfermedad, antes que aparezcan complicaciones microvasculares. Actualmente más del 80 % de los pacientes trasplantados se mantiene sin necesitar insulina a 2 años plazo; sin embargo, a más largo plazo se observa una declinación gradual en la producción de insulina y muchos pacientes necesitan insulina exógena en un plazo variable. Un estudio reciente demostró que a los 3 años sólo un 57% se mantiene independiente de la insulina<sup>56</sup>, en tanto que la mayoría de los pacientes ha perdido la funcionalidad del injerto a los 5 años, con menos de un 10% de ellos manteniendo independencia insulínica<sup>57</sup>; esto indica la necesidad de mayores avances en la preservación de la función de los islotes trasplantados, optimizando la inmunosupresión<sup>58,59</sup>.

La micro encapsulación de islotes pancreáticos está en etapa de investigación pero se perfila como una posibilidad real de "curar la diabetes". Consiste en una cápsula semipermeable, con un sistema electromecánico que protege y aísla el tejido trasplantado<sup>60</sup>; la característica de ser semipermeable no sólo permite la difusión libre de nutrientes, desechos metabólicos y de insulina producida por los islotes encapsulados, sino que también impide el contacto directo de éstos con las células inmunes y anticuerpos<sup>61</sup>. Esta tecnología no requiere inmunosupresión en el huésped y podría funcionar con islotes de origen animal (xenotrasplante), lo que permitiría su producción industrial sin la limitante de encontrar donantes. Los islotes encapsulados tienen la capacidad de censar glucosa y de producir y liberar insulina al medio. Actualmente se trabaja en determinar las mejores técnicas de encapsulación para optimizar la sobrevivencia a largo plazo de los islotes<sup>62-64</sup>.

Las células madres son células pluripotenciales, indiferenciadas, con capacidad de autorenovación y también generación de otras células idénticas. Son las responsables de la regeneración de todos los tejidos en adultos y de la morfogénesis de los tejidos de embriones; pueden diferenciarse como células beta capaces de sensor glucosa y producir insulina frente a determinados estímulos. De esta forma la utilización de células madres autólogas (provenientes del cordón umbilical o de la médula ósea del paciente afectado) o heterólogas (de un donante) podría permitir la regeneración de islotes pancreáticos y la producción endógena de insulina<sup>65</sup>. Esta metodología resulta ser atractiva ya que al contrario de lo que ocurre en trasplantes de órganos sólidos, el de células hematopoiéticas sólo requiere inmunosupresión limitada de 3 a 6 meses. Un protocolo iniciado en Brasil a fines

del año 2003 ha mostrado resultados esperanzadores<sup>66</sup>, pero otro estudio actualmente en curso en la Universidad de Florida (Gainesville), USA, de niños con DM1, con trasplante autólogo de células de cordón umbilical, no ha mostrado diferencias en las dosis diarias de insulina ni en la disminución del péptido-C, con los DM1 no trasplantados a un año de seguimiento.

En resumen, las estrategias tanto para el tratamiento como la prevención de la diabetes en sujetos susceptibles, actualmente se enfocan al uso de medicamentos efectivos en otras enfermedades humanas autoinmunes, contemplando el uso de tratamientos combinados, de inmunomodulación, inmunosupresión selectiva y regeneración de las células beta remanentes. Por ejemplo, frente a un inicio de DM1 se podría inducir una inmunosupresión selectiva con anticuerpos anti-CD3, posteriormente se podría inducir tolerancia a un determinado antígeno como insulina o GAD para posteriormente generar una hiperplasia o regeneración de los islotes sobrevivientes con incretinas. Es fácil imaginar el costo que tendría una estrategia como la señalada.

En ratones NOD, numerosas intervenciones son más efectivas cuando se realizan antes del debut de la diabetes. Por otro lado diversos estudios han identificado poblaciones de niños y jóvenes con autoanticuerpos presentes y alto riesgo de desarrollar diabetes. El dilema ético radica en cuando intervenir; por ahora sólo se han autorizado en este grupo de pacientes intervenciones de bajo riesgo, reservando cualquier terapia de riesgo para aquellos que ya han desarrollado hiperglicemia, es decir cuando ya han perdido el 80 a 90% de sus células beta. En esta etapa, en general sólo se puede aspirar a preservar dicho remanente con mínimas posibilidades de revertir la enfermedad. A pesar de estas limitaciones existe un gran número de estudios en ejecución cuyos resultados serán la base para las nuevas estrategias de prevención. Lo anterior establece la racionalidad de medidas preventivas que consideran eliminar elementos que actúen como gatillos ambientales, por ser una política muy efectiva y de bajo costo.

## Referencias

1. García H, Bolte L. 2009. Etiopatogénesis y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1. Primera parte. Rev Chil Endocrinol Diabetes 2 (4): 228-234.
2. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. 1999. Worldwide increase in incidence of type I diabetes-the analysis of the data on published incidence trends. Diabetologia; 42: 1395-1403.
3. Eyzaguirre F, Peláez J, Sepúlveda RC, Gaete X, Codner E, 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. Barnett H, Eff C, Leslie D, Pyke A. 1981. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. Diabetologia 20: 87-93.
5. Raymond N, Jones J, Swift P, Davies M, Lawrence G, McNally P,

## Artículo por Invitación

- et al. 2001. Comparative incidence of Type I diabetes in children aged under 15 years from South Asian and White or Other ethnic backgrounds in Leicestershire, UK, 1989 to 1998. *Diabetologia* 44: B32-36.
6. Hummel M, Bonifacio E, Schmid S, Walter M, Knopff A, Ziegler G, et al. 2004. Communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 140: 882-886.
  7. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study. 2008 *Ann N Y Acad Sci* 1150: 1-13.
  8. Bosi E, Molteni L, Radaelli M, Folini L, Fermo I, Bazzigaluppi E, et al. 2006. Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes. *Diabetologia* 49: 2824-2827.
  9. Luopajarvi K, Sailahti E, Virtanen S, Ilonen J, Knip M, Akerblom H, 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: 434-441.
  10. Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Cavagni G, Fiocchi A, et al. 1999. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species *Clin Exp Allergy* 29 (7): 997-1004.
  11. Virtanen S, Kenward M, Erkkola M, Kautiainen S, Kronberg-Kippilä C, Hakulinen T, et al. 2006. Age at introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetologia* 49: 1512-1521.
  12. Ziegler A, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. 2003. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 290: 1721-1728.
  13. Rosenbauer J, Herzig P, Kaiser P, Giani G. 2007. Early nutrition and risk of Type 1 diabetes mellitus: a nationwide case-control study in preschool children. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115 (8): 502-508.
  14. Wasmuth H, Kolb H. 2000. Cows milk and immune mediated diabetes. *Proc Nutr Soc* 59: 573-579.
  15. Nairn C, Galbraith D, Taylor K, Clements G. 1999. Enterovirus variants in the serum of children at the onset of Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 16: 509-513.
  16. Von Herrath M. 2009. Can we learn from viruses how to prevent type 1 diabetes? The role of virus infections in the pathogenesis of type 1 diabetes and the development of novel combination therapies. *Diabetes* 58: 2-11.
  17. Richer M, Horwitz M. 2009. Coxsackie virus infection as an environmental factor in the etiology of type 1 diabetes. *Autoimmunity Reviews* 611-615.
  18. Richardson S, Willcox A, Bone A, Foulis A, Morgan N. 2009. The prevalence of enteroviral capsid protein vp1 immunostaining in pancreatic islets in human type 1 diabetes. *Diabetologia* 52: 1143-1151.
  19. TRIGR Study Group. 2007. Study design of the Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR). *Pediatr Diabetes* 8 (3): 117-137.
  20. The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY) study. 2008. *Ann N Y Acad Sci* 1150: 1-13.
  21. Deluca H, Cantorna M. 2001 Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 15: 2579-2585.
  22. Fronczak C, Baron A, Chase H, Collen R, Heather L, Hoffman M, et al. 2003. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes Care* 26: 3237-3242.
  23. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M. 2001. Virtanen S. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 358: 1500-1503.
  24. Brekke H, Ludvigsson J. 2007. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study *Pediatr Diabetes* 8 (1): 11-14.
  25. Stene L, Joner G. 2003. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, populationbased, case-control study. *Am J Clin Nutr* 78: 1128-1134.
  26. Bingley PJ, Bonifacio E, Mueller PW. 2003. Diabetes Antibody Standardization Program: first assay proficiency evaluation. *Diabetes* 52: 1128-1136.
  27. Nanto-Salonen K, Kupila A, Simell S, et al. 2008. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a doubleblind, randomised controlled trial. *Lancet* 372 (9651): 1746-1755.
  28. Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group. 2002. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 346 (22): 1685-1691.
  29. Skyler J, Krischer J, Wolfsdorf J, Cowie C, Palmer J, Greenbaum C, et al. 2005. Effects of Oral Insulin in Relatives of Patients With Type 1 Diabetes. The Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care* 28 (5): 1068-1076.
  30. Maiese K, Chong Z, Hou J, Shang Y. 2009. The vitamin nicotinamide: translating nutrition into clinical care. *Molecules* 14 (9): 3446-3485.
  31. Bjork E, Kampe O, Karlsson F, et al. 1992. Glucose regulation of the autoantigen GAD65 in human pancreatic islets. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 1574-1576.
  32. Ludvigsson J. 2009. Therapy with GAD in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 25: 307-315.
  33. Walter M, Philotheou A, Bonnici F, Ziegler A, Jiménez R. 2009. No Effect of the Altered-Peptide Ligand NBI-6024 on Beta Cell Residual Function and Insulin Needs in New-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 32 (11): 2036-2040 Epub 2009 Aug 18.
  34. Pozzilli P, Browne P, Kolb H. 1996. Meta-analysis of nicotinamide treatment in patients with recent-onset IDDM. The Nicotinamide Trialist. *Diabetes Care* 19 (12): 1357-1363.
  35. Watala C, Kaźmierczak P, Dobaczewski M, Przygodzki T, Bartuś M, Lomnicka M, et al. 2009 Anti-diabetic effects of 1-methylnicotinamide (MNA) in streptozocin-induced diabetes in rats. *Pharmacol Rep* 61 (1): 86-98.
  36. Alenzi F. 2009. Effect of nicotinamide on experimental induced diabetes. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 8 (1): 11-18.
  37. Kaufman A; Herold K. 2009. Anti-CD3 mAbs for treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 25: 302-306.
  38. Herold K, Gitelman S, Masharani U, Hagopian W, Bisikirska B, Donaldson D, et al. 2005. A single course of anti-CD3 monoclonal antibody hOKT3 gamma1(Ala-Ala) results in improvement in C-peptide responses and clinical parameters for at least 2 years after onset of type 1 diabetes. *Diabetes* 54: 1763-1769.
  39. Herold K, Gitelman S, Greenbaum C, Puck J, Hagopian W,

## Artículo por Invitación

- Gottlieb P, et al. 2009. Immune Tolerance Network ITN007A1 Study Group. Treatment of patients with new onset Type 1 diabetes with a single course of anti-CD3 mAb teplizumab preserves insulin production for up to 5 years. *Clinical Immunology* 132: 166-173.
40. Owens D., Zinman B, Bolli G. 2003. Alternative routes of insulin delivery. *Diabetic Med* 20: 886-898.
41. Royle P, Waugh N, Deakin M, Philip S. 2004. WITHDRAWN: Inhaled insulin in diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21 (1): CD003890. Update of: *Cochrane Database Syst Rev*; (3): CD003890.
42. Jankovec Z, Hahn M, Grunder S, Lacigova S, Cechurova D, Krcma M, et al. 2009. Analysis of continuous patient data from the Czech National Register of patients with type 1 and type 2 diabetes using insulin pump therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* Oct 22. Epub ahead of print
43. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. 2008. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and metaanalysis. *Diabetologia* 51 (6): 941-951.
44. Sherr J, Cengiz E, Tamborlane W. 2009. From pumps to prevention: recent advances in the treatment of type 1 diabetes. *Drug Discov Today* 14 (19-20): 973-981.
45. Phillip M, Battelino T, Rodríguez H, Thomas D, Kaufman F. 2007. Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group: consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes; *Diabetes Care* 30: 1653-1662.
46. Wadwa P, Fiallo R, Vanderwel B, Messer H, Cobry E, Chase P. 2009. *Diabetes Technol Ther.* Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes; 11 Suppl 1: S83-91.
47. O'Connell A, Donath S, O'Neal N, et al. 2009. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 52 (7): 1250-1257.
48. Kowalski A. 2009. Can we really close the loop and how soon? Accelerating the availability of an artificial pancreas: a roadmap to better diabetes outcomes. *Diabetes Technol Ther*; 11 Suppl 1: S113-1139.
49. Friedrich M. 2009. Artificial Pancreas May Soon Be a Reality. *JAMA* 301 (15): 1525-1527.
50. Heptulla A, Rodríguez M, Bomgaars L, Haymond W. 2005. The role of amylin and glucagon in the dampening of glycemic excursions in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 54: 1100-1107.
51. Hoogwerf J, Doshi B, Diab D. 2008. Pramlintide, the synthetic analogue of amylin: physiology, pathophysiology, and effects on glycemic control, body weight, and selected biomarkers of vascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 4: 355-362.
52. Whitehouse F, Kruger F, Fineman M, et al. 2002. A randomized study and open-label extension evaluating the long-term efficacy of pramlintide as an adjunct to insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25: 724-730.
53. Eckhoff E, Sollinger W. 1993. Surgical complications after simultaneous pancreas- kidney transplant with bladder drainage. *Clin Transpl* 9: 185-191.
54. Perosa M, Crescentini F, Antunes I, et al. 2009. Pancreas transplantation alone in children: a case report. *Clin Transplant.* Aug 27. Epub ahead of print.
55. Shapiro M, et al. 2006. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 355: 1318-1330.
56. Shapiro M, Lakey R, Ryan A, et al. 2000. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 343: 230-238.
57. Vantuyghem C, Kerr-Conte J, Arnalsteen L, et al. 2009. Primary graft function, metabolic control, and graft survival after islet transplantation. *Diabetes Care* 32 (8): 1473-1478.
58. Van Belle T, Von Herrath M. 2008. Immunosuppression in islet transplantation. *J Clin Invest* 118 (5): 1625-1628.
59. Nitta T, Itoh T, Matsuoka N, et al, 2009. Prevention of early loss of transplanted islets in the liver of mice by adenosine. *Transplantation* 88 (1): 49-56.
60. Gimi B, Kwon J, Kuznetsov A, et al. 2009. A Nanoporous, Transparent Microcontainer for Encapsulated Islet Therapy. *J Diabetes Sci Technol* 3 (2): 297-303.
61. Lin C, Anseth S. 2009. Glucagon-like peptide-1 functionalized PEG hydrogels promote survival and function of encapsulated pancreatic beta-cells. *Biomacromolecules* 10 (9): 2460-2467.
62. Huh H, Lee I, Kim Y, et al. 2009. Functional improvement of pig islet with exocrine encapsulation. *Transplant Proc* 41 (1): 323-325.
63. Koo K, Kim C, Wee M, et al. 2008. Experimental microencapsulation of porcine and rat pancreatic islet cells with air-driven droplet generator and alginate. *Transplant Proc* 40 (8): 2578-2580.
64. Qi M, Strand L, Morch Y, et al. 2008. Encapsulation of human islets in novel inhomogeneous alginate-ca<sup>2+</sup>/ba<sup>2+</sup> microbeads: in vitro and in vivo function. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 36 (5): 403-420.
65. Voltarelli C, Couri E. 2009. Stem cell transplantation for type 1 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 1: 4.
66. Voltarelli C, Couri E, Stracieri B, et al. 2008. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Type 1 Diabetes. *Ann NY Acad Sci* 1150: 220-229.

## Artículo por Invitación

# Hiperplasia suprarrenal congénita no-clásica: avances en la detección, diagnóstico, conducta y tratamiento

Merino PM.<sup>1,2</sup> y Codner E.<sup>1</sup>

## Nonclassical adrenal hyperplasia: State of the art

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Materno Infantil (I.D.I.M.I.).  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile.  
<sup>2</sup>Ginecología de la Adolescencia. Unidad de Ginecología,  
Clínica Las Condes. Santiago, Chile.  
Santiago, Chile.

Correspondencia a:  
Dra. Ethel Codner D.  
Profesor Asociado Instituto de Investigación  
Materno Infantil (I.D.I.M.I.).  
Escuela de Medicina, Universidad de Chile, Casilla  
226-3.  
Santiago, Chile.  
Teléfono: 562-9770865  
FAX: 562-4247240  
E-mail: ecodner@med.uchile.cl

Recibido: 16 de Noviembre de 2009  
Aceptado: 14 de Diciembre de 2009

*Nonclassical adrenal hyperplasia (NC-CAH) is caused by a deficiency in the activity of the 21-hydroxylase enzyme and is the most common autosomal recessive disorder. The clinical features of the disease are highly variable, and therefore the diagnosis may be overseen. The disorder is characterized by hyperandrogenism of adrenal origin that may become evident during childhood, adolescence or adulthood. The symptoms vary from premature pubarche, menstrual disturbances, hirsutism and virilization to those cases without any clinical evidence of the disease, as described in the cryptic form. The diagnostic approach includes an initial measurement of plasmatic 17OH-progesterone (17OHP) and androgen levels, and an ACTH test in those with elevated baseline 17OHP. The definitive diagnosis of this entity is performed with the documentation of abnormalities in both alleles of the CYP21A2 gene. This paper reviews the clinical, molecular and treatment of patients with NC-CAH.*

**Key words:** Nonclassical congenital adrenal hyperplasia, adrenal hyperandrogenism, deficiencia de 21-hidroxilasa, pubarquia prematura, Síndrome de Ovario Poliquístico.

### Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) corresponde a un grupo de trastornos autosómicos recesivos secundarios a defectos en las enzimas que participan en la biosíntesis del cortisol<sup>1</sup>. El cuadro clásico de HSC, que corresponde a la forma de mayor gravedad, se manifiesta en los primeros años de vida y es causado por mutaciones que determinan un grave compromiso funcional de las enzimas esteroidogénicas. La gran mayoría de los casos de HSC clásica son causados por deficiencia de la 21hidroxilasa (21OH) secundaria a mutaciones en su gen *CYP21A2*. La deficiencia de 21OH produce un bloqueo en la conversión de 17OH-progesterona (17OHP) a 11-deoxicortisol y en la conversión de progesterona a deoxicorticosterona, afectando la síntesis de cortisol y aldosterona, respectivamente. La 21OH no participa en las vías que sintetizan andrógenos, por lo que las mutaciones de ésta se acompañan de mayor producción de andrógenos adrenales por metabolismo de los compuestos que se acumulan previo al bloqueo<sup>2</sup>.

El cuadro no clásico de HSC (HSC-NC) se caracteriza

por hiperandrogenismo de origen adrenal que se manifiesta durante la niñez o en el periodo de la adolescencia y adultez. Aunque existen comunicaciones de formas no clásicas por defectos de las otras enzimas, la mayoría de los casos se deben a alteraciones del *CYP21A2*. Las alteraciones genéticas que causan las formas no clásicas afectan en menor grado la actividad de la enzima en comparación con las formas clásicas, y no afectan en forma significativa la secreción de cortisol o mineralocorticoides. Esto determina que el aumento en la producción de andrógenos sea insuficiente para producir virilización de los genitales *in utero* o durante los primeros años de vida. El presente artículo describe el diagnóstico y manejo de la HSC-NC por deficiencia de 21OH.

### Epidemiología

La HSC-NC es la enfermedad más frecuente con herencia autosómica recesiva. Su incidencia se estima en 1 en 1.000 individuos en población general, y en 10 a 20 y 30 a 40 en 1.000 en población hispánica y judíos Ashkenazi, respectivamente<sup>3,4</sup>. Se estima que 1 de cada 60 individuos en población blanca es portador de una mutación del *CYP21A2*, la que puede ser tan

## Artículo por Invitación

común como 1 en 20 a 1 en 3 individuos en población judía<sup>5,6</sup>.

## Historia

La historia de la HSC-NC se remonta a los años 1960 cuando Jayle describe por primera vez un caso de virilización postpuberal secundario a un defecto en la hidroxilación del carbono 21<sup>7</sup>. A partir de entonces se describieron casos de pacientes con hirsutismo, virilización e infertilidad con el antecedente de pubertad normal y características sexuales secundarias femeninas normales. A estas pacientes se las rotuló como formas leves, atenuadas, de aparición tardía o adquiridas de HSC<sup>8</sup>. Recién en los años 80 se comenzó a utilizar el concepto de HSC no clásica para designar a este cuadro clínico y este es el modo con el que se prefiere denominar actualmente a esta entidad<sup>9</sup>.

## Genética molecular

Las enzimas involucradas en la esteroidogénesis están asociadas al citocromo P450, motivo por el cual se denominan *CYP*. La enzima 21-hidroxilasa es una proteína de 495 aminoácidos que se localiza en los microsomas de las células. Esta enzima está codificada por el gen *CYP21A2* que se encuentra localizado entre las moléculas de HLA en el cromosoma 6p21.3, y tiene 10 exones y 9 intrones. Cercano al *CYP21A2*, aproximadamente 30kb arriba de este gen, se encuentra un pseudogen conocido como *CYP21A1* o *CYP21P*, que no codifica para proteína activa. Este gen es idéntico en un 98% al *CYP21A2*<sup>10,11</sup>.

La gran mayoría de los casos de HSC se deben a recombinación de ambos genes durante la meiosis, proceso conocido como “conversión génica”, produciendo una proteína truncada y/o con menos actividad enzimática. El grado de compromiso de la actividad de la 21OH determina que existan genotipos con pérdida muy acentuada de la función enzimática y otras formas más leves. La presencia de dos alelos graves determina una HSC clásica, pero la existencia de al menos un alelo leve es compatible con la forma no clásica (Tabla 1).

Las alteraciones genéticas causantes de HSC-NC se describen en la Tabla 2 y corresponden a conversiones génicas y un pequeño porcentaje a mutaciones de novo. Los pacientes pueden tener dos mutaciones leves, pero un 66 a 75% de ellos corresponden a heterocigotos compuestos, en que un alelo puede tener una alteración que afecte en gran magnitud la actividad de la enzima, lo que tiene implicancias obstétricas<sup>12,13</sup>. La gran mayoría de HSC-NC están causadas por las mutaciones V281L y P30L.

## Manifestaciones clínicas

Existen cuatro formas clínicas de HSC que se definen por la edad de diagnóstico y la gravedad clínica (Tabla 1)<sup>10,14</sup>.

La HSC clásica tiene dos formas de presentación. La HSC clásica perdedora de sal se manifiesta en el período neonatal y se caracteriza por trastornos en la diferenciación sexual y un cuadro de deshidratación grave con hiponatremia e hiperkalemia. La forma HSC clásica virilizante simple se manifiesta por virilización al nacimiento y/o los 2 primeros años de vida sin pérdida de sal<sup>15</sup>.

La presentación clínica de la HSC-NC es la de un hiperandrogenismo adrenal que aparece después de los 2 a 3 años de vida y puede manifestarse en la niñez, pubertad o durante la vida adulta. En algunos casos existe el trastorno molecular y bioquímico, pero sin signos clínicos, forma conocida como HSC críptica. La serie más grande de nuestro país, que incluyó 57 pacientes, fue publicada recientemente por Martínez-Aguayo et al<sup>16</sup>.

Durante la niñez la principal manifestación de la HSC-NC es la pubarquia prematura, que es la aparición de vello púbico antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años en los niños. La incidencia de HSC-NC en niños con pubarquia prematura oscila entre 4 y 20%<sup>17-18</sup>. Un estudio reciente en 238 niños y niñas con pubarquia

**Tabla 1. Mutaciones del CYP21A2 que determinan la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, localización, y actividad enzimática**

Normal	Mutación	Localización	% de actividad enzimática
Pro-30	Leu	Exón 1	30-60%*
His-62	Leu	Exón 1	20-50%
Pro-105	Leu	Exón 3	60%
Arg-124	His	Exón 3	Sin datos disponibles
Val-281	Leu	Exón 7	20-50%*
Met-283	Leu	Exón 7	Sin datos disponibles
Ser-301	Tir	Exón 7	Sin datos disponibles
Val-304	Met	Exón 7	20-50%
Ala-391	Treo	Exón 7	23-40%
Leu-317	Val	Exón 8	Sin datos disponibles
Arg-339	His	Exón 8	20-50%
Arg-341	Trp	Exón 8	Sin datos disponibles
Arg-435	Cis	Exón 10	30-40%
Pro-453	Ser	Exón 10	20-50%*
Arg-479	Leu	Exón 10	70-80%
Pro-482	Ser	Exón 10	70%

\*Este estudio está disponible en Chile, y es realizado por análisis por PCR alelo-específica en la Pontificia Universidad Católica. Incluye el estudio de las siguientes anomalías genéticas asociadas a Hiperplasia Suprarrenal Congénita No-Clásica: Pro30Leu, Val281Leu, Pro453Ser, y las siguientes alteraciones asociadas a las formas Clásicas: delección o LGC (macro conversión), G110+8nt, Ile172asn, ClusterE6, Leu306+1nt, Gln318stop, Arg356Trp.

## Artículo por Invitación

Tabla 2. Formas clínicas de la hiperplasia suprarrenal congénita. Características fenotípicas y genotipo

Forma clínica	Descripción	Edad presentación	Características clínicas	Genotipo
HSC clásica	Perdedora de sal	Primeros 15 días de vida	Deshidratación grave, alteraciones electrolíticas, colapso cardiovascular, trastorno diferenciación sexual en niñas	21OH alelo grave/grave
	Virilizante simple	Primeros 2 – 3 años	Trastorno de diferenciación sexual en niñas, virilización postnatal en ambos sexos	21OH alelo grave/grave
HSC no clásica	Hiperandrogenismo	Post 2 - 3 años	- Niños: pubarquia prematura, pubertad precoz - Adolescentes: hiperandrogenismo grave, acné, hirsutismo, trastornos menstruales, talla baja - Adultos: hirsutismo, alopecia, talla baja, trastornos menstruales, infertilidad	21OH alelo grave/leve 21OH alelo leve/leve
HSC críptica	Asintomática		Asintomática	21OH alelo grave/leve 21OH alelo leve/leve
Portador	Asintomática		Normal	21OH alelo grave/normal 21OH alelo leve/normal
Normal	Normal		Normal	21OH alelo normal/normal

precoz demostró una incidencia de HSC-NC<sup>18</sup> de 4%. Otras manifestaciones clínicas durante la etapa escolar son la talla alta con avance de la edad ósea, clitoromegalia en la niña o crecimiento peneano con testículos pequeños en el niño. En ambos sexos, el aumento de los andrógenos adrenales puede acelerar la maduración del eje gonadal y desencadenar una pubertad precoz.

Durante la pubertad es más frecuente realizar el diagnóstico de HSC-NC en mujeres que en hombres, debido a la preocupación que produce el hiperandrogenismo en las adolescentes. El motivo de consulta principal es el hirsutismo, que está presente en la gran mayoría de las pacientes y que puede alcanzar gran magnitud<sup>19,20</sup>. Otros signos frecuentes son la amenorrea primaria u oligomenorrea (60%) y el acné (33%)<sup>21,22</sup>. La menarquia puede ser normal o tardía, sin embargo debe tenerse presente que ciclos menstruales regulares no descartan esta patología<sup>23</sup>. En los adolescentes varones el cuadro es difícil de diagnosticar, ya que los signos del exceso de andrógenos se confunden a menudo con la pubertad fisiológica. El cuadro debe ser sospechado en pacientes con acné marcado, pubertad precoz o rápidamente progresiva y un estirón puberal temprano con talla baja final.

Durante la adultez, semejante a lo que ocurre durante la pubertad, es más frecuente realizar el diagnóstico de HSC-NC

en mujeres que consultan por hiperandrogenismo. La clínica puede ser similar a un Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) o a un hiperandrogenismo grave secundario a un tumor productor de andrógenos. Las pacientes heterocigotas compuestas, portadoras de una mutación grave, pueden tener síntomas de hiperandrogenismo más marcados<sup>13</sup>. La infertilidad es un hallazgo clínico que se puede observar en 15 a 30% de las mujeres adultas con HSC-NC, y está dada principalmente por la anovulación y la mayor frecuencia de abortos espontáneos<sup>21,22-24</sup>. El cuadro clínico de HSC-NC en el hombre adulto es sutil, y a menudo se piensa en el diagnóstico a raíz de un caso índice en la familia. Las alteraciones en la fertilidad, observadas en los individuos con la forma clásica, se dan en menor grado en pacientes con HSC-NC y a menudo son reversibles<sup>25,26</sup>. Pinkas estudió la prevalencia de HSC-NC en 222 hombres con un espermiograma alterado y la comparó con la de 262 controles, no encontrando alteraciones en la esteroidogénesis adrenal en el grupo enfermo. Estos hallazgos no apoyan la medición rutinaria de 17OHP en la evaluación de la pareja infértil por causa masculina<sup>27</sup>.

La forma críptica, que no presenta signos clínicos, fue descrita por Levine al estudiar 8 familias de pacientes con HSC clásica. Él describe un grupo de pacientes supuestamente afectados que no manifestaban signos de

## Artículo por Invitación

hiperandrogenismo, a pesar de presentar niveles elevados de 17OHP<sup>28</sup>. Las hipótesis para tratar de explicar este fenómeno se han basado en una diferente respuesta de los tejidos periféricos a los andrógenos, ya sea por diferencias en el número de repeticiones CAG del receptor de testosterona o por cambios en la actividad de la P450 oxidoreductasa. Esta enzima parece ser el modulador principal de la expresión fenotípica de la deficiencia de 21-hidroxilasa, aunque algunos grupos cuestionan su real implicancia<sup>11,29</sup>. Otros grupos proponen la influencia del hiperinsulinismo en la producción ovárica de andrógenos, lo que discutiremos más adelante<sup>30,31</sup>.

### Laboratorio

El diagnóstico de HSC-NC se basa fundamentalmente en la determinación de las concentraciones plasmáticas de 17OHP, basales y estimuladas con ACTH, y se certifica con el estudio molecular. La determinación de los niveles de mineralocorticoides, actividad de renina plasmática y cortisol no ayudan en la práctica clínica en el diagnóstico, ni en la evaluación a largo plazo del cuadro.

### Tamizaje con 17OHP basal

La 17OHP basal es el precursor hormonal que se acumula por la deficiencia de 21OH, y su medición es el examen de laboratorio utilizado para tamizaje de la enfermedad. La elevación de 17OHP puede ser de diferente magnitud según el grado de compromiso de la actividad de la enzima, existiendo superposición entre sujetos normales y heterocigotos portadores de un alelo enfermo, así como entre heterocigotos con un alelo afectado con sujetos con ambos alelos comprometidos, a diferencia de lo que se ve en las formas de aparición tardía que presentan niveles menores que los de la forma clásica. Se han construido nomogramas de referencia con los valores de 17OHP basales y postestímulo con ACTH que son utilizados en el diagnóstico de HSC (Figura 1)<sup>6,15</sup>.

Con la disponibilidad del estudio molecular para definir qué pacientes tienen ambos alelos alterados, se han buscado los puntos de corte que separen a los sujetos con cero, uno o dos alelos comprometidos. Dewailly, el año 1986, hace un análisis de 20 pacientes, donde sugiere que un valor basal de 5 ng/mL sería diagnóstico de HSC-NC y no requeriría evaluaciones funcionales adicionales<sup>32</sup>. Posteriormente, el año 1989, Azziz y Zacur publican un estudio de 164 mujeres con hiperandrogenismo y las comparan con 21 mujeres controles eumenorreicas y sin manifestaciones de exceso de andrógenos. Este estudio señala que niveles basales de 17OHP < 2 ng/mL descartarían la presencia de una HSC-NC, y que valores entre 2 y 4 ng/mL pueden corresponder a sujetos normales, heterocigotos o con HSC-NC<sup>33</sup>. Los valores basales de 17OHP < 3 ng/mL son infrecuentes en estas pacientes<sup>19</sup>.

El valor del punto de corte de 17OHP que efectivamente

sugiere la presencia de HSC-NC es especialmente importante en el caso de las pacientes con SOP, ya que éstas presentan un trastorno en la esteroidogénesis ovárica, que se ve reflejada en niveles más elevados de 17OHP, tanto basales como post estímulo con análogos de GnRH<sup>34,35</sup>. Carmina, en su estudio sobre 950 mujeres hiperandrogénicas describe valores basales de 17OHP de  $1,4 \pm 0,8$  ng/mL en el grupo SOP, cifra superior y estadísticamente significativa respecto a los niveles de las mujeres con hirsutismo idiopático<sup>36</sup>. El estudio de Pall describe que un 20% de las mujeres con SOP tienen valores de 17OHP entre 2 y 3 ng/mL, lo que se observa principalmente en las SOP obesas<sup>19</sup>.

La determinación de 17OHP tiene diversas dificultades, por lo que debe ser realizada tomando las siguientes precauciones: efectuarla en un laboratorio de excelencia cuya técnica no tenga reacción cruzada con otros esteroides, obtención de la muestra en horario matinal dado el ritmo circadiano de la secreción de ACTH, en ayunas, sin tratamiento previo con corticoides y en fase folicular del ciclo para evitar la confusión con la producción de 17OHP por el cuerpo lúteo. Si el valor de 17OHP se encuentra persistentemente entre 3 y 4 ng/mL, se plantea que se trata de un individuo heterocigoto para mutación del *CYP21A2* o se está ante un paciente con hiperandrogenismo ovárico o adrenal, por lo que sugerimos realizar prueba de estimulación con ACTH. El diagnóstico confirmatorio se realiza con el estudio molecular y es apoyado con la prueba de ACTH.

### Prueba de estimulación con ACTH para medición de 17OHP

La prueba de ACTH busca aclarar el diagnóstico

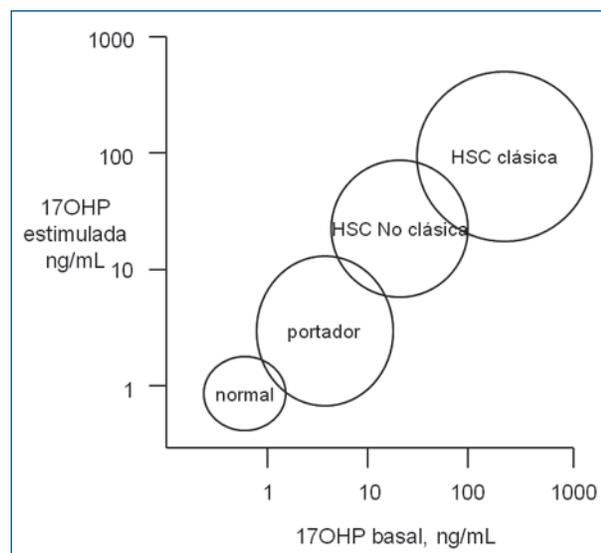


Figura 1. Nomograma con los valores de 17OHP basales y post estímulo con 0,25 mg de ACTH en sujetos con y sin hiperplasia suprarrenal congénita. Modificado de referencia 15.

## Artículo por Invitación

en aquellos pacientes con niveles basales dudosos de 17OHP, y consiste en la administración iv de 25 ug de ACTH (Synacten®) con medición de 17OHP basal y a los 60 minutos. En forma semejante a lo que ocurre con las concentraciones basales de 17OHP existe un aumento progresivo en los niveles estimulados de este esteroide, desde los sujetos normales hasta los pacientes con HSC clásica (Figura 1). Se ha propuesto que valores estimulados  $< 10$  ng/mL corresponden a sujetos sanos, entre 10 y 15 ng/mL a heterocigotos y  $> 15$  ng/ml a pacientes con HSC-NC<sup>6,32</sup>. Bacheга y cols, estudiaron la relación entre la gravedad de la mutación, las características clínicas y los niveles de 17OHP y demostraron que la respuesta a la prueba de ACTH es altamente variable y no se relaciona con el grado de déficit enzimático<sup>37</sup>.

### Niveles circulantes de andrógenos

Se ha intentado utilizar los niveles de andrógenos séricos como elemento para diferenciar la HSC-NC del SOP o de una pubarquia prematura aislada. En el caso del SOP, algunos estudios no encuentran diferencias entre los niveles de testosterona y DHEAS respecto al grupo con HSC-NC, pero otros han descrito mayores niveles de estos esteroides en este último grupo<sup>12,33,36</sup>. La androstenediona se postula como un marcador efectivo que permitiría diferenciar estos dos grupos<sup>19</sup>. En la pubarquia prematura, el grupo con HSC-NC presentaría niveles de androstenediona y testosterona superiores al grupo sin HSC<sup>18</sup>.

### Estudio genético molecular de CYP21A2

El diagnóstico definitivo se realiza en base al estudio molecular, y se debe efectuar en todos los pacientes con estudio hormonal sugerente de HSC-NC. El estudio de las mutaciones del *CYP21A2* se puede realizar por PCR alelo-específica o por secuenciación del gen. En Chile, el laboratorio de la P. Universidad Católica realiza el estudio por reacción de polimerasa en cadena alelo-específica para el estudio de 11 mutaciones, de las cuáles sólo tres son alelos leves asociados a HSC-NC (Tabla 1: Val281Leu, Pro453Ser, Pro30Leu)<sup>38</sup>. Este estudio detecta el 75-80% de las alteraciones genéticas causantes de HSC, por lo que en una proporción de pacientes se debe recurrir a la secuenciación del gen para aclarar el trastorno genético. La secuenciación del *CYP21A2* se encuentra disponible en forma comercial en el extranjero ([www.athendiagnosics.com](http://www.athendiagnosics.com)) y lo estará próximamente en nuestro país.

## Complicaciones potenciales

### Insuficiencia adrenal secundaria a tratamiento crónico con glucocorticoides

La insuficiencia suprarrenal es poco frecuente en pacientes con HSC-NC, a diferencia de la forma clásica en la que existe una alteración en la síntesis del cortisol. Sin embargo, esta complicación puede ocurrir si el paciente recibe dosis supra-fisiológicas de glucocorticoides, por

lo que se recomienda que los pacientes con HSC-NC en tratamiento esteroide, porten una credencial o brazalete que alerte sobre esta condición<sup>39</sup>.

### Resistencia a la insulina y consecuencias metabólicas

Existen hipótesis que sugieren un rol deletéreo de los andrógenos sobre la acción de la insulina y de ésta sobre la síntesis de andrógenos. Las pacientes con HSC-NC presentan niveles de insulina basal y postcarga más altos, y menor sensibilidad a la insulina en comparación con el grupo control<sup>30</sup>. Pall et al, no confirma las observaciones realizadas por el estudio anterior, mostrando valores comparables a los controles en glicemia e insulinemia basal y HOMA-IR<sup>19</sup>.

### Disfunción ovárica

La HSC-NC se asocia con trastornos del ciclo menstrual, que aparecen en más de la mitad de las pacientes. Además, se puede observar una alteración en la secreción de las gonadotropinas, con una relación LH/FSH  $> 2$  en el 9% de pacientes HSC-NC<sup>19</sup>.

El hiperandrogenismo ovárico funcional o hiperandrogenismo de causa ovárica, que se diagnostica en base a una mayor producción de 17OHP a nivel del ovario ante un estímulo con análogos de GnRH, se ha descrito como una de las complicaciones de las pacientes con HSC clásica, pero no está clara esta alteración en HSC-NC<sup>40</sup>.

### Infertilidad

La infertilidad en pacientes con HSC-NC varía de un 16 a 30%, la cual en gran medida está determinada por la anovulación crónica que acompaña a la mitad de las pacientes<sup>21</sup>. Un estudio con más de 203 embarazos de mujeres con HSC-NC describe un 19,2% de abortos espontáneos, 0,5% de embarazos ectópicos y 1% de mortinatos. El número de abortos espontáneos es significativamente mayor antes del diagnóstico de HSC-NC (25,4%) que después de él (6,2%)<sup>41</sup>. Este resultado concuerda con reportes previos que describen un 33% de abortos en el grupo de pacientes no tratadas<sup>42</sup>.

## Tratamiento

### Hiperandrogenismo

El tratamiento estándar de la HSC-NC es el propio de los pacientes sintomáticos con glucocorticoides. Recientemente se publicó un consenso internacional que sugiere el tratamiento sólo en niños sintomáticos, con cortisol en dosis de 10-15 mg/m<sup>2</sup>/d, dividida en 3 dosis<sup>43</sup>. En adolescentes con crecimiento completo y en adultos, el tratamiento puede ser realizado con dexametasona en dosis nocturna de 0,25-0,5 mg. En mujeres adultas es posible cambiar el tratamiento corticoidal por un antiandrogénico potente como la ciproterona o espironolactona asociado a un anticonceptivo oral que contenga una progestina

## Artículo por Invitación

antiandrogénica<sup>44</sup>. No se recomienda el tratamiento con corticoides para las pacientes heterocigotas con un alelo sano y otro alterado. El control del tratamiento se realiza en base a los niveles de androstenediona y 17OHP.

### Embarazo

El primer paso en la preparación del embarazo es la recuperación de la fertilidad con el tratamiento adecuado del hiperandrogenismo con glucocorticoides, el cual restablece la función ovulatoria<sup>41,42</sup>. En caso de ser necesario un inductor de ovulación como clomifeno o gonadotropinas, se deben tomar precauciones especiales respecto del síndrome de hiperestimulación ovárica.

Las pacientes con HSC-NC tienen un riesgo de 2,5% de tener un hijo con HSC clásica y de 14,8% de tener descendencia con HSC-NC<sup>41</sup>. El manejo obstétrico del embarazo en una mujer con HSC-NC depende del riesgo de virilización de un feto femenino, que ocurre sólo si padre y madre son portadores de alelos graves, por lo que se recomienda determinar el genotipo de ambos. Si el padre o madre no son portadores de un alelo grave, no existe posibilidad que el feto tenga una HSC clásica, por lo que la madre no debe ser tratada con dexametasona durante el embarazo, sino sólo con cortisol, medicamento que no atraviesa la barrera placentaria. La razón por la que la mujer con HSC-NC que tiene un cónyuge sano, no requiere tratamiento para prevenir la virilización del feto, se debe a que la aromataza placentaria lo protegería de los niveles elevados de andrógenos de la madre. En el caso que ambos padres tengan un alelo grave, se puede realizar tratamiento prenatal para prevenir la virilización del feto femenino. Este tratamiento es aún experimental y debe ser efectuado con consentimiento y consiste en la administración de dexametasona en dosis de 20 µg/kg/d hasta el diagnóstico de sexo fetal<sup>45</sup>.

### Conclusiones

Aunque la HSC-NC es el trastorno autosómico recesivo más frecuente, dada su amplia variabilidad fenotípica, sigue siendo poco diagnosticada en hombres y mujeres que consultan por hiperandrogenismo. Los pacientes portadores de un alelo enfermo, evento muy frecuente en la población, tienen valores levemente elevados de esteroides, pero no deben ser tratados con corticoides. Debemos tener presente que el diagnóstico definitivo se basa en la determinación del defecto genético, lo que además permitirá una adecuada consejería preconcepcional y el tratamiento de las complicaciones asociadas.

### Referencias

1. Speiser PW, White PC. 2003. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 349: 776-788.
2. Huerta R, Dewailly D, Decanter C, Knochenhauer ES,

- Boots LR, Azziz R. 2000. Adrenocortical hyperresponsivity to adrenocorticotrophic hormone: a mechanism favoring the normal production of cortisol in 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* 74: 329-334.
3. White PC. 2001. Congenital adrenal hyperplasias. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 15: 17-41.
4. Knochenhauer ES, Cortet-Rudelli C, Cunnigham RD, Conway-Myers BA, Dewailly D, Azziz R. 1997. Carriers of 21-hydroxylase deficiency are not at increased risk for hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 479-485.
5. Speiser PW, Dupont B, Rubinstein P, Piazza A, Kastelan A, New MI. 1985. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *Am J Hum Genet* 37: 650-667.
6. New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack Ms, et al. 1983. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 320-326.
7. Jayle MF, Weinmann SH, Baulieu EE, Vallin Y. 1958. [Isolated post-puberal virilism in the absence of hydroxylation of steroids in 21 C-21 position.]. *Acta Endocrinol (Copenh)* 29: 513-524.
8. Blankstein J, Faiman C, Reyes Fi, Schroeder MI, Winter Js. 1980. Adult-onset familial adrenal 21-hydroxylase deficiency. *Am J Med* 68: 441-448.
9. Drucker S, New MI. 1987. Nonclassic adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatr Clin North Am* 34: 1067-1081.
10. Robins T, Carlsson J, Sunnerhagen M, Wedell A, Persson B. 2006. Molecular model of human CYP21 based on mammalian CYP2C5: structural features correlate with clinical severity of mutations causing congenital adrenal hyperplasia. *Mol Endocrinol* 20: 2946-2964.
11. Krone N, Arlt W. 2009. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23: 181-192.
12. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. 1994. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 78: 810-815.
13. Speiser PW, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fruzzetti F, Marcondes JA, Azziz R. 2000. A multicenter study of women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia: relationship between genotype and phenotype. *Mol Genet Metab* 71: 527-534.
14. Levine LS. 2000. Congenital adrenal hyperplasia. *Pediatr Rev* 21: 159-170; quiz 171.
15. White PC, Speiser PW. 2000. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 21: 245-291.
16. Martínez-Aguayo A, Rumie H, Poggi M, García H, Mericq V, Arteaga E, et al. 2008. Hiperplasia suprarrenal no clásica, características clínicas y genéticas. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 2: 92-97.
17. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, Mcvie R, Lee PA. 1992. Premature pubarche: etiological heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 239-247.
18. Armengaud JB, Charkaluk ML, Trivin C, Tardy V, Breart G, Brauner R, et al. 2009. Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2835-2840.
19. Pall M, Azziz R, Beires J, Pignatelli D. 2009. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and

## Artículo por Invitación

- 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril*, Epub DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.025
20. Bidet M, Bellanne-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, et al. 2009. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1570-1578.
21. Moran C, Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Fruzzetti F, Ibáñez L, et al. 2000. 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* 183: 1468-1474.
22. Speiser PW. 2009. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord* 10: 77-82.
23. Lin-Su K, Nimkarn S, New MI. 2008. Congenital adrenal hyperplasia in adolescents: diagnosis and management. *Ann N Y Acad Sci* 1135: 95-98.
24. New MI. 2006. Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4205-4214.
25. Kalachanis I, Rousso D, Kourtis A, Goutzioulis F, Makedos G, Panidis D. 2002. Reversible infertility, pharmaceutical and spontaneous, in a male with late onset congenital adrenal hyperplasia, due to 21-hydroxylase deficiency. *Arch Androl* 48: 37-41.
26. Augarten A, Weissenberg R, Pariente C, Sack J. 1991. Reversible male infertility in late onset congenital adrenal hyperplasia. *J Endocrinol Invest* 14: 237-240.
27. Pinkas H, Fuchs S, Klipper-Aurbach Y, Zvulunov A, Raanani H, Mimouni G, et al. 2009. Non-classical 21-hydroxylase deficiency: prevalence in males with unexplained abnormal sperm analysis. *Fertil Steril*, Epub DOI 10.1016/j.fertnstert.2008.12.037
28. Levine LS, Dupont B, Lorenzen F, Pang S, Pollack M, Oberfield S, et al. 1980. Cryptic 21-hydroxylase deficiency in families of patients with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 1316-1324.
29. Huang N, Agrawal V, Giacomini KM, Miller WL. 2008. Genetics of P450 oxidoreductase: sequence variation in 842 individuals of four ethnicities and activities of 15 missense mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 1733-1738.
30. Saygili F, Oge A, Yilmaz C. 2005. Hyperinsulinemia and insulin insensitivity in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the relationship between serum leptin levels and chronic hyperinsulinemia. *Horm Res* 63: 270-274.
31. Speiser PW, Serrat J, New MI, Gertner JM. 1992. Insulin insensitivity in adrenal hyperplasia due to nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 1421-1424.
32. Dewailly D, Vantyghem-Haudiquet MC, Sainsard C, Buvat J, Cappoen JP, Ardaens K, et al. 1986. Clinical and biological phenotypes in late-onset 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 418-423.
33. Azziz R, Zacur HA. 1989. 21-Hydroxylase deficiency in female hyperandrogenism: screening and diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 577-584.
34. Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA. 1989. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 320: 559-565.
35. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. 1990. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 53: 785-791.
36. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. 2006. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2-6.
37. Bachega TA, Billerbeck AE, Marcondes JA, Madureira G, Arnhold IJ, Mendonca BB. 2000. Influence of different genotypes on 17-hydroxyprogesterone levels in patients with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52: 601-607.
38. Fardella CE, Poggi H, Pineda P, Soto J, Torrealba I, Cattani A, et al. 1998. Salt-wasting congenital adrenal hyperplasia: detection of mutations in CYP21B gene in a Chilean population. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3357-3360.
39. Bornstein SR. 2009. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 360: 2328-2339.
40. Ghizzoni L, Viridis R, Vottero A, Cappa M, Street Me, Zampolli M, et al. 1996. Pituitary-ovarian responses to leuprolide acetate testing in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 601-606.
41. Moran C, Azziz R, Weintrob N, Witchel Sf, Rohmer V, Dewailly D, et al. 2006. Reproductive outcome of women with 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3451-3456.
42. Feldman S, Billaud L, Thalabard Jc, Raux-Demay MC, Mowszowicz I, Kuttann F, et al. 1992. Fertility in women with late-onset adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 635-639.
43. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. 2002. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4048-4053.
44. Spritzer P, Billaud L, Thalabard Jc, Birman P, Mowszowicz I, Raux-Demay Mc, et al. 1990. Cyproterone acetate versus hydrocortisone treatment in late-onset adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 642-646.
45. Merino P, Bachega T, Cespedes P, Trejo L, Billerbeck AE, Codner E. 2007. Molecular study of CYP21A2 gene for prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. Report of a family]. *Rev Méd Chile* 135: 1450-1455.

## Efectos de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo óseo

Juan P. Valderas I.<sup>1</sup> y Gilberto González V.<sup>2</sup>

### *Effects of bariatric surgery on bone health*

*There is concern about the long term complications of bariatric surgery and among these, the derangements in bone metabolism that could increase the risk of osteoporosis. Most studies show an elevated bone turnover in operated patients with loss of bone mass, that are partially explained by the development of a secondary hyperparathyroidism. We have shown that, among postmenopausal women, bone resorption remains elevated, even five years after the operation, although not associated to loss of bone mass. The pathophysiology of these alterations is complex and includes an reduction in mechanical load and calcium absorption and postoperative changes in signaling hormones that have an effect on bone, coming from adipose tissue (estrogens, leptin and adiponectin), liver (insulin like growth factor-1), pancreas (insulin and amylin) or the bowel (ghrelin, glucagon-like peptide 2, peptide YY, gastric inhibitory polypeptide). Available evidence suggest that bariatric surgery should be considered a risk factor for osteoporosis. We recommend the incorporation of bone health in pre operative evaluation. We also give suggestions to prevent the adverse effects of bariatric surgery on bone health.*

**Key words:** *Bariatric surgery, Gastric bypass, Hyperparathyroidism, Bone, Obesity, Menopause.*

<sup>1</sup>Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo.

<sup>2</sup>Departamento de Endocrinología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a:  
Dr. Gilberto González V.  
Departamento de Endocrinología  
Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Lira 85, piso 5  
Santiago, Chile  
Teléfono 56-2-354-3095  
Fax 56-2-638-5675  
E-mail: ggonzale@med.puc.cl

Recibido: 30 Noviembre de 2009  
Aceptado: 14 Diciembre de 2009

### Introducción

La obesidad es una enfermedad de alta prevalencia que se asocia al desarrollo de diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, cáncer, dislipidemia, hipertensión arterial y otras patologías. Todo esto determina que el paciente obeso tenga aumento del riesgo de mortalidad y disminución en su expectativa de vida<sup>1</sup>. El tratamiento médico de la obesidad incluye dietas hipocalóricas, actividad física, terapia conductual y fármacos, intervenciones que producen pérdida de peso no muy acentuada y difícil de mantener en el tiempo<sup>2</sup>. Por otro lado, y principalmente en obesos mórbidos, la cirugía bariátrica o tratamiento quirúrgico de la obesidad, ha demostrado en el último tiempo alcanzar reducciones significativas de peso, con baja tasa de recidiva<sup>3</sup> y asociada a disminución significativa de la morbimortalidad relacionada a la obesidad<sup>4-5</sup>. Esto ha generado un crecimiento explosivo de esta cirugía. De acuerdo a las encuestas de Buchwald et al en 36 países, en el año 2003 se efectuaron 146.301 cirugías bariátricas y en 2008 éstas alcanzaron a 344.221<sup>6-7</sup>. En nuestra institución, desde 1991 a la fecha se han realizado más de

4.000 cirugías bariátricas. Sin embargo, en el seguimiento a corto, mediano y largo plazo de pacientes sometidos a cirugía bariátrica se han descrito varios efectos secundarios de ésta, relacionados con alteraciones en la ingesta, absorción y metabolismo de varios macro y micronutrientes<sup>8</sup>. Derivado de esto, existe preocupación respecto a las posibles alteraciones que podría inducir la cirugía bariátrica en el metabolismo óseo y sus implicancias en el riesgo a largo plazo para el desarrollo de patologías óseas como osteoporosis u osteomalacia.

Este artículo revisa la evidencia disponible acerca de los efectos de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo óseo, los mecanismos fisiopatológicos involucrados en ello y sugiere recomendaciones para prevenir el posible impacto negativo de éstos sobre la salud ósea.

### El peso corporal como factor protector para osteoporosis y fracturas óseas

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado que existe una relación directa entre el peso corporal y la

## Artículo de Revisión

masa ósea, evaluada por la densidad mineral ósea o DMO. Más importante aún, se ha demostrado que existe una relación inversa entre el peso corporal y el riesgo de fracturas. Así, por ejemplo en el SOF (Study of Osteoporotic Fractures)<sup>9</sup>, se observó que el cuartil de mujeres más delgadas, mayores de 65 años, tenía el doble de riesgo relativo de presentar fracturas. En el meta-análisis de De Laet et al, que incluyó 12 cohortes con casi 60.000 hombres y mujeres, cada unidad de incremento del índice de masa corporal (IMC) se asoció a un 2% de disminución del riesgo de fracturas<sup>10</sup>. En otras cohortes, como las de Framingham<sup>11</sup>, Rancho Bernardo<sup>12</sup>, Oregon<sup>13</sup> y la chino-americana<sup>14</sup>, el peso corporal explica entre un 10-20% de la DMO. En Chile, Lobo et al observaron, en una muestra de 166 mujeres de 15 a 55 años, correlación positiva entre el peso corporal y la DMO de columna y fémur de 0,33 y 0,26 respectivamente<sup>15</sup>.

### Pérdida de peso, pérdida de masa ósea y osteoporosis

El seguimiento en las cohortes de los estudios SOF, EPESE (Established Populations for the Epidemiologic Study of the Elderly)<sup>16</sup> y NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey)<sup>17</sup> mostró aumento del riesgo de fractura de 1,9-2,9 por cada 10% de pérdida de peso. Ramsdale et al<sup>18</sup> y luego Compston et al<sup>19</sup> fueron los primeros en observar que la baja de peso inducida por dieta hipocalórica, se asociaba a disminución de la DMO. Posteriormente, otros autores corroboraron estos hallazgos, de tal modo que la baja del 10% del peso implica disminución del 1 al 2% de la DMO. Estas publicaciones<sup>20-27</sup> se resumen en la Tabla 1.

Es claro entonces que la obesidad se asocia a mayor DMO y menor riesgo de osteoporosis y fracturas. También que la pérdida del 10% de peso producto del tratamiento médico de la obesidad se acompaña de disminución del 1 al 2% de la DMO. Sin embargo, esta pérdida de peso, modesta en más

del 90% de los sujetos, se recupera y no parece impactar significativamente la salud ósea. Algo muy distinto puede ocurrir en el tratamiento quirúrgico de la obesidad, donde se observan descensos de peso sostenidos que alcanzan 30 a 50% del peso previo.

### Metabolismo óseo en cirugía bariátrica

Desde la realización de los primeros procedimientos de la cirugía bariátrica en la década de los 50, se han utilizado gran variedad de técnicas. Muchas de éstas se han discontinuado, ya sea por su escaso éxito o por su inaceptable morbilidad. En la actualidad, el Bypass gástrico en Y de Roux (BGYR), la Banda gástrica ajustable (BGA), la Gastrectomía vertical con banda y la Derivación bilio-digestiva con "switch" duodenal (DBP) son las técnicas más utilizadas. Además, una serie de otros procedimientos están actualmente en investigación y desarrollo, algunos de ellos en pacientes con obesidad moderada o sobrepeso, como Gastrectomía en manga y la Derivación duodeno-yeyunal.

El BGYR es la modalidad de cirugía más empleada actualmente en EE.UU., Chile y otros países<sup>6</sup>. Consiste en una técnica que combina un mecanismo restrictivo, creando una bolsa gástrica de 15 a 50 mL de capacidad, con un mecanismo malabsortivo, consistente en una derivación bilio-digestiva que deja un asa alimentaria de 50 a 150 cm. La BGA es otro procedimiento muy empleado en Australia, Europa y también en Chile<sup>6</sup>. Consiste en producir una bolsa gástrica de unos 30 mL a través de la instalación en la parte alta proximal del estómago de un dispositivo tipo brazaletes conectado a un reservorio inflable emplazado en la pared abdominal que se emplea para ajustar la banda.

A pesar del gran incremento en la realización de estos procedimientos, los estudios del efecto de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo óseo son escasos<sup>28-36</sup> y se resumen en la Tabla 2. En general, estos estudios adolecen

Tabla 1. Efecto del tratamiento médico de la obesidad sobre la Densidad Mineral Ósea (DMO)

Estudio	Grupo, intervención, seguimiento	Efecto en peso	Efecto en DMO
Avenell et al <sup>20</sup>	16 ♀, LCD más fibra, 6 meses.	↓ 20%	↓ 2,5% en columna lumbar y fémur
Ryan et al <sup>21</sup>	15 ♀, LCD, 6 meses	↓ 7,4 kg	↓ 2,6% en fémur
Van Loan et al <sup>22</sup>	14 ♀, VLCD, 14 semanas	↓ 17,4%	↓ 1,4% cuerpo total
Salomone et al <sup>23</sup>	115 ♀, LFD, 18 meses	↓ 3,2 kg	↓ 0,8% cadera
Shapses et al <sup>24</sup>	38 ♀, LCD + calcio, 6 meses	↓ 7,5%	Sin cambios
Ricci et al <sup>25</sup>	14 ♀, LCD, 25 semanas	↓ 10%	↓ 1,2% cuerpo total
Riedt et al <sup>26</sup>	60 ♀, Premenopáusicas, LCD +calcio, 6 meses	↓ 7%	Sin cambios
Park et al <sup>27</sup>	374 ♀, LFD, 54 semanas	↓ 0,4 kg	↓ 0,2%/año cadera

VLCD, dieta de muy bajas calorías (800-1000 cal); LCD, dieta de bajas calorías (1200-1500 cal); LFD, dieta baja en grasas. Referencias en texto.

Tabla 2. Efecto de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo óseo

Estudio (autores, seguimiento, cirugía, pacientes)	DMO	FA u OC	CTx-, NTx-o DPD	PTH	25OHD
Goode et al <sup>31</sup> 4 años post BGYR 44 pacientes 66 Caso-control	Sin diferencias lumbar y fémur	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
Coates et al <sup>32</sup> 9 meses; post BGYR 15 pa- cientes Caso-control	Fémur -7,8% Cuerpo total -1,6%	↑	↑	Sin diferencias	Sin diferencias
von Mach et al <sup>33</sup> 2 años; BGA (9), BGYR (4), controles (6) Prospectivo controlado	Cuerpo total BGA +3% BGYR -3,5%, Columna BGA +4,1%, BGYR -12%	↑	↑	Sin diferencias	No evaluado
Giusti et al <sup>31</sup> 2 años; BGA, 37 pacientes. Prospectivo no controlado	Columna +3,5% Fémur +2,3%	Sin diferencias	↑	Sin diferencias	↑
Avgerinos et al <sup>32</sup> 2 años; BGYR 444 pacientes Retrospectivo no controlado	Sin cambios	No evaluado	No evaluado	↑	Sin cambios
Carrasco et al <sup>33</sup> 12 meses; BGYR, 42 pacientes Prospectivo no controlado	Cuerpo total -3,4% Columna -7,4% Fémur -10,5%	No evaluado	No evaluado	No evaluado	No evaluado
Mahdy T et al <sup>34</sup> 12 meses; BGYR, 70 pacientes Prospectivo no controlado	DMO cuerpo total -3,2%	Sin diferencias	No evaluado	Sin diferencias	Sin diferencias
Fleisher et al <sup>35</sup> 1 año; BGYR, 23 sujetos Prospectivo no controlado	Lumbar sin cambios Fémur -9,2%	↑	↑	Sin diferencias	Sin diferencias
Valderas et al <sup>36</sup> 1-5 años; BGYR, 26 mujeres postmenopáusicas Caso-control	Columna y fémur sin diferencias	Sin diferencias	↑	↑	Sin diferencias

FA: Fosfatasas Alcalinas Totales; OC: Osteocalcina; CTx: Carboxitelo péptido; NTx: N-telo péptido; DPD: deoxipiridolina. Referencias en texto.  
DMO: Densidad Mineral Ósea.

de importantes debilidades tales como, no ser controlados, tener tamaño muestral pequeño y corto seguimiento. A pesar de eso, la mayoría de ellos muestran pérdida significativa de DMO en los primeros 12 a 18 meses de la cirugía, periodo en que se produce la mayor baja de peso. La magnitud de disminución en la DMO es cercana a lo esperado para el grado de descenso de peso si se extrapola lo observado en los estudios sobre tratamiento médico. Esta pérdida de DMO se asocia habitualmente a incremento en marcadores de resorción ósea y a veces también en los de formación ósea. Estos cambios se observan principalmente en las cirugías con un componente malabsortivo o derivativo como el BGYR y la DBP. Sin embargo, al tener los individuos obesos, previamente a la cirugía, mayor masa ósea, el incremento de

la resorción post cirugía no parece asociarse a aumento en la prevalencia de osteoporosis.

En lo que respecta a cambios del metabolismo cálcico, función paratiroidea o estado de vitamina D, la evidencia es más confusa. En los últimos años se ha descrito que los individuos obesos tienen mayor prevalencia de hipovitaminosis D<sup>37</sup>. Los mecanismos son variados e incluyen secuestro en el tejido adiposo de vitamina D, dado el carácter lipofílico de ésta, menor grado de exposición solar y menor síntesis a nivel cutáneo. Esto a veces se acompaña de niveles más altos de PTH, pero no de aumento de marcadores de resorción ósea<sup>38</sup>. La pérdida de peso posterior a la cirugía no se asocia necesariamente a disminución en los niveles de 25OHD, incluso en algunos estudios se observa un

## Artículo de Revisión

incremento, lo que podría deberse a liberación de depósitos de vitamina D desde el tejido adiposo. Por otro lado, algunos estudios muestran aumento de la PTH y de la prevalencia de hiperparatiroidismo secundario post BGYR y esto tendría directa relación con el grado de malabsorción intestinal determinado por el largo del asa alimentaria<sup>39</sup>.

A la fecha, no está claramente determinado en estudios prospectivos controlados si estos cambios del metabolismo óseo, incluyendo la pérdida de la DMO, se mantienen a largo plazo o se detienen en paralelo al descenso de peso. Nosotros demostramos en un estudio transversal, aumento en la resorción ósea en un grupo de 26 mujeres postmenopáusicas evaluadas 1 a 5 años post BGYR, comparadas con controles no operadas y pareadas por IMC (85% v/s 11% de valores elevados de carboxitelopéptido sérico o CTx). Además, en el grupo post BGYR el hiperparatiroidismo secundario fue 4 veces más frecuente comparado al control (35% v/s 8%), lo cual ocurrió independiente de la ingesta cálcica, estado de vitamina D o valores de ghrelina. A pesar de lo anterior no hubo diferencias en la DMO de ambos grupos, medida en columna lumbar y caderas. Nuestros resultados sugieren que en mujeres postmenopáusicas, grupo per se de mayor riesgo para osteoporosis, el BGYR incluso en el mediano plazo, se asocia a cambios negativos para la salud ósea, como resorción elevada e hiperparatiroidismo, pero que no determinan disminución de la DMO<sup>36</sup>. La importancia clínica de estos cambios en el metabolismo óseo en el largo plazo post BGYR no ha sido aún bien establecida.

### Mecanismos fisiopatológicos

Tradicionalmente se ha establecido que el peso corporal y en especial la masa magra y la fuerza muscular, ejercen un efecto mecánico que estimula la formación de hueso por parte de los osteoblastos. Por otro lado, las pacientes obesas presentan mayores niveles plasmáticos de estrógenos y andrógenos, como testosterona, dehidroepiandrosterona-sulfato y androstenediona, debido en parte al aumento de su producción en el tejido adiposo. Ambos tipos de esteroides sexuales, pero principalmente los estrógenos, suprimen la resorción ósea por su acción tanto directa como indirecta sobre los osteoclastos. Estos efectos protectores se perderían con la baja de peso<sup>40</sup>. También se ha postulado que los individuos que pierden peso tendrían menor ingesta de calcio. De hecho, la suplementación cálcica puede evitar la pérdida de DMO y el aumento en los marcadores de resorción<sup>41</sup> en sujetos con pérdidas moderadas de peso producto de dietas hipocalóricas. La exclusión duodenal característica del BGYR y la DBP se asocia a malabsorción de calcio<sup>42</sup>, por la exclusión del duodeno y yeyuno alto, y probablemente también menor absorción y pérdida intestinal de vitamina D, debido a una pobre mezcla de sales biliares con el contenido intestinal y a la formación de sales insolubles<sup>6</sup>. Esto último, podría ser de mayor relevancia en grupos con alta prevalencia de hipovitaminosis D, como según nuestros estudios lo son las

mujeres chilenas postmenopáusicas<sup>43</sup>; en tal contexto y con hiperparatiroidismo secundario frecuentemente asociado, la mal absorción de calcio posterior al BGYR podría empeorar el hiperparatiroidismo y llevar al desarrollo de hiperparatiroidismo terciario, como lo sugieren los hallazgos de nuestro estudio. Consecuente con esta hipótesis, uno de nosotros ha identificado en los últimos 2 años a dos pacientes con esta complicación post BGYR (GG, observaciones no publicadas).

En la fisiopatología de los cambios del metabolismo óseo post cirugía bariátrica, es importante considerar también, además de los esteroides sexuales, aquellos péptidos con acción sobre el metabolismo óseo y que son secretados normalmente desde el páncreas, hígado, tejido adiposo y tubo digestivo, los cuales pueden sufrir modificaciones post cirugía bariátrica. La insulina y el IGF-1 son reguladores del crecimiento de los osteoblastos que tienen receptores para ambas hormonas. La amilina, co-secretada con la insulina por las células beta pancreáticas, tendría la misma acción, además de producir un efecto similar a la calcitonina sobre los osteoclastos. Todas estas hormonas están aumentadas en estados de resistencia a la insulina, como el que se observa en la obesidad, y disminuyen sus niveles con el descenso de peso<sup>44</sup>.

La leptina es una proteína secretada principalmente por el adipocito cuya concentración plasmática está directamente correlacionada con la cantidad de masa grasa. Las células de las líneas osteoblásticas expresan receptores para leptina, y su estimulación incrementa la diferenciación de los osteoblastos aumentando la mineralización de la matriz extracelular. Además, la leptina inhibe la expresión del RANK-L y aumenta la de osteoprotegerina (OPG). Estos hallazgos han sido confirmados en estudios intervencionales con modelos animales<sup>45</sup>. En humanos, algunos estudios han comunicado una asociación entre leptina y mayor DMO, menor riesgo de fracturas y disminución de la resorción ósea, pero otros investigadores han publicado resultados distintos<sup>46</sup>.

La adiponectina es la citoquina más abundante del plasma, producida por el tejido adiposo; sus niveles están reducidos en la obesidad y aumentan luego de la pérdida de peso. Se ha establecido que los osteoblastos humanos expresan adiponectina y sus receptores<sup>47</sup> y que esta citoquina es capaz de estimular *in vitro* la proliferación y diferenciación de líneas celulares de osteoblastos. Sin embargo, dado la similitud estructural de la adiponectina con la familia del Factor de Necrosis Tumoral Alfa (entre los que está el RANK-L y la OPG) y a su capacidad de regular la acción del NF-kappa beta, podría, por este mecanismo, estimular también la osteoclastogénesis<sup>48</sup>. Esto podría explicar la correlación negativa entre los niveles plasmáticos de adiponectina y la DMO, descrita por algunos autores en hombres y mujeres<sup>49</sup>. Carrasco et al, observaron una correlación positiva entre la disminución de la DMO y el incremento de adiponectina en pacientes sometidos a BGYR<sup>33</sup>.

La modificación anatómica del tubo digestivo también produce cambios en la secreción de una serie de péptidos

intestinales, ya sea en períodos de ayuno o postprandiales. A la fecha se han descrito efectos sobre el metabolismo óseo para GIP (glucose-dependent insulintropic peptide)<sup>50</sup>, PYY (péptido YY)<sup>51</sup>, GLP-2 (glucagon like peptide 2)<sup>52</sup> y ghrelina<sup>53</sup>. La ghrelina, el primer ligando endógeno del receptor secretagogo de la hormona del crecimiento, fue descubierta por Kojima et al en 1999<sup>54</sup>. El 75% es producido en el fondo gástrico, el resto en intestino delgado y sólo pequeñas cantidades por otros órganos. Ghrelina presenta niveles altos en periodos de ayuno, que disminuyen después de comer y su administración endovenosa tiene un potente efecto orexígeno en humanos y animales<sup>55</sup>. Hasta la fecha se han encontrado receptores para ghrelina en osteoblastos de ratas, pero aún no en los de humanos. *In vitro*, la ghrelina estimula la proliferación de osteoblastos humanos, pero no su diferenciación y en algunos estudios de cohorte, sus niveles plasmáticos en ayunas tienen una correlación positiva con DMO y negativa con marcadores de recambio óseo<sup>56</sup>. Un estudio en humanos no mostró que la administración endovenosa tuviera un efecto agudo sobre el metabolismo óseo<sup>57</sup>. Los cambios en los niveles plasmáticos de ghrelina varían según la modalidad de cirugía bariátrica. En los pacientes sometidos a BGA aumenta, en los que se hizo Gastrectomía en Manga disminuye y en los sometidos a BGYR, en que el remanente gástrico permanece dentro del abdomen, puede aumentar, mantenerse o disminuir<sup>58</sup>. En nuestro estudio las mujeres sometidas a BGYR tenían niveles en ayuno similares a los controles no operadas, pero el efecto protector sobre el hueso, expresado como correlación positiva con la DMO y negativa con PTH sólo fue observada en las mujeres sin BGYR<sup>36</sup>. La pérdida de este efecto positivo sobre el hueso de la ghrelina ha sido observado en otras situaciones patológicas: Misra et al en jóvenes anoréxicas comparadas con adolescente sanas<sup>59</sup> y Hula et al, en sujetos gastrectomizados *versus* controles sanos<sup>57</sup>.

## Recomendaciones

### Evaluación pre-quirúrgica

Mientras no esté claramente establecido la significación del aumento en la resorción ósea y eventual pérdida de la DMO después de la cirugía la bariátrica, se debe considerar esta cirugía como un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis; de hecho así lo incluyen las guías actualizadas de la National Osteoporosis Foundation de EE.UU.<sup>60</sup> en el 2008. El impacto de este mayor riesgo para osteoporosis, podría ser más relevante en sujetos con riesgo ya aumentado, como mujeres postmenopáusicas, pacientes con fractura por fragilidad previa o aquellos con antecedente de fractura de cadera en padres, etc. En tales casos, es nuestra recomendación que se efectúe una evaluación completa de la salud ósea previa a la cirugía bariátrica, incluyendo junto al control médico especializado, exámenes como densitometría ósea de doble fotón radiológico (DXA) en columna lumbar, caderas y radio. Este último sitio es recomendado dado

su mayor sensibilidad al exceso de PTH, y también por el hecho que en pacientes con peso mayor a 130 kg, la mesa del equipo de DXA habitualmente no permite realizar el estudio en los sitios clásicos. Además, esta evaluación debería incluir perfil bioquímico completo con calcemia, albuminemia y pruebas hepáticas, ya que los fosfatos alcalinas totales son un marcador adecuado de formación ósea si las pruebas hepáticas son normales<sup>61</sup>, PTH, 25OHD y calciuria de 24 horas. El objetivo de esta evaluación es precisar mejor el riesgo de osteoporosis, pesquisarla tempranamente si la hubiese y detectar si previamente a la cirugía bariátrica existen factores corregibles para así atenuar el impacto posterior en el metabolismo óseo, tales como baja ingesta cálcica, deficiencia de vitamina D o hiperparatiroidismo secundario. En tales casos, podría ser también de utilidad para el seguimiento la determinación de algún marcador de resorción ósea como deoxipiridolina urinaria o CTx. En pacientes con riesgo muy elevado de fractura osteoporótica, por ejemplo, fractura previa y/o DXA en nivel de osteoporosis, se debería evaluar el riesgo/beneficio global de la cirugía bariátrica o bien posponer ésta hasta haber iniciado tratamiento específico para disminuir el riesgo.

### Manejo postoperatorio

Es bien conocido que en la población general la ingesta de calcio y vitamina D no alcanza los niveles adecuados y ello también se observa en los sujetos sometidos a cirugía bariátrica. De hecho, un punto aún no aclarado es cuál es la ingesta diaria recomendada de calcio y vitamina D en tales pacientes. Ya que se trata de pacientes con riesgo aumentado de osteoporosis y en el caso de BGYR y DBP con malabsorción per se, la ingesta adecuada de calcio y vitamina D, debería ser mayor a lo recomendado para sujetos similares sin cirugía bariátrica, es decir, 1.200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D para los mayores de 50 años. Algunos estudios han demostrado que tal suplementación no basta para disminuir los niveles de los marcadores de resorción ni los de PTH. Carlin et al, estudió a 60 mujeres obesas mórbidas sometidas a BGYR con deficiencia de vitamina D, diagnosticada previamente a la cirugía y 30 de ellas fueron seleccionadas por azar para recibir 50.000 UI semanales adicionales de vitamina D. Luego de un año se observó, en el grupo de pacientes con suplementación adicional, corrección de la hipovitaminosis D en la mayoría de ellas, disminución en la pérdida de DMO en cadera y disminución en marcadores de resorción ósea comparados con el grupo con placebo y sin mayor incidencia de efectos adversos<sup>62</sup>. Mientras esperamos mayor evidencia es ya seguro suplementar a los pacientes post cirugía bariátrica con vitamina D hasta 2.000 UI/d. El tipo de suplemento de calcio utilizado para la suplementación también podría ser importante. Es sabido que la presencia de acidez gástrica es necesaria para la disolución de la mayoría de las sales de calcio, lo que afectaría más a las de carbonato o fosfato de calcio y menos al citrato. Recientemente, Tondapu et al, compararon el efecto del citrato de calcio versus el carbonato, y observaron que la

## Artículo de Revisión

ingesta de citrato resultaba en calcio sérico más alto y niveles de PTH más bajos<sup>63</sup>. Adicionalmente, el aporte de citrato podría aumentar la actividad inhibitoria en la orina respecto de la formación de cálculos, lo cual sería beneficioso en estos pacientes dado que también existe en ellos riesgo aumentado para nefrolitiasis<sup>64</sup>. Esto último se explicaría por la mayor incidencia de hiperoxaluria, bajo volumen urinario, aumento de la acidez urinaria e hipocitraturia, factores todos de riesgo para nefrolitiasis y consecuencia de la malabsorción digestiva<sup>65</sup>. Es recomendable para los pacientes post cirugía bariátrica, alcanzar ingesta cálcica de al menos 1.200 a 1.500 mg/d, de preferencia por dieta (lo que implica 4 porciones de lácteos/día) o en caso de suplementación farmacológica, de preferencia con sales de citrato de calcio en dosis fraccionadas de no más de 500 mg y controlando periódicamente valores de calciuria, citrato y PTH para ajuste de dosis.

### Tratamiento de osteoporosis en pacientes post cirugía bariátrica

Según nuestro mejor conocimiento, no se ha publicado hasta la fecha ningún estudio clínico sobre prevención o tratamiento de osteoporosis en sujetos sometidos a cirugía bariátrica. En este tipo de pacientes, portadores de cirugías con reducción del volumen gástrico y con o sin componente malabsortivo, es razonable dudar de la eficacia y seguridad del uso de la vía oral para suministrar los fármacos recomendados en la población general. Así, el uso de aquellos fármacos, disponibles para vía parenteral, como son Calcitonina en formulación nasal, Teriparatide de uso subcutáneo o bisfosfonatos de uso endovenoso como Ibandronato o Zoledronato, parecen muy promisorios para eventuales estudios en este tipo de sujetos o bien para el manejo específico de un paciente con osteoporosis post cirugía bariátrica.

### Conclusiones

La creciente indicación de la cirugía bariátrica y sus potenciales efectos adversos sobre el metabolismo óseo, anticipan la ocurrencia cada vez más frecuente de pacientes con riesgo aumentado para su salud ósea derivado de la cirugía, o más aún con diagnóstico de osteoporosis y antecedente de cirugía bariátrica. Esta situación plantea múltiples desafíos en términos de conocer mejor la relación entre cirugía bariátrica, salud ósea y cómo manejar los pacientes en esta área. Como en otros casos, estos desafíos ofrecen una excelente oportunidad para el desarrollo de investigación multidisciplinaria innovadora, que deseamos sea próspera y fecunda en nuestro medio.

### Referencias

1. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. 2003. Years of life lost due to obesity. *JAMA* 289 (2): 187-193.
2. Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T,

- Caplan W, et al. 2007. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc* 107: 1755-1767.
3. O'Brien PE, McPhail T, Chaston TB, et al. 2006. Systematic review of medium-term weight loss after bariatric operations. *Obes Surg* 16: 1032-1340.
4. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD et al 2007. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 375: 753-761.
5. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, et al. 2004. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 292: 1724-1737. 30.
6. Buchwald H, Williams S. *Bariatric Surgery Worldwide*. 2003. *Obes Surg* 2004 14: 1157-1164.
7. Buchwald H, Oien DM. *Metabolic/Bariatric Surgery worldwide*. 2008. *Obes Surg* 2009 Noviembre 3 [en prensa].
8. Bloomberg RD, Fleishman A, Nalle JE, Herron DM, Kini S. 2005. Nutritional deficiencies following bariatric surgery: what have we learned? *Obes Surg* 15: 145-154.
9. Ensrud K, Lipschutz R, Cauley J, Seeley D, Nevitt M, Scott J, et al. 1997. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. *Am J Med* 103: 274-280.
10. De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. 2005. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16: 1330-1338.
11. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Anderson JJ. 1993. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. *J Bone Miner Res* 8: 567-573.
12. Edelstein SL, Barret-Connor E. 1993. Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 138: 160-169.
13. Orwoll ES, Bevan L, Phipps KR. 2000. Determinants of bone mineral density in older men. *Osteoporos Int* 11: 815-821.
14. Walker MD, Babbar R, Opatowsky A, McMahon DJ, Bilezikian JP. 2007. Determinants of bone mineral density in Chinese-American women. *Osteoporos Int* 18: 471-478.
15. Lobo G, Ladrón de Guevara D, Zerboni A. 2004. Densitometría ósea en mujeres chilenas en edad fértil: correlación con valores referenciales y variables antropométricas. *Rev Méd Chile* 132: 681-690.
16. Langlois JA, Harris T, Looker AC, Madans J. 1996. Weight change between age 50 years and old age is associated with risk of hip fracture in white women aged 67 years and older. *Arch Intern Med* 156: 989-994. 16.
17. Langlois JA, Mussolino ME, Visser M, Looker AC, Harris T, Madans J. 2001. Weight loss from maximum body weight among middle-aged and older white women and the risk of hip fracture: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Osteoporos Int* 12: 763-768.
18. Ramsdale SJ, Bassey EJ. 1994. Changes in bone mineral density associated with dietary-induced loss of body mass in young women. *Clin Sci (Lond)* 87: 343-348.
19. Compston JE, Laskey MA, Croucher PI, Coxon A, Kreitzman S. 1992. Effect of diet-induced weight loss on total body bone mass. *Clin Sci (Lond)* 82: 429-432.
20. Avenell A, Richmond PR, Lean ME, Reid DM. 1994. Bone

- loss associated with a high fibre weight reduction diet in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 48: 561-566.
21. Ryan AS, Nicklas BJ, Dennis KE. 1998. Aerobic exercise maintains regional bone mineral density during weight loss in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 84: 1305-1310.
  22. Van Loan MD, Johnson HL, Barbieri TF. 1998. Effect of weight loss on bone mineral content and bone mineral density in obese women. *Am J Clin Nutr* 67: 734-738.
  23. Salamone LM, Cauley JA, Black DM, Simkin-Silverman L, Lang W, Gregg E, et al. 1999. Effect of a lifestyle intervention on bone mineral density in premenopausal women: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 70: 97-103.
  24. Shapses SA, von Thun NL, Heymsfield SB, Ricci TA, Ospina M, Pierson RN et al. 2001. Bone turnover and density in obese premenopausal women during moderate weight loss and calcium supplementation. *J Bone Miner Res* 16: 1329-1336. 1.
  25. Ricci TA, Heymsfield SB, Pierson RN Jr, Stahl T, Chowdhury HA, Shapses SA. 2001. Moderate energy restriction increases bone resorption in obese postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 73: 347-352.
  26. Riedt C, Schlüssel Y, von Thun N, Ambia-Sobhan H, Stahl T, Field M, et al. 2007. Premenopausal overweight women do not lose bone during moderate weight loss with adequate or higher calcium intake. *Am J Clin Nutr* 85: 972-980.
  27. Park HA, Lee JS, Kuller LH, Cauley JA. 2007. Effects of weight control during the menopausal transition on bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3809-3815.
  28. Coates PS, Fernstrom JD, Fernstrom MH, Schauer PR, Greenspan SL. 2004. Gastric bypass surgery for morbid obesity leads to an increase in bone turnover and a decrease in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1061-1065.
  29. Goode LR, Brolin RE, Chowdhury HA, Shapses SA. 2004. Bone and gastric bypass surgery: effects of dietary calcium and vitamin D. *Obes Res* 12: 40-47.
  30. von Mach MA, Stoeckli R, Bilz S, Kraenzlin M, Langer I, Keller U. 2004. Changes in bone mineral content after surgical treatment of morbid obesity. *Metabolism* 53: 918-921.
  31. Giusti V, Gasteyger C, Suter M, Heraief E, Gaillard RC, Burckhardt. 2005. Gastric banding induces negative bone remodelling in the absence of secondary hyperparathyroidism: potential role of serum C telopeptides for follow-up. *Int J Obes (Lond)* 29: 1429-1435.
  32. Avgerinos DV, Leitman IM, Martínez RE, Liao EP. 2007. Evaluation of markers for calcium in a population of obese adults undergoing gastric bypass operations. *J Am Coll Surg* 205: 294-297.
  33. Carrasco F, Ruz M, Rojas P, Csendes A, Rebolledo A, Codoceo J, et al. 2009. Changes in bone mineral density, body composition and adiponectin levels in morbidly obese patients after bariatric surgery. *Obes Surg* 19: 41-46.
  34. Mahdy T, Atia S, Farid M, Adulatif A. 2008. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on bone metabolism in patients with morbid obesity: Mansoura experiences. *Obes Surg* 18: 1526-531.
  35. Fleischer J, Stein EM, Bessler M, Della Badia M, Restuccia N, Olivero-Rivera L, et al. 2008. The decline in hip bone density after gastric bypass surgery is associated with extent of weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3735-3740.
  36. Valderas JP, Velasco S, Solari S, Liberona Y, Viviani P, Maiz A, et al. 2009. Increase of bone resorption and the parathyroid hormone in postmenopausal women in the long-term after Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg* 19: 1132-1138.
  37. Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, Taylor K, Larson L, Erickson J, et al. 2008. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes Surg* 18: 145-150.
  38. Rueda S, Fernández-Fernández C, Romero F, Martínez de Osaba J, Vidal J. 2008. Vitamin D, PTH, and metabolic syndrome in severely obese subjects. *Obes Surg* 18: 151-154.
  39. Johnson JM, Maher JW, DeMaria EJ, Downs RW, Wolfe LG, Kellum JM. 2006. The long-term effects of gastric bypass on vitamin D metabolism. *Ann Surg* 243: 701-704.
  40. Wardlaw G. 1996. Putting body weight and osteoporosis into perspective. *Am J Clin Nutr* 63 (suppl): 433S-436S.
  41. Radak TL. 2004. Caloric restriction and calcium effect on bone metabolism and body composition in overweight and obese premenopausal women. *Nutr Rev* 62: 468-481.
  42. Riedt CS, Brolin RE, Sherrel RM, Field MP, Shapses SA. 2006. True fractional calcium absorption is decreased after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity* 14: 1940-1948.
  43. González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez C, Arteaga E. 2007. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 14: 455-461.
  44. Reid IR. 2008. Relationships between fat and bone Osteoporosis 19: 595-606
  45. Thomas T. 2004. The complex effects of leptin on bone metabolism through multiple pathways. *Curr Opin Pharmacol* 4: 295-300.
  46. Weiss LA, Barret-Connor E, von Muhlen D, Clark P. 2006. Leptin Predicts BMD and Bone Resorption in Older Women but Not Older Men: The Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 21: 758-764. 46.
  47. Berner HS, Lyngstadaas SP, Spahr A, Monjo M, Thommesen L, Drevon CA. 2004. Adiponectin and its receptors are expressed in bone-forming cells. *Bone* 35: 842-849.
  48. Luo XH, Guo LJ, Yuan LQ, Xie H, Zhou HD, Wu XP. 2005. Adiponectin stimulates human osteoblasts proliferation and differentiation via the MAPK signaling pathway. *Exp Cell Res*; 309 (1): 99-109.
  49. Lenchik L, Register TC, Hsu FC, Lohman K, Nicklas BJ, Freedman BI, et al. 2003. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone* 33: 646-651.
  50. Ding KH, Shi XM, Zhong O, Kang B, Xie D, Bollag WB, et al. 2008. Impact of Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide on Age-Induced Bone Loss 2. *J Bone Miner Res* 23: 870-878.
  51. Wortley KE, García K, Okamoto H, Thabet K, Anderson KD, Shen V et al. 2007. Peptide YY regulates bone turnover in rodents. *Gastroenterology* 133: 1534-1543.
  52. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, Vilsboll T, Hartmann B, Henriksen EE et al. 2003. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone*

## Artículo de Revisión

- Miner Res 18: 2180-2189.
53. van der Velde M, Delhanty P, van der Eerden B, van der Lely AJ, van Leeuwen J. 2008. Ghrelin and bone. *Vitam Horm* 77: 239-258.
  54. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Maysuo H, Kangawa K. 1999. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656-660.
  55. Leite-Moreira AF, Soares JB. 2007. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of ghrelin. *Drugs Discov Today* 12: 276-288.
  56. Weiss LA, Langenberg C, Barrett-Connor E. 2006. Ghrelin and bone: is there an association in older adults?: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 21: 752-757.
  57. Huda MS, Durham BH, Wong SP, Dovey TM, McCulloch P, Kerrigan D et al. 2007. Lack of an acute effect of ghrelin on markers of bone turnover in healthy controls and post-gastrectomy subjects. *Bone* 41: 406-413.
  58. Langer FB, Reza Hoda MA, Bohdjalian A, Felberbauer FX, Zacherl J, Wenzl E, et al. 2005. Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. *Obes Surg* 15: 1024-1029.
  59. Misra M, Miller KK, Stewart V, Hunter E, Kuo K, Herzog DB, Klibanski A. 2005. Ghrelin and bone metabolism in adolescent girls with anorexia nervosa and healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5082-5087.
  60. [http://www.nof.org/professionals/NOF\\_Clinicians\\_Guide.pdf](http://www.nof.org/professionals/NOF_Clinicians_Guide.pdf)
  61. Woitge HW, Seibel MJ, Ziegler R. 1996. Comparison of total and bone-specific alkaline phosphatase in patients with nonskeletal disorder or metabolic bone diseases. *Clin Chem* 42: 1796-1804.
  62. Carlin AM, Rao DS, Yager KM, Parikh NJ, Kapke A. 2009. Treatment of vitamin D depletion after Roux-en-Y gastric bypass: a randomized prospective clinical trial. *Surg Obes Relat Dis* 5: 444-449.
  63. Tondapu P, Provost D, Adams-Huet B, Sims T, Chang C, Sakhaee K. 2009. Comparison of the absorption of calcium carbonate and calcium citrate after Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 19: 1256-1261.
  64. Whitson JM, Stackhouse GB, Stoller ML. 2009. Hyperoxaluria after modern bariatric surgery: case series and literature review. *Int Urol Nephrol*. Jul 2. [Epub ahead of print].
  65. Park AM, Storm DW, Fulmer BR, Still CD, Wood GC, Hartle JE 2nd. 2009. A prospective study of risk factors for nephrolithiasis after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Urol* 182: 2334-2339.

## Artesanos del cuidado

*Dr. José Carlos Bermejo*

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

### *Artisans of care*

Cuentan biógrafos de uno de los grandes humanizadores del mundo de la salud (San Camilo de Lelis), del siglo XVI, en tantas cosas de rabiosa actualidad, que era un artista del cuidado. Su presencia en el hospital del Espíritu Santo en Roma mostraba una creatividad al servicio de los enfermos como sólo se puede encontrar en otras personas de semejante hondura humana. Inventaba aparatos, personalizaba los cuidados, realizaba cambios inauditos. Concebía el servicio como una obra de arte.

Y esta es una de las claves para humanizar las relaciones: el cuidado como arte. No es de extrañar que cambiara radicalmente los olores hediondos por aire puro, que hablara del hospital como jardín, que concibiera las llamadas de los enfermos como sinfonía, que fuera visto saltando y bailando por el hospital. Un biógrafo sostiene que una de las intuiciones más brillantes de este “genio de la caridad” es la de haber introducido, en la asistencia a los enfermos, la idea de la belleza.

#### **Cuidado artesano**

En el mundo de la salud, como en casi todos, los modelos de gestión de la excelencia o de la calidad están promoviendo el trabajo por procesos definidos que garanticen el buen cumplimiento de las tareas necesarias para cuidar a los enfermos y familiares. No cabe duda de que es este un avance en el deseo de aplicar la evidencia a la mejora y a la calidad de la atención.

Ahora bien, nada de esto debería anular la concepción de las profesiones sanitarias como arte. Este hombre rudo al que nos estamos refiriendo no es un antiguo por ser del siglo XVI. Es un ejemplo de creatividad, de conversión de la profesión en artesanía. El término artesanía se refiere al trabajo realizado de forma manual por una persona en el que cada pieza es distinta a las demás, diferenciándolo del trabajo en serie o industrial. Humanizar pasa por convertir la aplicación de los protocolos, procesos, planes de cuidados, evidencias científicas y cuando pueda contribuir al bien del otro, de manera tan personal que quien los recibe sienta esa relación como única.

Los artesanos se caracterizan por usar materiales típicos de su zona de origen para fabricar sus productos. Son profesionales, pero muy particulares. Tanto que la “profesionalización” de su trabajo podría hacer perder su especificidad, su diferencia, su toque particular.

Cuando Camilo exhorta a sus compañeros a “cuidar como lo haría una madre a su único hijo enfermo”, está pidiendo un grado de personalización y creatividad que sólo el amor es capaz de desplegar. La capacidad de transformar objetos cotidianos en instrumentos terapéuticos o de ayuda para los enfermos será siempre una de las cosas que distinga a un buen cuidador. Inventar artilugios y procedimientos a la medida de la legítima rareza personal o impuesta por la situación de cada uno, es un indicador de arte.

La expresión artesanía del cuidado ha entrado muy recientemente en el mundo de la enfermería de la mano de Carmen de la Cuesta Benjumea, implicando esa valencia de invención y creatividad, tanto técnica como emocional. Inventar el cuidado pasará por hacer de él no sólo una tarea práctica para resolver problemas, sino un oficio que transforma al paciente, el mundo material del cuidado y al propio cuidador. Si, al propio cuidador también, porque la relación en el cuidado puede hacer artista al agente de salud.

#### **Profesionales y cuidadores**

Mucho de los profesionales de la salud se juega en conjugar el verbo cuidar. Sí, y no sólo para los profesionales de enfermería, que tendrían a gala este verbo. Reconozcamos que también para el resto el verbo es fundamental: cuidar está en el corazón de las profesiones de la salud. No sólo curar o intentar evitar la muerte; también cuidar. Cuidar en la cronicidad, en la dependencia, en los procesos diagnósticos, en los terapéuticos. Cuidar siempre.

Pues bien, en este contexto, la familia del enfermo es, con frecuencia, la gran olvidada. Incluso, muchas veces, cuando el enfermo es un niño. Un proceso de una cierta “apropiación” del paciente realizamos los agentes de salud hasta el punto de expresarnos así: este es mío, este es de mi compañera.

## Ética Humanismo y Sociedad

Hacer del cuidado artesanía comportará pensar en esos cuidadores tan importantes a los que nos referimos muchas veces con la expresión “cuidadores informales” que son los familiares. Ellos tienen miedo, a veces ignorancia, otras información, otros recursos, otros conocimientos y creatividad.

Considerar al cuidador simplemente como recurso nos llevaría a convertirlo en medio para un fin, para el fin de asistir al enfermo. Y quizás estemos cayendo cada vez más en la cuenta de cuánto de verdad haya en que la mayor parte del peso del cuidado en la enfermedad y en la dependencia está en manos de los familiares.

Un paso adelante en la artesanía del cuidado sería convertir al cuidador informal, al familiar, en aliado del cuidado, en cooperador y facilitador para centrarnos en los intereses y el bienestar del paciente. Ya aquí habríamos de pensar también en la necesidad de cuidar al cuidador para lograr bien los objetivos.

Pero en realidad, la artesanía del cuidado podría hacernos caer en la cuenta de que el cuidador familiar es “materia prima”, es destinatario de cuidados, es aliado en el escenario de la vulnerabilidad, es agente y paciente, es sujeto activo que cuida y sufre, que necesita ayuda, que genera unos problemas y soluciona otros.

Cuando las relaciones en salud se mercantilizan, se deshumanizan. Cuando nos pensamos a nosotros mismos como técnicos del conocimiento o de los procesos y el enfermo como único destinatario de la intervención, nos perdemos lo más hermoso del potencial humanizador que tiene la red de redes que se crea en torno al enfermar, al sanar o al morir.

### Artesanos de la relación

Yo quiero soñar, quiero seguir soñando con un día en que la inventiva y creatividad de los profesionales cristalice de tal manera su potencial que cambie incluso nuestro modo de expresarnos.

Sueño no sólo con dejar de escuchar críticas sobre pacientes y familiares, sino que espero aún llegar a escuchar frases como estas: “El paciente está emotivamente inestable”(y no sólo hemodinámicamente); “El paciente –o el familiar– está espiritualmente angustiado” (y no sólo psicológicamente); “La madre, el hijo o cualquier miembro de la familia necesita un extra de comunicación, de soporte emocional” (y no sólo de un fármaco para síntomas físicos); “Mi radar emocional me dice que suenan pitidos de alarma que me reclaman”; “Mi compañero o compañera necesita un chupito\* de escucha”, (y no sólo de un analgésico); “Suenan la bomba del corazón del paciente porque se siente solo y tiene miedo”.

Sí, quiero soñar con el fondo de la tradicional expresión ars médica aplicado a todo el mundo de la salud. Al mundo clínico, sí, pero impregnado de la dimensión relacional sin la cual no podría existir. Quiero soñar con un nuevo paradigma que opere dentro de las profesiones sanitarias que se proponga interpretar el complejo mundo de la sanidad con una perspectiva holística y genuinamente humanizadora.

\* sorbito de vino u otro licor

## Personajes de la Endocrinología

### Dr. Jerome W. Conn



Se cumplen 55 años desde que el Dr Jerome W. Conn describiera brillantemente una nueva entidad que denominó hiperaldosteronismo primario en relación a un tumor suprarrenal productor de aldosterona (Octubre 1954) en una mujer de 34 años de edad. A partir de esta descripción se generó un intenso trabajo de investigación clínica que perdura hasta ahora, y que ha permitido clarificar los criterios diagnósticos bioquímicos y genéticos, las variedades de presentación y la creciente importancia de esta patología dentro del contexto de la hipertensión arterial. El primer caso en Chile de hiperaldosteronismo primario fue comunicado poco después en 1958 por Ortúzar R. y col (Rev Méd Chile 1958; 86: 641-646).

El Dr. Conn nació en Manhattan, Nueva York un 24 de Septiembre de 1907. Su vocación estuvo influenciada por un médico amigo de su familia. Se inscribió en la Universidad de Rutgers, donde permaneció por 3 años antes de cambiar a la Escuela de Medicina de la Universidad de Michigan en Ann Arbor en 1928. Un año después sucedió el "Martes Negro" que inició la gran depresión económica de EEUU, a raíz de lo cual su familia perdió sus haberes. La generosidad y abnegación de sus dos hermanas, que trabajaron como secretarias, permitió solventar sus estudios médicos, sacrificio que no olvidó ya que en el caso de su hermano menor, él se hizo cargo de sus estudios de medicina en su misma universidad.

Jerome W. Conn se casó con Betty Stern, compañera de estudios y quien posteriormente compartió su interés por la investigación clínica. Se graduó en la Universidad de Michigan con honores en 1932. Inicialmente siguió la senda quirúrgica, pero al cabo de un año cambió a Medicina Interna. Después de 2 años de residencia le atrajo ingresar en 1935 a la División de Investigación Clínica bajo la dirección del Dr. Louis H. Newburgh en los temas de obesidad, metabolismo y diabetes. Con su esposa colaboraron en importantes estudios sobre la relación entre

obesidad y diabetes no dependiente de insulina. Fue él quien reconoció claramente y por primera vez en 20 pacientes, que la recuperación de la normalidad del peso corporal llevaba a la mejoría de la tolerancia a los carbohidratos. En 1938 era Profesor Asistente de Medicina Interna.

En 1941 el Dr Conn anunció un efectivo tratamiento para la enfermedad de Addison, consistente en la administración de corticosterona, el cual era capaz de restituir el balance hidrosalino, de potasio, glucosa y proteínas, siempre que se mantuviera sin interrupción a lo largo de la vida del paciente.

En 1948, publicó el éxito que había tenido en provocar temporalmente diabetes inyectando ACTH, anuncio que ayudó a entender el nacimiento de la diabetes.

Los antecedentes respecto al descubrimiento del hiperaldosteronismo primario datan del tiempo de la segunda guerra mundial cuando la Universidad de Michigan y su grupo de investigación recibió el encargo y los fondos necesarios para estudiar los mecanismos de adaptación de los seres humanos al estrés del calor. Este tema era visto como de gran importancia por el ministerio de defensa norteamericano en función de la aclimatación de las tropas al ambiente de humedad y calor del teatro de operaciones del Pacífico Sur. Conn desarrolló estudios de balance metabólico en individuos sanos sometidos por largos períodos a ambientes con gran calor y humedad. Así fue como estableció que la aclimatización estaba relacionada a un rápido recorte de la excreción de sodio a nivel renal, y de las glándulas sudoríparas y salivales por acción de un factor retenedor de sodio, con un efecto que lo homologó al de esteroides suprarrenales como la deoxicorticosterona. Años después este esteroide fue identificado y aislado por Simpson y Tait, como la aldosterona.

Posteriormente, siguió estudiando sobre la actividad de aldosterona en diversas condiciones clínicas como nefrosis, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial esencial, edema premenstrual, etc. Estas observaciones le

## Personajes de la Endocrinología

permitieron deducir el concepto de “hiperaldosteronismo secundario”, según el cual el exceso de aldosterona que caracterizaba a estas entidades no era lo primario sino la consecuencia. En contraste a las patologías señaladas, caracterizadas por edema, puntualizó que “el aldosteronismo primario no se asociaba a edema”.

Sus estudios siguieron ahondando respecto del eje renina-angiotensina-aldosterona; junto a sus colaboradores D. Rovner y E. Cohen reportaron que la posición erecta inducía una pronta alza relacionada de renina y aldosterona. Esta observación trajo un notorio avance en la comprensión de este eje.

El Dr. Conn permaneció el total de su vida profesional activa en la Universidad de Michigan, habiendo recibido en ella, su alma mater, las más altas distinciones. Durante el período entre 1943 y 1973 fue el Jefe de la División de Endocrinología y Metabolismo. Se retiró en 1974, constituyéndose esa Unidad en un centro de referencia mundial para los trastornos de los mineralocorticoides.

La descripción de la enfermedad que lleva su nombre la hizo en ocasión de su discurso como presidente de la Sociedad Central de Investigación Clínica. Allí contó las características del cuadro de su paciente de 34 años con una historia de 7 años de debilidad muscular, calambres y espasmos, parálisis de curso intermitente, hipertensión arterial, nicturia y poliuria, sin edema. En el laboratorio encontró hipokalemia, alcalosis metabólica, e incapacidad

de concentrar la orina, sin respuesta a la pitresina, además de valores normales en la excreción urinaria de 17 hidroxí y ceto esteroides. Conn interpretó el cuadro como producido por un esteroide retenedor de sal. Logró que el Dr David H. Streeten, que trabajaba en su laboratorio, instalara un ensayo biológico para medir la actividad retenedora de sodio de este sospechado compuesto presente en la orina. La paciente en cuestión demostró tener una actividad entre 50 y 100 veces mayor que la de controles sanos. Con estos datos y su interpretación convenció al urólogo Dr William Baum para que explorara las glándulas suprarrenales de la paciente, y para su satisfacción se encontró un tumor de aspecto benigno, cuya exéresis significó la mejoría de la enferma.

Durante su carrera el Dr. Conn publicó 284 artículos científicos y capítulos de libros. Junto a ello, en su División de Endocrinología formó una pléyade de investigadores jóvenes, que apoyó sin desmayo en su desarrollo y carrera profesional. Fue presidente y socio de muchas sociedades científicas, y miembro electo de la American Academy of Science de EEUU. Recibió distinciones también de Italia y Canadá.

El 18 de Junio de 1994 el New York Times publicaba un encomiable artículo obituario por el fallecimiento del Dr Jerome W. Conn, acaecido a los 86 años de edad, el 11 de Junio de ese año, en el hospital de Naples de Florida, EE.UU., después de una breve enfermedad.



*Dr. José Manuel López M.*

## Entrevista al Dr. Jérôme Bertherat

*Profesor de Endocrinología, Hospital Cochin, Universidad de París V, Francia*  
*Jefe de Equipo de Investigación en Tumores Endocrinos, Instituto Cochin, Francia*



### Respecto al diagnóstico de los tumores hipofisarios ¿cuáles son los conceptos básicos que en los últimos años han cambiado?

En el aspecto clínico, el reconocimiento de los incidentalomas hipofisarios como una entidad frecuente de ver en la población general (10% en la mayoría de las series), ha llevado a discutir acerca de cuál es la conducta diagnóstica y terapéutica de estas lesiones. Por otra parte, los incidentalomas son reconocidos como una fuente potencial de errores de interpretación en el estudio de ciertas patologías como la enfermedad de Cushing.

En el plano biológico, el desarrollo de las técnicas de medición de hormonas mediante IRMA, de mayor especificidad y sensibilidad. Para ciertas patologías como la acromegalia, esto ha llevado a revisar los criterios diagnósticos y de remisión. Por otra parte, la validación de la medición del cortisol en saliva ha permitido su incorporación dentro de las alternativas diagnósticas y de seguimiento en la enfermedad de Cushing.

En el plano de los estudios de imágenes, la resonancia magnética ha revolucionado el diagnóstico y seguimiento de los tumores hipofisarios.

### ¿Qué cambios han ocurridos respecto a la importancia de la radioterapia en el tratamiento de los adenomas no funcionantes?

La resonancia nuclear en la actualidad permite un control preciso en el tiempo de estos adenomas, para los cuales no existe un marcador biológico para su seguimiento post operatorio. Esto ha permitido que la indicación de radioterapia ya no sea sistemática y obligatoria. En ausencia de remanente tumoral o en el caso de un pequeño remanente intraselar no evolutivo, la conducta actual ya no es la indicación sistemática de radioterapia.

### ¿Cuál es su opinión respecto a la indicación de radiocirugía versus la radioterapia convencional?

Generalmente, estas dos técnicas se utilizan en tumores con características diferentes. La radiocirugía está indicada en el caso de tumores pequeños, bien delimitados y situados

a distancia del quiasma óptico. La radioterapia convencional, en cambio, puede indicarse frente a todo tumor, en particular frente a residuos tumorales más voluminosos. En términos de eficacia frente a tumores funcionantes, el seguimiento es aún limitado en el caso de la radiocirugía, pero parece ser que la eficacia de ambas técnicas es comparable; muchas veces es necesario esperar años para la curación de los adenomas funcionantes, en particular los tumores somatotropos.

El beneficio comparativo de la radiocirugía podría ser la menor incidencia de hipopituitarismo dada la menor irradiación que produce sobre las estructuras adyacentes; sin embargo, las técnicas actuales de radioterapia “conformacional” permiten una modulación volumétrica del tejido irradiado y no existen evidencias sólidas que permitan avalar dicho beneficio de parte de la radiocirugía. La ventaja indiscutible de la radiocirugía estriba en que requiere sólo una dosis, versus la dosis fraccionada de la radioterapia convencional en sesiones que se prolongan por 4 a 5 semanas.

### ¿Cuándo se justifica buscar causas familiares de tumores hipofisarios?

Si bien es cierto que los tumores hipofisarios son de carácter familiar en menos del 5% de los casos, esta presentación familiar debe tenerse en mente en sujetos menores de 40 años de edad. En el caso de que haya antecedentes personales o familiares de tumores hipofisarios, digestivos neuroendocrinos o paratiroides, debe descartarse un NEM tipo 1. Por otra parte, deben descartarse mutaciones en el gen AIP en sujetos acromegálicos menores de 40 años, o en aquellos pacientes con antecedentes familiares de tumores hipofisarios aislados. Por último, el Complejo de Carney deberá investigarse en acromegálicos con alguna manifestación mayor de la enfermedad (mixoma, lentiginosis, síndrome de Cushing independiente de ACTH, schwannoma melanocítico u osteocondromixoma).

### ¿Cómo hacer el diagnóstico de Síndrome de Cushing en una paciente embarazada?

Desde el punto de vista clínico, muchas veces síntomas como aumento de peso e hipertensión arterial son atribuidas

## Entrevista

en forma errónea al embarazo o a complicaciones de éste. Deben buscarse signos más específicos, aunque menos constantes, como son el hiperandrogenismo y la miopatía proximal.

Desde el punto de vista bioquímico, el cortisol libre urinario y el cortisol salival nocturno son los exámenes más confiables, dado el aumento del cortisol plasmático secundario a la elevación de la CBG. Para una correcta interpretación, debe tenerse en cuenta que durante el embarazo la producción de cortisol aumenta, aunque se preserva el ritmo circadiano. En el primer trimestre del embarazo, los valores de cortisol libre urinario siguen siendo interpretables; sin embargo, en el segundo y tercer trimestre se requieren elevaciones sobre 3 veces sobre los valores normales para considerarlo patológico. En ocasiones puede ser útil el test de supresión con dosis bajas de dexametasona, pero es habitual que durante el embarazo pueda observarse una supresión anormal del cortisol libre urinario. El diagnóstico etiológico se basa en el resultado de la ACTH, así como la RM abdominal y/o selar sin uso de gadolinio.

### **¿Cuál es el futuro del tratamiento médico de los tumores funcionantes y no funcionantes?**

Falta mucho progreso al respecto. Respecto de los

tumores funcionantes están en marcha protocolos de ensayo con nuevos análogos de las somatostatinas y compuestos quiméricos con agonistas dopaminérgicos. Los resultados no son por ahora muy esperanzadores.

Por otra parte, en modelos experimentales, se han probado moléculas dirigidas contra receptores PPAR, ácido retinoico y vectores virales como terapia génica. Sin embargo, esto no se ha traducido aún a ensayos clínicos.

### **¿Cuál es el concepto actualizado del Síndrome de Nelson?**

La definición original del Síndrome de Nelson fue hecha en la época en que los medios de exploración radiológica eran limitados y la cirugía de la enfermedad de Cushing no se había desarrollado. El seguimiento actual con RM de los pacientes sometidos a suprarrenalectomía bilateral es muy diferente. Por esta razón, en nuestro centro preferimos hablar de progresión tumoral corticotropa. Esto ocurre en aproximadamente la mitad de los casos, pero generalmente asociada a microadenomas corticotropos que, de ser evolutivos, pueden controlarse con resección transesfenoidal o radioterapia. La situación clásica del síndrome tumoral clínico con alteraciones visuales y parálisis de nervios oculomotores es actualmente una excepción.

## Entrevista al Dr. Scott A. Rivkees

Efectuada en el XX Congreso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

*Director del Centro Pediátrico de Tiroides de la Universidad de Yale. Miembro del Comité de Salud Pública de la Asociación Americana de Tiroides, Jefe del Comité de Salud Pública de la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society.*



### En su hospital, ¿Cuál es el tratamiento de elección para el hipertiroidismo?

En muchos individuos con hipertiroidismo el tratamiento inicial es con la droga antitiroidea metimazol.

En pediatría, es importante considerar que sólo una minoría de los individuos con Basedow Graves (BG) tendrá remisión de la enfermedad. En los niños que inician el BG antes de los cinco años de edad, la tasa de remisión es < 5% y entre los que se enferman entre los 5 y 12 años de edad es cercana al 10%. En los adolescentes que desarrollan BG la tasa de remisión es aproximadamente 25%, incluso después de varios años de recibir drogas antitiroideas. A pesar que usualmente se inicia el tratamiento con drogas antitiroideas, hay argumentos a favor del uso inicial en la mayoría de los pacientes de tratamientos definitivos como cirugía o I<sup>131</sup>.

Al tratar un sujeto con BG debemos evaluar la probabilidad de remisión. Los factores que favorecen la remisión son una baja concentración circulante de anticuerpos anti receptor de TSH (TRAb), una glándula tiroidea pequeña y una elevación modesta de las hormonas tiroideas circulantes en el momento del inicio de la enfermedad. Si la situación indica una mayor probabilidad de remisión, es razonable plantear el uso de drogas antitiroideas durante uno o dos años. En cambio, en aquellos pacientes que tienen altas concentraciones de TRAb, glándula tiroidea crecida o son muy hipertiroides en su presentación, existen muy pocas probabilidades de remisión y se prefiere una opción terapéutica más definitiva como cirugía o I<sup>131</sup>.

Desde el punto de vista de costo y beneficio, el tratamiento inicial con I<sup>131</sup>, tal como se realiza en varios centros de EEUU, es la mejor opción. Sin embargo, cuando discutimos estas opciones con las familias de nuestros pacientes, la mayoría opta por usar drogas antitiroideas, de las cuales solamente usamos metimazol.

### ¿Cuándo fue la última vez que indicó PTU?

Nuestro grupo recientemente descubrió un problema grave relacionado con el riesgo de falla hepática atribuible a PTU. En la población pediátrica, el uso de PTU está asociado al riesgo de falla hepática en 1/1.000-2.000 sujetos expuestos, con resultado ya sea de muerte o requerimiento de

trasplante hepático. Se ha estimado que el riesgo de presentar compromiso hepático reversible es 10 veces mayor.

Durante la última década, he estado conciente de los efectos adversos del PTU. El PTU es también menos conveniente que el metimazol ya que este último se puede dar en una sola dosis al día. En resumen, desde hace más de una década nuestra práctica ha sido no usar PTU.

Hoy día se recomienda discontinuar el PTU en todos los niños actualmente bajo ese tratamiento. En edad pediátrica, el PTU debería quedar restringido a aquellos niños que han desarrollado reacciones tóxicas con el metimazol y requieren de un tratamiento corto antes de usar terapia definitiva como cirugía o yodo radioactivo.

Es importante destacar que no existe forma de disminuir el riesgo de hepatotoxicidad inducida ya sea a través de exámenes de función tiroidea o bajando la dosis de PTU. La hepatotoxicidad relacionada al PTU es idiosincrática.

### ¿Cuál es el hecho adverso más grave que ha observado con PTU?

Como nosotros no usamos PTU, no tenemos niños con problemas asociados a PTU. Hace muy poco fue derivado a nuestra institución por vía aérea, un niño con falla hepática grave producida por PTU. Afortunadamente, el padre del paciente es pediatra, quién al notar ictericia suspendió precozmente el PTU. La falla hepática revirtió y no requirió trasplante hepático.

### Una niña pre-puberal tiene una reacción adversa relacionada al PTU o a metimazol. Entonces, ¿cuál sería su primera opción terapéutica?

El I<sup>131</sup> es un efectivo tratamiento del BG, si se usa en forma adecuada. Nosotros usamos en forma rutinaria I<sup>131</sup> en los niños mayores de 10 años de edad. Entre los 5 y 10 años usamos I<sup>131</sup> si se requieren dosis relativamente bajas (entre 5 y 10 mCi). En menores de 5 años evitamos indicar I<sup>131</sup>.

Es importante destacar que estas pautas de tratamiento se fundamentan en proyecciones teóricas basadas en la exposición radioactiva corporal total relacionada con el uso de I<sup>131</sup>. A la fecha no existen datos con dosimetría de I<sup>131</sup>

## Entrevista

y no contamos tampoco con estudios a largo plazo de niños tratados con  $I^{131}$ . Sin embargo, basados en la información de la exposición radioactiva corporal total, este riesgo parecer ser muy bajo, con excepción de los niños pequeños (< 5 años).

La elección entre cirugía y  $I^{131}$  también depende de otros factores. Si un individuo tiene un tiroides muy grande (> 80 g) el  $I^{131}$  será menos efectivo y por ello sugerimos cirugía. Si se trata de un BG con bocio nodular, también recomendamos cirugía por sobre el  $I^{131}$ , independientemente de la edad.

### **En un adolescente con enfermedad de Basedow Graves, ¿cuál es su primera opción de tratamiento?**

Como comentaba precedentemente, se podría hacer una predicción general de la posibilidad de un individuo de lograr remisión de la enfermedad después del tratamiento antitiroideo. Si el paciente tiene un tiroides pequeño, bajas concentraciones de TRAb y el estado hipertiroideo es leve, tendrá un 30% de posibilidades de remitir. En esta situación, comenzamos con una dosis diaria de metimazol. Si el individuo tiene un tiroides grande, altas concentraciones de TRAb, consideraremos si la familia desea usar  $I^{131}$  o iniciar una droga anti-tiroidea.

Si la elección es usar antitiroideos, sólo se considerará metimazol y se administrará en una sola dosis diaria. Habitualmente iniciamos el tratamiento con dosis de 10 a 20 mg al día. Una vez resuelto el estado hipertiroideo, bajamos a la mitad de la dosis inicial. Para controlar los síntomas de hipertiroidismo, mientras el metimazol hace efecto, los pacientes son tratados con bloqueadores beta, ya sea atenolol o metoprolol en dosis de 25 mg una o dos veces al día.

### **En una niña puberal con oftalmopatía tiroidea grave, pero no activa durante los últimos 3 meses presenta un evento adverso a PTU. ¿Cuál sería su sugerencia?**

Cada vez es mayor la evidencia que el uso de  $I^{131}$  puede empeorar la oftalmopatía. Si un individuo tiene un compromiso oftálmico grave, nosotros recomendamos cirugía tiroidea más que  $I^{131}$ . Si la familia no opta por la cirugía o no se dispone de un cirujano con experiencia, la opción del  $I^{131}$  se puede considerar. En este caso se debe indicar prednisona (0,5 mg/kg/d) por 6 semanas, comenzando 5 días después del tratamiento.

Un problema es lo difícil de estimar si la actividad de la oftalmopatía está en remisión o no. Un período de 3 meses es demasiado corto y se debe suponer que la oftalmopatía sigue activa. En la enfermedad ocular grave, si se ha indicado  $I^{131}$ , es mandatorio cubrirse con corticoides.

### **Entre suprimir la producción de hormonas tiroideas con metimazol y agregando levotiroxina (bloqueo y reemplazo), o aumentar o disminuir la dosis de metimazol en base a la concentración de hormonas tiroideas, ¿qué opción prefiere?**

La evidencia muestra que los eventos adversos en el tratamiento del BG se incrementan con el tratamiento de

“bloqueo y reemplazo”. Los datos disponibles también señalan que el riesgo de aplasia medular, asociado al uso de metimazol, se reduce marcadamente si se usan dosis pequeñas. Por este motivo nosotros sólo usamos dosis bajas de metimazol.

Después de comenzar con la dosis inicial de metimazol para el tratamiento de BG, evaluamos mensualmente la función tiroidea. Cuando las concentraciones de T4 circulante caen a niveles normales, disminuimos a la mitad la dosis de metimazol. Actuando de esta forma, hemos encontrado que el control del BG se puede lograr con un muy pequeño número de cambios en la dosis de metimazol.

### **¿En qué pacientes sugiere realizar una ecotomografía tiroidea?**

La ecotomografía tiroidea es realizada en todos aquellos sujetos con aumento de tamaño de la glándula tiroidea, asimetría de ella, o en sujetos con riesgo de cáncer de tiroides. Es importante destacar que un 80% de los pacientes pediátricos con cáncer de tiroides tienen concomitantemente tiroiditis de Hashimoto. Por tal motivo, si un paciente con tiroiditis de Hashimoto tiene una asimetría tiroidea, o aumento de volumen, recomendamos contar con una ecotomografía tiroidea.

### **En un paciente pediátrico con un nódulo tiroideo. ¿Cuál es la característica más importante para sospechar la presencia de cáncer de tiroides?**

Estudios de nuestro grupo y otros, han mostrado que la presencia de microcalcificaciones es el mejor predictor de malignidad en un nódulo tiroideo. Si existen microcalcificaciones, la probabilidad que sea un tumor maligno es aproximadamente 95%.

### **Un paciente con cáncer de tiroides con metástasis pulmonares difusas es tratado con tiroidectomía total y 150 mCi de $I^{131}$ . Después de un año de estar libre de enfermedad la tiroglobulina estimulada con TSH fue indetectable y la ecotomografía cervical mostró un nódulo en el lecho tiroidea. En su opinión, ¿Cuál es la mejor opción de tratamiento?**

Si en un paciente la tiroglobulina no es detectable mientras los niveles de TSH están elevados, la posibilidad de que ese tejido descrito sea tiroideo es extremadamente baja. En la situación descrita mi sugerencia es repetir la ecotomografía en 3 a 6 meses. Si el nódulo observado ha aumentado de tamaño, entonces plantearía la posibilidad de realizar una punción con aguja fina.

Algunos centros determinan tiroglobulina en el líquido aspirado desde los nódulos o linfonodos de una lesión sospechosa. Sin embargo, esta aproximación no se realiza en forma rutinaria.

### **Comentario final del Dr. Scott A. Rivkees**

Deseo enfatizar que existen varias y diferentes formas de practicar la medicina, con tipos de tratamiento que incluyen

y dependen de las preferencias del paciente/familia, del médico tratante, así como de la disponibilidad de recursos y experiencia local. De esta forma el planteamiento diagnóstico y terapéutico del Centro Pediátrico de Tiroides de Yale, puede diferir con el de otros centros de Endocrinología Pediátrica de EEUU y del extranjero.

## Referencias

1. Rivkees SA, Mattison DR. 2009. Ending propylthiouracil-induced liver failure in children. *N Engl J Med* 360:1574-1575.
2. Rivkees SA, Mattison DR. 2009. Propylthiouracil (PTU)-induced Liver Failure and Recommendations for the Discontinuation of PTU Use in Children. *International Journal of Pediatric Endocrinology* (in press).
3. Cooper DS, Rivkees SA. 2009. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1881-1882.
4. Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al. 2009. The Role of Propylthiouracil in the Management of Graves' Disease in Adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration. *Thyroid* 19: 673-674.
5. Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, et al. 2008. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3058-3065.
6. Rivkees SA, Dinauer C. 2007. An optimal treatment for pediatric Graves' disease is radioiodine. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 797-800.
7. Rivkees SA. 2007. Graves' disease therapy in children: truth and inevitable consequences. *J Pediatr Endocrinol Metab* 20: 953-955.
8. Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. 1998. Clinical review 99: The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3767-3776.
9. Dinauer CA, Breuer C, Rivkees SA. 2008. Differentiated thyroid cancer in children: diagnosis and management. *Curr Opin Oncol* 20: 59-65.

## Documentos

# Recomendaciones actualizadas de la Internacional Menopause Society sobre terapia hormonal en la posmenopausia

Emitida en Representación del Directorio de la Sociedad Internacional de Menopausia (International Menopause Society) por Amos Pines, Presidente, David Sturdee, Secretario General, Martin Birkhäuser, Tesorero, Marco Gambacciani y Nick Panay.

Traducida de *Climacteric* 2007; 10: 181-194 por Dr. Sergio Brantes Glavic y reproducida con permiso de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS).

## Update recommendations of the International Menopause Society about hormone replacement therapy in postmenopause

*A los lectores de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes:*

*La terapia hormonal de la menopausia ha demandado un análisis profundo y actualizado de la información disponible, ante la necesidad de tratar adecuadamente la subpoblación de pacientes sintomáticas; ellas no siempre son atendidas respecto de sus molestias debido, al menos en parte, a la confusión existente relacionada a los posibles riesgos de esa terapia. Se combina el temor de las pacientes con la falta de concierto y claridad de sus médicos tratantes.*

*La Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) reunió expertos de todo el mundo para actualizar las pautas de recomendaciones para la terapia hormonal de reemplazo, en la amplia diversidad de aspectos que le atañen, con la intención de facilitar y difundir el análisis de la información publicada en los últimos años. Estas guías fueron traducidas al español para, con la debida licencia de IMS, ser dadas a conocer en Chile a través de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes; esperamos que estas pautas constituyan un apoyo para los médicos tratantes y un mejor pasar para nuestras pacientes.*

*Invito a los miembros de SOCHED a visitar la página web de SOCHICLIM: [www.climaterio.cl](http://www.climaterio.cl), así como la de la IMS: [www.imsociety.org](http://www.imsociety.org), donde podrán encontrar información relativa al climaterio femenino, de distribución gratuita y permanentemente actualizada.*

**Dra. Paulina Villaseca D.**

*Miembro de la Comisión redactora de las Pautas de IMS*

### Introducción

Las siguientes recomendaciones expresan la visión de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) sobre los principios de la terapia hormonal (TH) en los periodos de peri y posmenopausia. En adelante, el término TH se utilizará para referirse a todas las terapias incluyendo estrógenos, progestágenos, terapias combinadas y tibolona.

Permanece válida la anterior declaración de IMS en 2004 y ella sirve de base para esta versión actualizada.

Estamos conscientes que hay variaciones geográficas re-

lacionadas con distintas prioridades en la atención médica, diferente prevalencia de enfermedades, y actitudes propias del público de cada país, de la comunidad médica y las autoridades de la salud respecto del manejo de la menopausia, las cuales pueden tener repercusión sobre la terapia hormonal. Las siguientes recomendaciones, sin embargo, dan una visión global y simple que sirve como plataforma común para temas relacionados con variados aspectos del tratamiento hormonal. Esta declaración fue revisada y discutida por representantes de más de 60 Sociedades de Menopausia Nacionales y Regionales de todos los continentes. Estas recomendaciones pueden ser fácilmente adaptadas y modificadas de

acuerdo a las necesidades locales.

### Principios normativos

El tratamiento hormonal debería ser parte de una estrategia global para mantener la salud de la mujer posmenopáusica incluyendo recomendaciones de estilo de vida, considerando dieta, ejercicio, tabaquismo y alcohol. La TH debe ser individualizada, ajustada de acuerdo a los síntomas, a las necesidades de prevención, a la historia personal y familiar, a los resultados de investigaciones relevantes, a las preferencias de las mujeres y a sus expectativas. Los riesgos y beneficios de la TH para las mujeres que se encuentran cercanas a la edad de la menopausia son diferentes respecto de los de mujeres de más edad. La TH incluye un margen amplio de productos hormonales y de vías de administración, con diferentes riesgos y beneficios potenciales. Consecuentemente, la expresión “efecto de clase” para referirse al conjunto de alternativas hormonales es confusa e inadecuada.

Las mujeres que experimentan una menopausia espontánea o iatrogénica antes de la edad de 45 años y particularmente antes de los 40, tienen más riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y osteoporosis. Ellas se beneficiarían del reemplazo hormonal, el cual debería ser administrado por lo menos hasta la edad normal de la menopausia espontánea.

La consejería médica debería comunicar los beneficios y riesgos de la TH en términos simples, por ejemplo números absolutos en vez de cambios porcentuales sobre una línea de base. Esto permite a la mujer y su médico llegar a una decisión bien informada sobre la TH.

La TH no debería ser recomendada sin una indicación clara para su uso.

Las mujeres que se encuentran en TH deberían tener a lo menos una consulta anual, que incluya un examen físico, actualización de su historia médica, el laboratorio relevante, las investigaciones de imágenes y una discusión sobre su estilo de vida.

No hay razones para imponer limitaciones obligatorias en la duración del tratamiento.

La eventual continuación o suspensión de una terapia debería ser decidida por la usuaria bien informada y su tratante, dependiendo de los objetivos específicos y de una estimación objetiva de los beneficios y riesgos.

Las dosis deberían ser tituladas hasta llegar a las menores efectivas. Una buena proporción de usuarias puede mantener adecuadamente su calidad de vida utilizando dosis de TH menores a las que se han empleado rutinariamente. No hay suficientes datos todavía sobre los efectos de las dosis bajas en el riesgo de fractura a largo plazo ni en las implicancias cardiovasculares.

En general, los progestágenos deberían ser agregados a los estrógenos sistémicos en todas las mujeres con útero, para prevenir la hiperplasia endometrial y el cáncer. Sin embargo, la progesterona y algunas progestinas tienen efectos beneficiosos específicos que podrían justificar su uso además de las acciones esperadas sobre el endometrio. Estrógenos

vaginales administrados en baja dosis para el alivio de la atrofia urogenital no requieren de co-medicación con progestágenos. La administración directa de progestágenos en la cavidad endometrial a través de la vagina o mediante un sistema intrauterino, es lógica y puede minimizar los efectos sistémicos.

El reemplazo con andrógenos debería ser reservado para mujeres con signos clínicos y síntomas de insuficiencia androgénica. En mujeres con ooforectomía bilateral o insuficiencia suprarrenal, el reemplazo con andrógenos tiene efectos beneficiosos significativos, en particular sobre la calidad de vida relacionada con la salud y sobre la función sexual.

### Beneficios de la terapia hormonal

#### General

La TH sigue siendo la terapia más efectiva para los síntomas vasomotores y los síntomas urogenitales por deficiencia estrogénica. Otras molestias relacionadas con la menopausia, tales como dolor articular o muscular, oscilaciones del ánimo, trastornos del sueño y disfunción sexual (incluyendo libido disminuida) pueden mejorar durante la TH. La calidad de vida y sexualidad son factores claves para ser considerados en el manejo de la persona que envejece. La administración de TH individualizada (incluyendo preparaciones con andrógenos cuando es apropiado) mejora a ambas, la sexualidad y la calidad global de vida.

#### Osteoporosis posmenopáusica

La TH es eficaz para prevenir la pérdida ósea asociada con la menopausia y disminuye la incidencia de todas las fracturas relacionadas con osteoporosis, incluyendo vértebras y caderas, incluso en pacientes de bajo riesgo de fractura. Aunque la magnitud de la disminución en la remodelación ósea correlaciona con la dosis de estrógenos, preparaciones con dosis incluso menores a las estándares mantienen una influencia positiva sobre los índices óseos en la mayoría de las mujeres. Basado en evidencia actualizada sobre eficacia, costo y seguridad, la TH es un tratamiento de primera línea adecuado en posmenopáusicas con riesgo aumentado de fractura, particularmente antes de la edad de 60 años y para la prevención de la pérdida de masa ósea en mujeres con menopausia prematura. Los efectos protectores de la TH sobre la densidad mineral disminuyen en una tasa impredecible después de detener la terapia; sin embargo, puede persistir algún grado de protección contra fracturas después de la detención.

El inicio de TH en dosis estándar no está recomendado para el solo propósito de prevenir fracturas después de la edad de 60 años. La continuación de la TH después de la edad de 60 años para el exclusivo propósito de prevenir fracturas debería tomar en cuenta los posibles efectos a largo plazo de la dosis específica y métodos de administración de la TH, comparados con otras terapias probadas.

## Documentos

### **Enfermedad cardiovascular**

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en la mujer posmenopáusica. Las principales medidas de prevención primaria (además de detener el tabaquismo y el control de la dieta) son la pérdida de peso, la reducción de la presión arterial, y el control de la diabetes y lípidos. Hay evidencia que la TH puede ser protectora del corazón si ella se comienza alrededor de la menopausia y se continúa a largo plazo (período citado a menudo como “ventana de oportunidad”). La TH disminuye marcadamente el riesgo de diabetes y mejorando la resistencia a la insulina tiene efectos positivos sobre otros factores de riesgo cardiovascular tales como el perfil lipídico y el síndrome metabólico.

En mujeres menores de 60 años, menopáusicas recientes y sin enfermedad cardiovascular prevalente, el inicio de TH no es precipitante de daño y de hecho reduce la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. La continuación de la TH más allá de los 60 años debería ser decidida como parte del análisis global de riesgos y beneficios.

### **Otros beneficios**

La TH tiene beneficios sobre el tejido conectivo, la piel, las articulaciones y los discos intervertebrales. La TH puede reducir el riesgo de cáncer de colon. Iniciada alrededor de la edad de la menopausia o por mujeres jóvenes, la TH se asocia con un menor riesgo de enfermedad de Alzheimer.

### **Efectos adversos potenciales e importantes de la terapia hormonal**

Los estudios sobre los riesgos del uso de hormonas en la postmenopausia se han enfocado principalmente hacia el cáncer de mama y endometrio, el tromboembolismo (pulmonar o trombosis de venas profundas), el accidente vascular encefálico y los accidentes coronarios.

### **Cáncer de mama**

La incidencia de cáncer de mama varía en los diferentes países. Consecuentemente, los datos actualmente disponibles no pueden ser generalizados. El grado de asociación entre cáncer de mama y TH posmenopáusica persiste controversial.

Las mujeres deberían estar confiadas en que el posible riesgo de cáncer de mama asociado con TH es pequeño (< 0,1% por año). Para la terapia de TH combinada, los datos observacionales del Million Women Study sugirieron que el riesgo de cáncer de mama estaba aumentado demasiado temprano, dentro del primer año de uso, levantando serias reservas sobre sus posibles defectos metodológicos. Por el contrario, los datos del estudio Women's Health Initiative (WHI), controlado y aleatorizado, indican que no hay aumentos de riesgo en mujeres que utilizan TH hasta por lo menos siete años. Debe ser tomado en cuenta el que la mayoría de las pacientes del estudio WHI padecían de sobrepeso u obesidad.

Datos del WHI y del Estudio de las Enfermeras (Nurses' Health Study) sugieren que la administración de estrógenos sin progestágenos por 7 y 15 años, respectivamente, no aumenta el riesgo de cáncer de mama en mujeres estadounidenses. Estudios recientes europeos sugieren que el riesgo puede aumentar después de cinco años.

Los datos son insuficientes para evaluar las posibles diferencias en la incidencia de cáncer de mama utilizando diferentes tipos y rutas de administración de estrógenos, progestinas y andrógenos.

La densidad mamográfica basal correlaciona con el riesgo de cáncer de mama. Esto no es necesariamente aplicable al aumento en la densidad mamográfica inducida por TH.

El aumento en la densidad mamográfica por terapia combinada de estrógenos y progestágenos puede impedir la interpretación diagnóstica de las mamografías.

### **Cáncer endometrial**

La administración de estrógenos sin oposición induce una estimulación del endometrio que es dosis dependiente. Las mujeres con útero deberían ser complementadas con progestágenos.

Los regímenes continuos que combinan estrógenos y progestágenos se asocian con una menor incidencia de hiperplasia y cáncer endometrial, comparados con la población normal.

Los sistemas de administración directa intrauterina de progestágenos pueden tener ventajas. Los regímenes que contienen dosis bajas o ultra bajas de estrógenos y progestágenos producen menos estimulación endometrial y menos sangrados.

### **Tromboembolismo y sucesos cardiovasculares**

El riesgo de eventos tromboembólicos venosos graves, relacionados con la TH, aumentan con la edad (aunque son mínimos bajo los 60 años), y se asocian positivamente con la obesidad y la trombofilia. Al evadir el metabolismo por primer paso hepático, los estrógenos transdérmicos pueden evitar el riesgo asociado con la TH oral. El impacto sobre el riesgo de eventos tromboembólicos puede ser influenciado también por el progestágeno, dependiendo de su tipo. Las pacientes que inician terapia tardíamente con dosis estándar de TH pueden tener un riesgo ligeramente mayor de presentar eventos coronarios, pero este es transitorio. El riesgo de AVE correlaciona con la edad. La TH puede aumentar el riesgo de AVE isquémico.

Los datos de seguridad de los estudios de regímenes de estrógenos y progestágenos en dosis bajas y ultra bajas son promisorios.

### **Tratamientos alternativos**

La eficacia y seguridad de medicinas alternativas complementarias no ha sido demostrada y se necesitan estudios futuros.

Los inhibidores selectivos de la captación de serotonina y los inhibidores selectivos de la captación de noradrenalina y la gabapentina, son eficaces para reducir los síntomas vasomotores en estudios de corto plazo. Su seguridad a largo plazo requiere de mayor evaluación.

No hay razones médicas ni científicas para recomendar “hormonas bioidénticas” no registradas. La medición de niveles hormonales en la saliva no es clínicamente útil. Las preparaciones hormonales magistrales fraccionadas y combinadas “a la medida” (“customized”) no han sido estudiadas y su pureza y riesgos son desconocidos.

### Investigación

Existe una necesidad urgente de mayor investigación especialmente sobre las ventajas relativas de dosis menores, regímenes y vías de administración.

### Conclusión

La seguridad de la TH depende mayoritariamente de la edad. Las mujeres menores de 60 años no deberían ser

alarmadas con respecto al perfil de seguridad de la TH. Nuevos datos y reanálisis de estudios anteriores, según la edad de las mujeres, demuestran que para la vasta mayoría, los beneficios potenciales de la terapia hormonal son muchos y los riesgos pocos, si se administra por una indicación clara y se inicia pocos años después de acaecida la menopausia. En vista de los datos nuevos, las Autoridades Reguladoras deberían revisar sus actuales recomendaciones como una prioridad.

*Apéndices por temas y bibliografía disponibles en pp 184-194 en Climacteric 2007; 10: 181-189, y en [www.climaterio.cl](http://www.climaterio.cl)*

La Declaración de Posición de IMS de 2004 fue publicada en Climacteric 2004; 7: 8-11.

#### **Para mayor información, contactar a:**

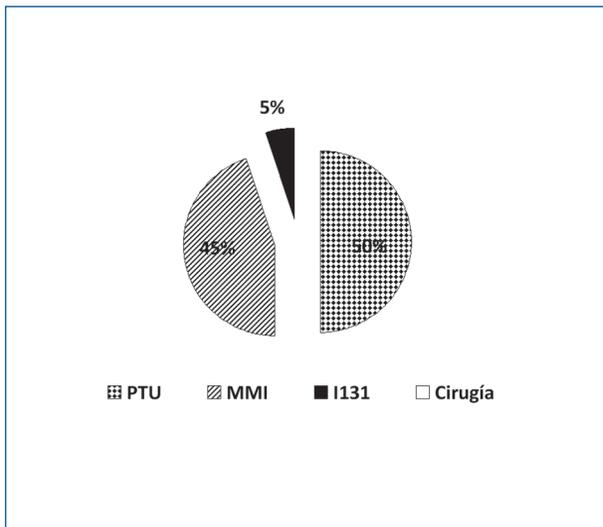
IMS Executive Director, Mrs Jean Wright, PO Box 687,  
Wray, Lancaster LA2 8WY, UK  
Telephone: +44 15242 21190;  
E-mail: [jwright.ims@btopenworld.com](mailto:jwright.ims@btopenworld.com)

**Documentos**

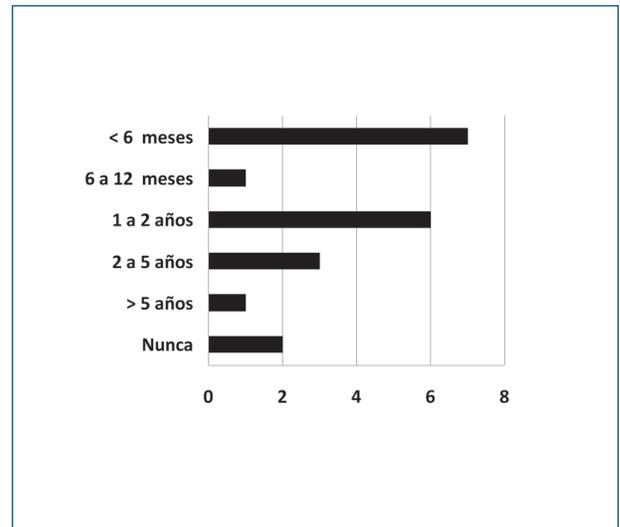
## Encuesta sobre tratamiento del hipertiroidismo en pacientes pediátricos

### *Inquiry about hyperthyroidism in children*

Durante las semanas previas al XX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes se envió por correo electrónico una encuesta con 10 preguntas a socios de SOCHED y de la Rama de Pediatría de la Sociedad Chilena de Pediatría. Fue contestada en forma voluntaria y anónima por médicos que trabajan en endocrinología pediátrica. El resultado de esta encuesta, con la opinión de 26 médicos, fue remitido al Dr. Scott Rivkees a quien se solicitó contestar las mismas preguntas y realizar un breve comentario de cada una de ellas (ver entrevista al Dr. Scott Rivkees en página 57).

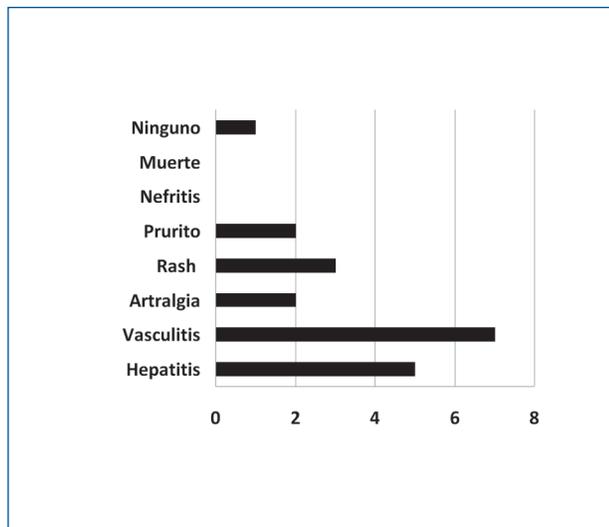


**Pregunta 1:**  
En su hospital, ¿Cuál es el tratamiento de elección para el hipertiroidismo?

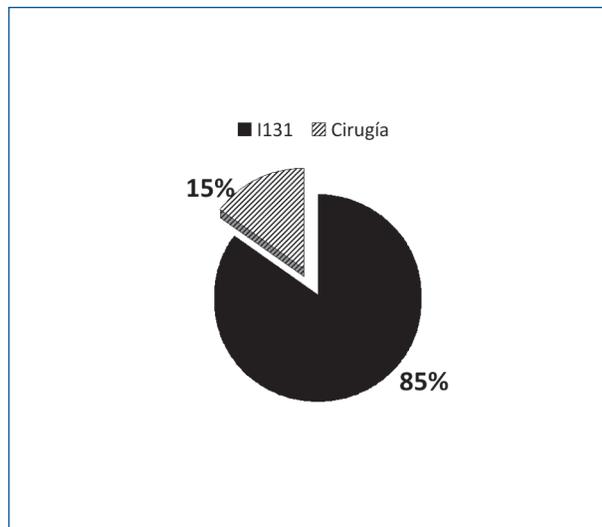


**Pregunta 2:**  
¿Cuándo fue la última vez que indicó PTU?

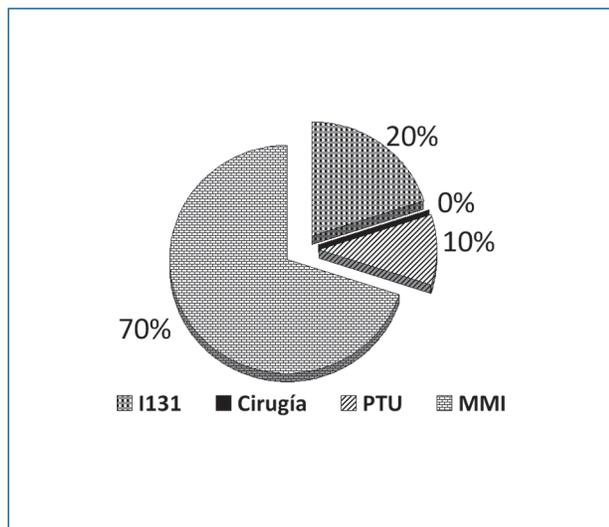
Documentos



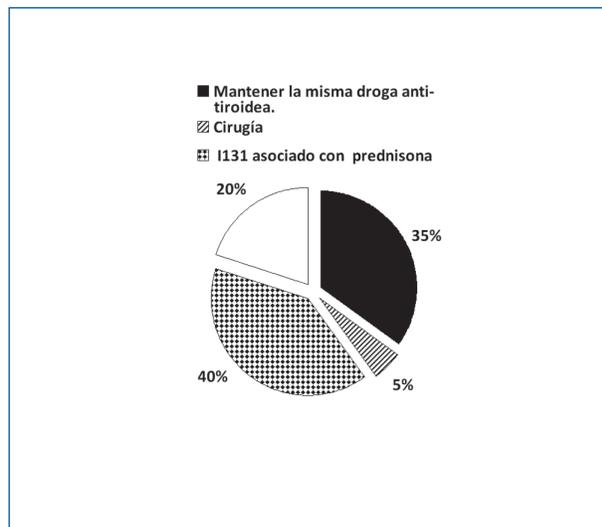
**Pregunta 3:**  
¿Cuál es el hecho adverso más grave que ha observado con PTU?



**Pregunta 4:**  
Una niña pre-puberal tiene una reacción adversa relacionada al PTU o a metimazol. Entonces, ¿cuál sería su primera opción terapéutica?

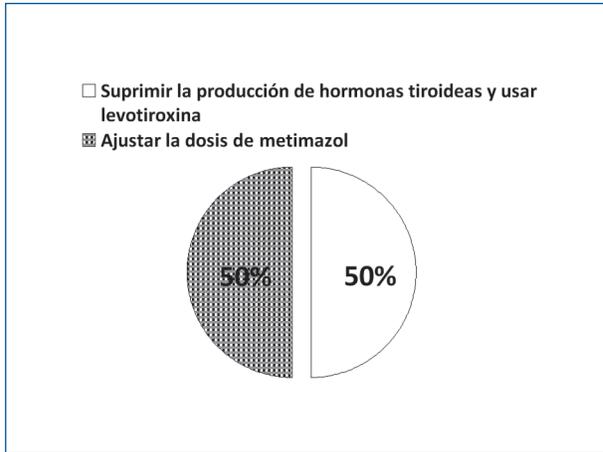


**Pregunta 5:**  
En un adolescente con enfermedad de Basedow Graves, ¿cuál es su primera opción de tratamiento?

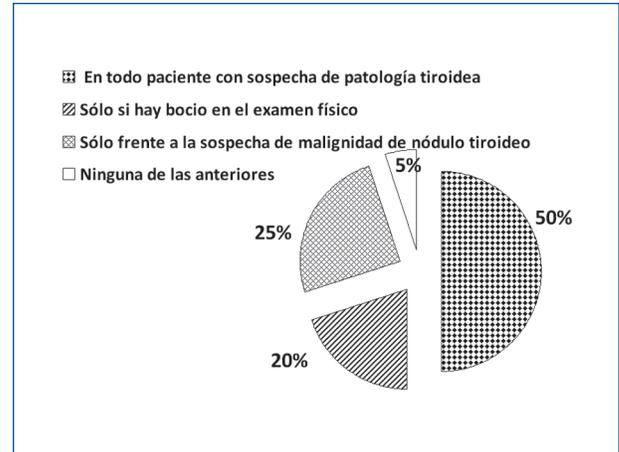


**Pregunta 6:**  
En una niña puberal con oftalmopatía tiroidea grave, pero no activa durante los últimos 3 meses presenta un evento adverso a PTU. ¿Cuál sería su sugerencia?

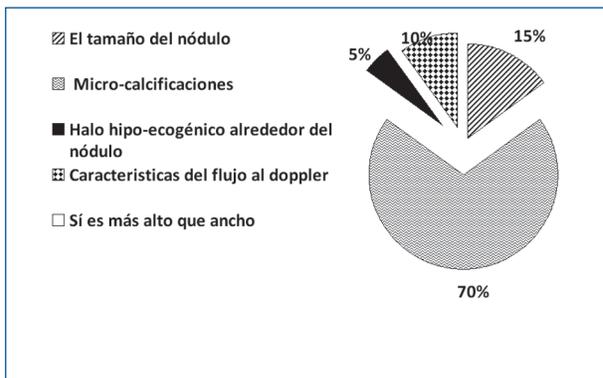
## Documentos



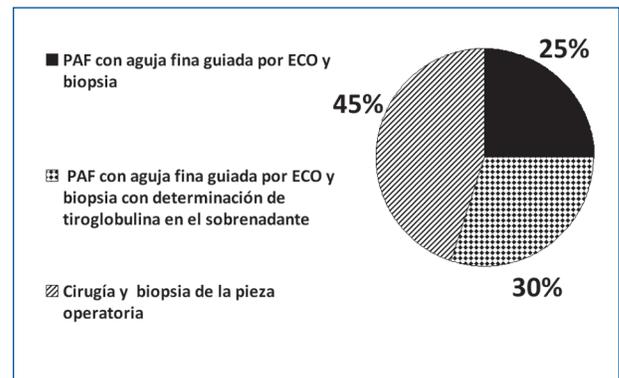
**Pregunta 7:**  
 Entre suprimir la producción de hormonas tiroideas con metimazol y agregando levotiroxina (bloqueo y reemplazo), o aumentar o disminuir la dosis de metimazol en base a la concentración de hormonas tiroideas, ¿qué opción prefiere?



**Pregunta 8:**  
 ¿En qué pacientes sugiere realizar una ecotomografía tiroidea?



**Pregunta 9:**  
 En un paciente pediátrico con un nódulo tiroideo. ¿Cuál es la característica más importante para sospechar la presencia de cáncer de tiroides?



**Pregunta 10:**  
 Un paciente con cáncer de tiroides con metástasis pulmonares difusas es tratado con tiroidectomía total y 150 mCi de I<sup>131</sup>. Después de un año de estar libre de enfermedad la tiroglobulina estimulada con TSH fue indetectable y la ecotomografía cervical mostró un nódulo en el lecho tiroidea. En su opinión, ¿Cuál es la mejor opción de tratamiento?

Resumen de la sesión "Meet the Expert", "8th Meeting of the LWPES/SLEPI/Australasian Pediatric Endocrinology Societies". Nueva York, 2009.

## Síndrome de ovario poliquístico en la adolescencia: Diagnóstico y fisiopatología

Ethel Codner D.<sup>1</sup>

### Polycystic ovary syndrome in adolescence: diagnosis and physiopathology

*The diagnosis of polycystic ovary syndrome is difficult. This article discusses the controversies about its diagnosis during adolescence and the difficulties that are found when the available diagnostic classifications are used. Some abnormalities that are associated with the development of the disease will also be discussed. This revision corresponds to a presentation made in the session "Meet the expert", entitled "PCOS Diagnostic and Developmental Issues", of the World Congress of Pediatric Endocrinology, held in New York between September 9 and 12, 2009.*

<sup>1</sup>Profesor Asociado. Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Correspondencia a:  
Dra Ethel Codner D.  
Instituto de Investigaciones Materno Infantil (I.D.I.M.I.).  
Escuela de Medicina, Universidad de Chile,  
Casilla 226-3.  
Santiago, Chile.  
Teléfono: 562-977-0865 FAX:424 72 40.  
E-mail: ecodner@med.uchile.cl

#### Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) representa una condición clínica heterogénea, con manifestaciones clínicas de gravedad variable. Durante los últimos años se ha hecho clara la asociación del cuadro con complicaciones metabólicas a largo plazo y por lo tanto, el objetivo de realizar el diagnóstico es permitir la detección de aquellas pacientes cuyo cuadro se asocia a mayor riesgo en el futuro. A continuación se discutirán las controversias en el diagnóstico durante la adolescencia y algunos elementos que participan en el desarrollo de ésta enfermedad. Esta revisión corresponde a la presentación de la Sesión "Meet the Expert" efectuada en el Congreso Mundial de Endocrinología Infantil, efectuado en Nueva York entre el 9 y 12 de Septiembre de 2009, y titulado "PCOS Diagnostic and Developmental Issues".

Existen tres clasificaciones diagnósticas de SOP publicadas para evaluar a la mujer adulta, que se describen detalladamente en la Tabla 1<sup>1-3</sup>. La primera y más conocida, conocida como NICHD, acepta el diagnóstico de SOP si

existe en forma simultánea anovulación/oligomenorrea e hiperandrogenismo. Estos casos corresponden a las formas más graves, y a las pacientes que claramente tienen asociación con un mayor riesgo de complicaciones metabólicas en el futuro.

Posteriormente en el año 2004, se publicó la clasificación con los criterios de Rotterdam<sup>2</sup> que incluyen la ecografía con morfología de ovario poliquístico (PCOM) como criterio diagnóstico. Este esquema exige presentar dos de tres criterios: hiperandrogenismo clínico/bioquímico; anovulación y ecografía de ovario poliquístico, y por lo tanto, clasifica como SOP a algunas pacientes sin hiperandrogenismo que presentan trastornos menstruales y ecografía alterada. Sin embargo, la discusión sobre si estos se asocian con morbilidad médica y corresponden realmente a SOP, aún continúa<sup>5,6</sup>.

La Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES) publicó el año 2006 una nueva clasificación que requiere la presencia de hiperandrogenismo clínico/bioquímico en conjunto con anovulación u ovario poliquístico a la ecografía para realizar

## Documentos

**Tabla 1. Criterios diagnósticos de Síndrome de Ovario Poliquístico según las diferentes clasificaciones publicadas (Modificado de Codner E, Escobar-Morreale HF<sup>27</sup>)**

	Criterios diagnósticos	Fenotipos posibles	Diagnósticos que deben ser excluidos	Elementos de hiperandrogenismo clínico	Hiperandrogenismo bioquímico	Morfología ovárica
NICHD 1990 <sup>1</sup>	Requiere la presencia simultánea de: 1. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico 2. Trastorno menstrual	1. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + trastorno menstrual	Hiperplasia Adrenal Congénita Tumor secretor de andrógenos S. Cushing Hiperprolactinemia Drogas Disfunción tiroidea Cuadro grave de resistencia a insulina	1. Hirsutismo 2. Alopecia 3. Acné	1. Índice de andrógenos libres o testosterona libre 2. Testosterona total 3. DHEAS 4. Androstenediona	No incluida
Rotterdam 2003 <sup>2</sup>	Requiere la presencia de dos criterios: 1. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico 2. Trastorno menstrual 3. Morfología de ovario poliquístico (PCOM)	1. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + trastorno menstrual 2. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + trastorno menstrual + PCOM 3. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + PCOM 4. PCOM + trastorno menstrual	Hiperplasia Adrenal Congénita Tumor secretor de andrógenos S. Cushing Hiperprolactinemia Drogas Disfunción tiroidea Cuadro grave de resistencia a insulina	1. Hirsutismo 2. Acné 3. ¿Alopecia androgénica?	1. Índice de andrógenos libres o testosterona libre* 2. Testosterona total 3. DHEAS	Al menos un ovario con alguno de los siguientes criterios: 1. $\geq 12$ folículos de 2-9 mm de diámetro 2. Volumen ovárico $> 10$ mL
Androgen Excess Society 2006 <sup>3</sup>	Requiere la presencia de: hiperandrogenismo, clínico o bioquímico, y al menos uno de los siguientes criterios:  1. Anovulación  2. Morfología de ovario poliquístico (PCOM)	1. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + anovulación  2. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + anovulación + PCOM  3. Hiperandrogenismo clínico o bioquímico + PCOM	Hiperplasia Adrenal Congénita Tumor secretor de andrógenos S. Cushing Hiperprolactinemia Drogas Disfunción tiroidea Cuadro grave de resistencia a insulina	1. Hirsutismo	1. Índice de andrógenos libres o testosterona libre* 2. Testosterona total 3. DHEAS 4. Androstenediona	Al menos un ovario con alguno de los siguientes criterios:  1. $\geq 12$ folículos de 2-9 mm de diámetro 2. Volumen ovárico $> 10$ mL

\*Estas clasificaciones aceptan el uso de testosterona libre medida directamente por diálisis, o por métodos de cálculo a partir de la testosterona total, SHBG y albúmina.

el diagnóstico<sup>4</sup>. Esta Sociedad usó medicina basada en evidencias para identificar los elementos del cuadro que tienen relación con problemas metabólicos a largo plazo. Debido a que el factor más determinante en esta asociación es el hiperandrogenismo se consideró que para realizar el diagnóstico de SOP deben existir elementos clínicos o bioquímicos de exceso de andrógenos<sup>4</sup>. El uso de estas clasificaciones en adolescentes es aún más controvertido que en las mujeres adultas debido a las razones que se discutirán a continuación.

### Diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico en adolescentes

**Hiperandrogenismo clínico.** El hirsutismo es el más importante signo clínico a identificar en el hiperandrogenismo clínico y es aceptado por las tres clasificaciones de diagnósticos. El diagnóstico de hirsutismo generalmente se basa en una puntuación de Ferriman-Gallwey modificada superior a ocho<sup>5</sup>. Sin embargo, durante la segunda década de vida, este hallazgo al examen físico se puede encontrar

en desarrollo y puntajes de Ferriman-Gallwey más bajos que ocho pueden ser patológicos en adolescentes. El componente étnico también influye en el punto de corte utilizado como patológico. Por ejemplo, un puntaje de 5 ó 6 puede ser francamente patológico en una niña chilena de 12 años<sup>6</sup>.

En mujeres adultas el acné es aceptado como elemento clínico de hiperandrogenismo, especialmente cuando es moderado o marcado, por las clasificaciones de Rotterdam y NICHD. La AES, en cambio, no lo considera como criterio diagnóstico de hiperandrogenismo debido a su mala correlación con hiperandrogenismo de laboratorio y su baja prevalencia en mujeres adultas con SOP<sup>7</sup>. En la adolescente, el acné, especialmente cuando tiene características inflamatorias o es persistente en el tiempo, es el signo más frecuente de hiperandrogenismo, pero formas leves de acné no deben ser consideradas patológicas durante esta etapa. El acné leve puede ser fisiológico durante este período, explicado en parte por los niveles más bajos de SHBG secundarios a la resistencia a la insulina fisiológica de la pubertad.

**Hiperandrogenismo bioquímico.** Las tres clasificaciones diagnósticas están de acuerdo en no exigir la presencia de hiperandrogenismo de laboratorio como elemento esencial para realizar el diagnóstico. A su vez, las tres clasificaciones están de acuerdo sobre la utilidad de medir testosterona total. Aunque, la testosterona libre es el andrógeno que con mayor frecuencia se encuentra elevado, la clasificación de Rotterdam y la AES desaconsejan la medición de testosterona libre por RIA o ELISA, y sugieren realizar el cálculo de andrógenos

libres (índice de andrógenos libres o cálculo de testosterona libre), o la medición de la fracción libre de testosterona por diálisis.

Es difícil definir el punto de corte que determina el nivel para considerar elevada la testosterona durante la adolescencia. Los niveles de testosterona disminuyen con la edad<sup>8</sup> y las adolescentes sanas pueden exhibir niveles plasmáticos de testosterona que se considerarían anormales durante otras etapas de la vida<sup>9</sup>. El índice de andrógenos libres durante el período peripuberal, en forma semejante a lo que ocurre con la testosterona total, es superior al observado en los adultos, debido a los niveles disminuidos de SHBG, que eleva la fracción de esteroides libres<sup>10</sup>.

**Oligo/Anovulación.** Las tres clasificaciones se basan en la presencia de oligo/anovulación como parte esencial del SOP, pero solamente la AES es clara en describir la forma en que este elemento se debe diagnosticar<sup>7</sup>. Ellos sugieren constatar la presencia de anovulación con dos ciclos con progesterona < 3-4 ng/mL en una muestra obtenida los días 20-22 del ciclo menstrual.

Los ciclos anovulatorios y los ciclos menstruales irregulares son fenómenos habituales durante los primeros años que siguen a la menarquía, y que se pueden prolongar hasta los cuatro o cinco años post-menarquía. Debido a esta razón la American Academy of Pediatrics realizó recomendaciones sobre la definición de trastornos menstruales (Tabla 2)<sup>11</sup>.

Nosotros estudiamos un grupo de adolescentes sanas y observamos un alto porcentaje de niñas que presentó al menos un ciclo con oligomenorrea durante un período de observación de seis meses, definido como ciclo con más de 45 días (Tabla 3)<sup>12</sup>. Estudios han demostrado que el largo promedio del ciclo menstrual es mayor los primeros años del ciclo, siendo en general de 32-34 días<sup>11,12</sup>. Por esta razón se debe ser cuidadoso en no usar los criterios de oligomenorrea de la mujer adulta.

Por otro lado, la presencia de anovulación es fisiológica durante esta etapa. Nosotros estudiamos la función ovulatoria en niñas uno, dos o tres años post-menarquía (Figura 1) y observamos que los ciclos ovulatorios aumentaron progresivamente, pero alcanzaron sólo al 45,7% de los ciclos durante el cuarto año post-menarquía<sup>13</sup>. Por estas razones los consensos de Rotterdam y de la Sociedad de Exceso de Andrógenos, que exigen determinar la presencia de anovulación con medición de progesterona en fase lútea, no deben ser utilizados durante los primeros cinco años post-menarquía.

**Morfología de ovario poliquístico.** Existe una alta prevalencia de ovario poliquístico durante la adolescencia; entre un 30 y 50% de las adolescentes aparentemente sanas presentan este patrón ecográfico<sup>14,15</sup>. Esta prevalencia es semejante al 35% de ovario poliquístico ecográfico que se observa en adolescentes hiperandrogénicas<sup>16</sup>, por lo que la asociación de este hallazgo con patología ovárica o metabólica no es clara. Mortensen et al, describió algún grado de hiperandrogenismo ovárico en niñas con la presencia de este cuadro<sup>15</sup>.

**Tabla 2. Definición de los trastornos menstruales que sugieren la necesidad de evaluación durante la adolescencia según la American Academy of Pediatrics<sup>11</sup>**

Trastornos menstruales
1. Ciclos menstruales fueron regulares, mensuales, y posteriormente se convirtieron en marcadamente irregulares
2. Ocurren cada 21 días o menos
3. Ciclos menstruales cada 45 días o más.
4. Uno o más ciclos con un largo $\geq$ 90 días
5. Duración de 7 días
6. Requiere cambio frecuente de toalla/tampón (cada 1-2 h)
Amenorrea Primaria
1. Menarquía no ha ocurrido pasados 3 años de la telarquía
2. Menarquía no ha ocurrido a los 13 años, y tampoco existe telarquía
3. Amenorrea a los 14 años asociado a hirsutismo
4. Amenorrea a los 14 años con elementos sugerentes de trastorno del apetito o exceso de ejercicio
5. Amenorrea a los 14 años con trastornos genito-urinario
6. Menarquía no ha ocurrido a los 15 años

## Documentos

**Tabla 3.** Presencia de trastornos menstruales en un grupo de adolescentes chilenas sanas, utilizando la definición de la Academia Americana de Pediatría (Modificado de Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC et al.<sup>12</sup>)

	Adolescentes sanas (n = 56)
Duración del seguimiento (meses)	5,3 ± 2,1
Número de ciclos estudiados (n)	4,9 ± 1,5
Duración del ciclo (días)	32,0 ± 6,9
Todos los ciclos normales (%)	41
Al menos un ciclo con:	
Oligomenorrea (%)	19,6
Amenorrea (%)	1,8
Polimenorrea (%)	44,6

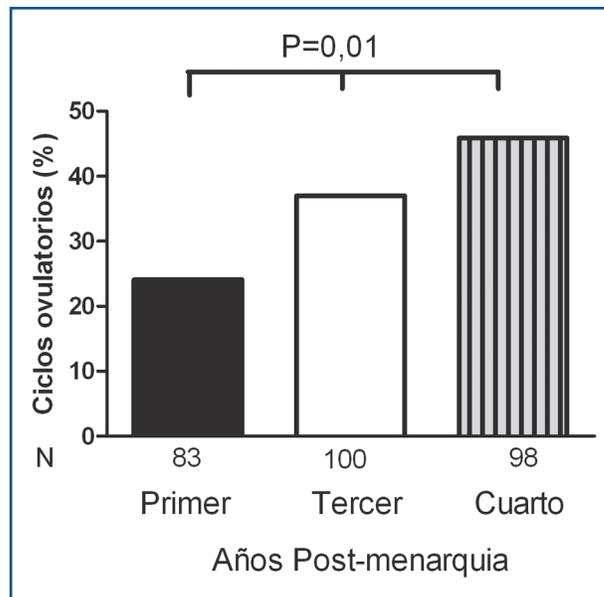
Nosotros seguimos un grupo de adolescentes sanas, reclutadas en colegios, desde los dos a los cuatro años postmenarquia. Este grupo de niñas presentó ovario poliquístico ecográfico en un 38% y 31% a los dos y cuatro años post-menarquia, respectivamente. La concordancia entre los hallazgos ecográficos a los dos y cuatro años post-menarquia fue de 52,6% ( $p = 0,6$ ), sugiriendo que este es un elemento inconstante en el tiempo. Además, la tasa de ovulación y los niveles hormonales fueron semejantes en las niñas con y sin ovario poliquístico<sup>14</sup>.

### Fisiopatología y elementos del desarrollo del SOP

El SOP se debe a un trastorno intrínseco del ovario, con anomalías de la foliculogénesis y aumento de la secreción de andrógenos, pero que se ve modulado por factores hormonales extrínsecos al ovario. El SOP se hace evidente clínicamente durante la adolescencia, pero existen evidencias que el inicio de la enfermedad ocurre durante la vida fetal y niñez. Factores tales como el bajo peso de nacimiento, ganancia rápida de peso durante los primeros años de vida, pubarquia prematura asociada a adrenarquia exagerada, aumento de la adiposidad central y signos de resistencia insulínica en la niñez son factores de riesgo para el desarrollo de un SOP durante la adolescencia<sup>17-19</sup>.

Los factores de riesgo de SOP se hacen más importantes cuando varios de ellos se presentan simultáneamente. Es así como Ibáñez et al, demostraron que cuando el bajo peso de nacimiento se asocia con pubarquia prematura y adrenarquia exagerada el riesgo de SOP es mayor que cuando existe uno de estos elementos en forma aislada<sup>20</sup>.

Las hijas de mujeres con SOP representan un grupo con



**Figura 1.** Proporción de ciclos ovulatorios en un grupo de adolescentes sanas. Los resultados se presentan según tiempo transcurrido desde la menarquia. El número de ciclos estudiados se muestra bajo las barras<sup>13</sup>.

alto riesgo de desarrollar esta condición. Sir-Petermann et al, demostraron que existe aumento de la hormona antimülleriana (AMH) desde la infancia y niñez en hijas de mujeres con SOP, sugiriendo que hay una alteración de la foliculogénesis desde una temprana edad<sup>21,22</sup>. Además, este mismo grupo ha demostrado que la resistencia a insulina y el aumento del volumen ovárico aparecen antes del inicio de la pubertad<sup>23,24</sup>, en cambio el hiperandrogenismo se hace evidente en los últimos momentos del inicio puberal<sup>25</sup>.

El hallazgo que la alteración de la foliculogénesis, la aparición de resistencia a insulina y el aumento de la adiposidad anteceden al hiperandrogenismo también se ha observado en niñas con diabetes mellitus tipo 1 en que el aumento de la AMH está presente aún antes de la pubertad. Es posible que los niveles anormales de insulina asociados al tratamiento de esta enfermedad estimulen al ovario en el crecimiento de folículos pequeños<sup>26</sup>.

### Referencias

- Zawadzki J, Dunaif A. 1992. Diagnostic criteria for Polycystic Ovary Syndrome. In Polycystic Ovary Syndrome Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Eds. Boston, Ma, Blackwell Scientific p. 377-384.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81: 19-25.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E,

- Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. 2006. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4237-4245.
4. Merino P, Schulin-Zeuthen C, Codner E. 2009. Diagnóstico del Síndrome de Ovario Poliúístico: nuevos fenotipos, nuevas incógnitas. *Rev Méd Chile* 137: 1071-1080.
  5. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. 2009. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update*, Jun 30. Epub ahead of print.
  6. Tellez R, Frenkel J. 1995. Clinical evaluation of body hair in healthy women. *Rev Méd Chile* 123: 1349-1354.
  7. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. 2008. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 91: 456-488.
  8. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. 2005. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3847-3853.
  9. Rieder J, Santoro N, Cohen HW, Marantz P, Coupey SM. 2008. Body shape and size and insulin resistance as early clinical predictors of hyperandrogenic anovulation in ethnic minority adolescent girls. *J Adolesc Health* 43: 115-124.
  10. Codner E, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Sovino H, Ugarte F, et al. 2005. Ovarian Function during Puberty in Girls with Type 1 Diabetes Mellitus: Response to Leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3939-3945.
  11. American Academy of Pediatrics, Committee on Adolescence, American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Adolescent Health Care: Menstruation in Girls and Adolescents. 2006. Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign. *Pediatrics* 118: 2245-2250.
  12. Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, López P, Rhumie HK, Unanue N, et al. 2009. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril*, Sep 29. Epub ahead of print.
  13. Eyzaguirre FC, Iñiguez G, PL, Avila A, Torrealba I, Giadrosich V, Pérez-Bravo F, et al. 2007. Frequency of ovulatory cycles in young adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 68(S4): 9.
  14. Eyzaguirre F, Iñiguez G, López P, Villarroel C, Avila A, Pérez-Bravo F, et al. 2008. Polycystic Ovary Morphology (PCOM) does not affect ovulatory function in healthy postmenarcheal adolescents. *Horm Res* 70: 13.
  15. Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. 2006. Functional Significance of Polycystic-Size Ovaries in Healthy Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3786-3790.
  16. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, Parrini D, Genazzani AR. 2009. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertil Steril* 92 (2): 626-634.
  17. Rosenfield RL. 2007. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 787-796.
  18. Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Palioura E, Kandaraki E, Livadas S. 2008. Does polycystic ovary syndrome start in childhood? *Pediatr Endocrinol Rev* 5: 904-911.
  19. Franks S. 2002. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16: 263-272.
  20. Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. 1998. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3558-3562.
  21. Sir-Petermann T, Codner E, Maliqueo M, Echiburu B, Hitschfeld C, Crisosto N, et al. 2006. Increased Anti-Müllerian Hormone Serum Concentrations in Prepubertal Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3105-3109.
  22. Crisosto N, Codner E, Maliqueo M, Echiburu B, Sánchez F, Cassorla F, et al. 2007. Anti-Müllerian Hormone Levels in Peripubertal Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2739-2743.
  23. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Codner E, Echiburu B, Crisosto N, Pérez V, et al. 2007. Early Metabolic Derangements in Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4637-4642.
  24. Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, Echiburu B, Maliqueo M, Ladrón de Guevara A, et al. 2009. Metabolic and Reproductive Features before and during Puberty in Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1923-1930.
  25. Maliqueo M, Sir-Petermann T, Pérez V, Echiburu B, Ladrón de Guevara A, Galvez C, et al. 2009. Adrenal Function during Childhood and Puberty in Daughters of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 3282-3288.
  26. Codner E, Iñiguez G, López P, Soto N, Eyzaguirre F, Pérez-Bravo F, et al. 2006. Anti-müllerian hormone (AMH), an index of early ovarian follicular development, is increased in women with type 1 Diabetes Mellitus (DM1) associated with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Pediatr Diabetes* 7: 56.
  27. Codner E, Escobar-Morreale HF. 2007. Clinical review: Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1209-1216.

## Documentos

*Conferencia por invitación, integrando el Simposio: Patología endocrina del prematuro, dada por la Dra. Verónica Mericq durante el 8º Congreso Conjunto de LWPES/ESPE en colaboración con SLEP; APEG, APPEP, JSPE realizado en Nueva York, del 9 al 12 de Septiembre, 2009, y cuyo resumen se transcribe a continuación:*

## Cambios de alimentación en prematuros ¿Algún beneficio?

Verónica Mericq<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Profesor asociado, Instituto de Investigaciones Materno Infantil. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Endocrinólogo infantil, Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes.

En nombre del grupo colaborativo de neonatología de los hospitales: San José, Sótero del Río, San Juan de Dios, Félix Bulnes, Gustavo Fricke, de Rancagua y de San Felipe. Financiado en parte FONIS Grant N° SA05120027

### *Feeding changes in premature babies. Is there any benefit?*

#### Introducción

Los avances de la medicina, y específicamente los relacionados al cuidado neonatal, han favorecido un incremento de la proporción de niños prematuros (PT) de bajo y muy bajo peso (< 1.500 g) que sobreviven. Estos niños representan un notable desafío para las unidades de cuidado intensivo neonatal y sus pediatras en términos de permitir su supervivencia en buenas condiciones y de disminuir la incidencia de morbilidades crónicas asociadas. En las últimas décadas existe especial preocupación por los prematuros de muy bajo peso en cuanto al desarrollo neurológico, crecimiento longitudinal, sensibilidad a la insulina y composición corporal.

#### Desarrollo neuro-cognitivo

Estos niños prematuros tomados en conjunto tienen hasta 20% de alteraciones neurológicas asociadas. Entre ellas las más frecuentes son parálisis cerebral, hiperexcitabilidad, hipotonía, hipertonia, hipo e hiperreflexia, hipo o hiperkinesia<sup>1-4</sup>.

#### Crecimiento longitudinal

El crecimiento lineal de estos niños se caracteriza por un período inicial de disminución de la velocidad de crecimiento del peso y la talla hasta los 3 meses de edad corregida lo que se ha denominado “preterm growth restrain”<sup>5</sup>; luego, un período de crecimiento compensatorio más prolongado que el

de los niños de bajo peso apropiados para la edad gestacional (AEG) y un mayor porcentaje de bajo peso, especialmente en el género masculino. La circunferencia craneana tiende a recuperar su valor en desviaciones estándar sólo hasta el tercer mes de edad corregida, y en la mayoría su valor es menor que en cohortes de niños nacidos a término AEG<sup>3,6</sup>.

#### Sensibilidad a insulina

La asociación de bajo peso de nacimiento y disminución de la sensibilidad a insulina y enfermedad cardiovascular ha requerido especial atención en las últimas décadas<sup>7,8</sup>. Las observaciones iniciales fueron realizadas en estudios retrospectivos de hombres en la 6ª década de la vida en el Reino Unido, demostrando que un menor peso de nacimiento confería un mayor riesgo de síndrome metabólico. Posteriormente, estas observaciones fueron confirmadas en adultos jóvenes y niños de diferentes orígenes étnicos; sin embargo, muchos de esos estudios iniciales solo definían bajo peso de nacimiento como un peso < 2,5 kg sin hacer referencia a la edad gestacional ni al género. Creo importante en este punto hacer mención a la definición de la sensibilidad a insulina (SI); ella es una expresión que caracteriza la respuesta de los tejidos sensibles a los efectos metabólicos de la insulina endógena o exógena. La SI constituye un espectro, al igual que la secreción insulínica, en el más amplio sentido, y existe un espectro “normal” así como respecto de la temperatura corporal, dentro del cual el metabolismo funciona óptimamente en varios tejidos.

En el consenso mundial sobre Resistencia Insulínica (RI), realizado en París el año 2009, próximo a ser publicado, acordamos que no existe un criterio universalmente aceptado y clínicamente útil que defina RI; tampoco contamos con un punto de corte bien diferenciado entre lo normal y lo anormal. Esto es especialmente válido en la niñez, donde no sólo existen diferentes ensayos, cada uno con valores completamente diferentes para la misma muestra, de acuerdo a su precisión, y la medición de péptidos similares a insulina, y también la edad, estado puberal y género, todos ellos factores determinantes en la variación de la SI. De hecho, en la última definición acordada por la Fundación Internacional de Diabetes (IDF) para Síndrome Metabólico en la niñez y adultez su valor no se considera en la definición<sup>9</sup>.

El efecto del bajo peso de nacimiento y las enfermedades futuras ha sido principalmente explorado en recién nacidos a término<sup>10</sup>. En los prematuros el efecto del peso de nacimiento, independiente de la edad de gestación, no está tan claramente definido<sup>11,12</sup>. En los escasos estudios disponibles en que se evaluó este parámetro, en los primeros meses de vida se observa que los PT PEG son más resistentes a la insulina que los PTAEG<sup>13,14</sup>. Sin embargo, en la infancia existen dos estudios, donde se hallaron discordancias, probablemente por el tipo de población con la que se comparó y la metodología empleada<sup>11,12</sup>.

La discordancias incluyen el efecto del nacer adecuado o no a la edad de gestación, como aproximación al crecimiento intrauterino, entre adultos jóvenes nacidos prematuros respecto de individuos de la misma edad, pero nacidos a término PEG<sup>15-17</sup>.

La hipótesis usual propuesta para explicar el desarrollo de estas patologías postnatales asociadas al bajo peso de nacimiento (como una aproximación, no perfecta, a la restricción de crecimiento prenatal) se denomina “fenotipo hambriento”, en referencia a un mecanismo de adaptación a la malnutrición uterina<sup>18,19</sup>. Esta hipótesis posteriormente se modificó y se denominó “orígenes del desarrollo” que incluye las contribuciones adicionales de los patrones de crecimiento de la infancia. De esta forma, la hipótesis actual se ha preferido denominar “plasticidad del desarrollo” que conlleva el desarrollo de endocrinopatías postnatales donde un marcador clave es la disminución en la SI<sup>20</sup>.

### Composición corporal

La composición corporal es un aspecto clave en la determinación de la SI. A mayor porcentaje de grasa la SI disminuye, especialmente cuando esta grasa se acumula a nivel visceral<sup>21</sup>.

Uno de los mecanismos propuestos para el generación o contribución a la disminución en la SI es el desarrollo de una composición corporal más adiposa en relación a la masa magra (aun sin obesidad). Este mecanismo fue demostrado en modelos animales<sup>22</sup> y posteriormente en humanos nacidos de término PEG<sup>23</sup>.

En prematuros existen pocos estudios de composición corporal, pero ya hace una década se reportó la composición

corporal de una cohorte de 125 RN PT < 1.750 g comparándola con la de RN de término. Se evidenció disminución de la masa magra desde la edad corregida de 40 semanas y aumento de masa grasa especialmente después de los 6 meses de vida, en ambos géneros<sup>24</sup>. En un estudio más reciente, Uthaya y cols. estudiaron la composición corporal en prematuros a la edad corregida de aproximadamente 38 semanas, medida por DEXA, y la distribución de grasa abdominal cuantificada por resonancia magnética nuclear. Los autores observaron que si bien a esta edad los prematuros eran mucho más livianos y cortos que los RN a término, existía una menor grasa abdominal total, la que en los prematuros era principalmente de ubicación intrabdominal<sup>25</sup>.

Considerando los aspectos patogénicos anteriormente enunciados de la disminución a la SI y las alteraciones de la composición corporal, factor éste que está adquiriendo cada vez más consistencia y peso como determinante de las patologías futuras, existe interés considerable en los patrones de crecimiento lineal y de peso de los prematuros como determinantes claves respecto del desarrollo de patología crónica del adulto.

La nutrición es un factor clave en relación al crecimiento y de esa forma podría ser un determinante importante en términos de riesgos. En estudios en animales (murinos) se ha observado que una dieta suplementada con aceite de pescado por 4 semanas (más aporte calórico total, pero en grasas esenciales polinsaturadas), produce menores incrementos de peso, de acumulación de grasa corporal y de contenido de triglicéridos hepáticos. El aceite de pescado inhibió la reducción postprandial habitual en la degradación de ácidos grasos y la síntesis de genes de triglicéridos, que normalmente ocurre en el estado postprandial. El efecto final se manifestó por disminución de la acumulación hepática de triglicéridos<sup>26</sup>. Este es un hallazgo muy interesante ya que no sólo modifica el peso, sino que la composición corporal.

La relación de la SI y la alimentación perinatal no está claramente establecida. Sin embargo, en un estudio de prematuros entre 4 y 6 años se observó que la disminución de la SI a esa edad se relacionaba inversamente con un mayor aporte de carbohidratos en el primer mes de vida y una mayor ganancia de peso en desviaciones estándar, desde su peso al nacer hasta el momento de la evaluación (4-10 años)<sup>27</sup>.

Dada la importancia del tipo de crecimiento postnatal en estos individuos se evaluó el efecto de suplementar la leche materna. Este protocolo fue realizado en Canadá, donde la lactancia materna es preservada en alto porcentaje en el período postnatal; se evaluó el impacto del uso de un fortificante multinutritivo (aumento del aporte de proteínas, Ca, Fe, Zn) de leche materna en prematuros (< 1.800 g) que recibían más del 80% de su alimento diario en esa forma, por 12 semanas después del alta. En el grupo intervenido se observó mayor largo, tendencia a mayor peso, y en aquellos nacidos con peso menor 1.250 g, mayor circunferencia craneana cuando eran comparados con los prematuros que no recibieron suplemento en su alimentación de leche materna. Los autores sugirieron que esta estrategia podría

## Documentos

ser efectiva para paliar el déficit de nutrientes y pobre crecimiento característicos de esta etapa en los prematuros de muy bajo peso<sup>28</sup>. Dado estos resultados positivos en un estudio de mayor duración (12 meses), realizado en EEUU, donde es poco frecuente la lactancia materna, se compararon prematuros de muy bajo peso alimentados con fórmula estándar con otro grupo similar pero alimentado con fórmulas de prematuros (mayor aporte proteico, Ca, P, ácidos grasos esenciales, calorías). Aquellos prematuros alimentados con fórmula de prematuros eran más livianos, y más cortos a los 2, 6 y 12 meses. Adicionalmente, este mismo grupo poseía menos masa grasa en su composición corporal<sup>29</sup>.

En Chile, a partir del año 2000 se estableció el programa de seguimiento de prematuros de muy bajo peso (< 1.500 g) en todas las unidades de neonatología pertenecientes al sistema de salud estatal ( $\cong$  80% de la población chilena). Este programa incluye un protocolo normativo específico de seguimiento y medidas uniformes de evaluación de los resultados para todas las unidades de neonatología del país. Este programa implica la evaluación mensual desde el alta hasta el primer año de edad corregida y luego cada 3 meses hasta el segundo año de vida y semestralmente hasta los 6 años. Así, también en Chile el servicio de salud provee de fórmulas lácteas gratuitas a los beneficiarios del sistema de salud pública. Recientemente, a partir de Noviembre del año 2003 las políticas de alimentación láctea de los prematuros fueron modificadas de tal forma que en aquellos prematuros con peso de nacimiento < 1.500 g o con edad gestacional menor a 32 semanas se aportara la fórmula de prematuro hasta los 6 meses de edad de gestación, y en aquellos lactantes nacidos con peso de nacimiento < 1.000 g y/o que requirieran oxígeno más de 28 días se entregaran estas fórmulas de prematuros hasta los 12 meses. Estas fórmulas de prematuros contienen un mayor aporte de calorías totales, proteínas y lípidos esenciales (ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (PUFA, DHA) minerales y micronutrientes (Ca, P y Zinc). Previamente, hasta Noviembre de 2003, el PNAC proveía a todos los prematuros independientemente de su peso de nacimiento y/o edad de gestación, de la fórmula de término hasta los 6 meses de edad corregida y luego leche de vaca fortificada (Fe, Zn, Cu y ácido ascórbico) hasta los 12 meses de edad cronológica y sólo fórmula de prematuros hasta las 40 semanas de edad corregida o hasta alcanzar un peso de 3,5 kg (lo que ocurriese primero). Aprovechando los datos de estas cohortes inmediatamente consecutivas, de nivel socioeconómico similar, se realizó un proyecto FONIS evaluando el impacto de este cambio alimentario en el crecimiento longitudinal, SI y composición corporal.

En esta conferencia se presentaron los datos de la evaluación de sujetos dados de alta entre Agosto del 2002 a Julio 2003 (n = 529) y aquellos dados de alta 1 año después, entre Agosto 2004 y Julio del 2005 (n = 560). Durante los 2 años la adherencia al seguimiento y a los controles fue <90%. Las 2 cohortes (basal e "intervenida") no diferían en peso de nacimiento, largo o circunferencia de cráneo, distribución por género y porcentaje de PEG. Al alta sólo

un 14% en ambas cohortes recibía leche materna en forma exclusiva (> 80% de su alimentación). Ambos grupos de sujetos no difirieron en mortalidad pero tuvieron menos días de hospitalización en el primer año de vida y menos días de ventilación mecánica.

Se revisaron también curvas de crecimiento longitudinal y se hizo el análisis preliminar en peso, talla y peso/talla en toda la cohorte y también en forma separada por adecuación para la edad de gestación. Además, en un subgrupo representativo de los sujetos de cada grupo, se evaluó el efecto del cambio de nutrición en el primer año de vida en su composición corporal medida por DEXA y la SI evaluada con glicemia e insulinemia preprandial. Estos datos están actualmente en el proceso de preparación de un manuscrito.

## Referencias

1. Strauss RS. 2000. Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort JAMA 283: 625-632.
2. Sommerfelt K, Markestad T, Ellertsen B. 1998. Neuropsychological performance in low birth weight preschoolers: a population-based, controlled study. Eur J Pediatr 157: 53-58.
3. Hack M, Fanaroff AA. 2000. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. Semin Neonatol 5: 89-106.
4. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Valevski AF, Harel S. 2006. Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. Pediatrics 118: 91-100.
5. Wit JM, Finken MJ, Rijken M, de Zegher F. 2006. Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy. Pediatrics 117: e793-795.
6. Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. 2006. Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. Pediatrics 118: e1452-1465.
7. Barker DJ, Osmond C. 1986. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet 1: 1077-1081.
8. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. 1991. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. BMJ 303: 1019-1022.
9. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. 2007. The metabolic syndrome in children and adolescents. Lancet 369: 2059-2061.
10. Soto N, Bazaes RA, Pena V, et al. 2003. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. J Clin Endocrinol Metab 88: 3645-3650.
11. Bazaes RA, Alegría A, Pittaluga E, Avila A, Iñiguez G, Mericq V. 2004. Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birth-weight children. J Clin Endocrinol Metab 89: 1267-1272.
12. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, et al. 2004. Premature birth

- and later insulin resistance. *N Engl J Med* 351: 2179-2186.
13. Gray IP, Cooper PA, Cory BJ, Toman M, Crowther NJ. 2002. The intrauterine environment is a strong determinant of glucose tolerance during the neonatal period, even in prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4252-4256.
  14. Leipala JA, Raivio KO, Sarnesto A, Panteleon A, Fellman V. 2002. Intrauterine growth restriction and postnatal steroid treatment effects on insulin sensitivity in preterm neonates. *J Pediatr* 141: 472-476.
  15. Willemsen RH, de Kort SW, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. 2008. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 452-458.
  16. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. 2007. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 356: 2053-2063
  17. Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, et al. 2006. Preterm birth and later insulin resistance: effects of birth weight and postnatal growth in a population based longitudinal study from birth into adult life. *Diabetologia* 49: 478-485.
  18. Hales CN, Barker DJ. 2001. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 60: 5-20.
  19. Barker DJ. 1995. Fetal origins of coronary heart disease. *British Medical Journal* 311: 171-174.
  20. Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, et al. 2004. Developmental plasticity and human health. *Nature* 430: 419-421.
  21. Bacha F, Saad R, Gungor N, Janosky J, Arslanian SA. 2003. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2534-2540.
  22. Crescenzo R, Samec S, Antic V, et al. 2003. A role for suppressed thermogenesis favoring catch-up fat in the pathophysiology of catch-up growth. *Diabetes* 52: 1090-1097.
  23. Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. 2006. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2153-2158.
  24. Cooke RJ, Rawlings DJ, McCormick K, et al. 1999. Body composition of preterm infants during infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 80: F188-191.
  25. Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Dore CJ, Bell J, Modi N. 2005. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res* 57: 211-215.
  26. Levy JR, Clore JN, Stevens W. 2004. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease hepatic triglycerides in Fischer 344 rats. *Hepatology* 39: 608-616.
  27. Regan FM, Cutfield WS, Jefferies C, Robinson E, Hofman PL. 2006. The impact of early nutrition in premature infants on later childhood insulin sensitivity and growth. *Pediatrics* 118: 1943-1949.
  28. O'Connor DL, Khan S, Weishuhn K, et al. 2008. Growth and nutrient intakes of human milk-fed preterm infants provided with extra energy and nutrients after hospital discharge. *Pediatrics* 121: 766-776.
  29. Koo WW, Hockman EM. 2006. Posthospital discharge feeding for preterm infants: effects of standard compared with enriched milk formula on growth, bone mass, and body composition. *Am J Clin Nutr* 84: 1357-1364.

## Documentos

# XX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes. Coquimbo, Noviembre 2009

### Premio al Mejor Trabajo Clínico

#### LA OBESIDAD CENTRAL Y EL SÍNDROME METABÓLICO SE ASOCIAN A HIPERCORTISOLISMO PORTAL Y NO SISTÉMICO SUSTENTADO POR LA ELEVACIÓN DE TETRAHIDRODERIVADOS URINARIOS

**R. Baudrand**<sup>1</sup>, C. Campino<sup>1</sup>, CA. Carvajal<sup>1</sup>, O. Olivieri<sup>2</sup>, G. Guidi<sup>2</sup>, G. Faccini<sup>2</sup>, F. Pasini<sup>2</sup>, J. Sateler<sup>3</sup>, J. Cornejo<sup>4</sup>, B. San Martín<sup>5</sup>, JM. Domínguez<sup>1</sup>, LM. Mosso<sup>1</sup>, G. Owen<sup>4</sup>, AM. Kalerig<sup>6</sup> y C. Fardella<sup>1</sup>.

Departamentos de Endocrinología<sup>1</sup>, Medicina Familiar<sup>3</sup>, Ciencias Fisiológicas<sup>4</sup> y Genética Molecular<sup>6</sup>, Pontificia Universidad Católica; Universidad de Verona<sup>2</sup>, Italia; Medicina Veterinaria<sup>5</sup>, Universidad de Chile.

**Introducción:** En la obesidad central y el síndrome metabólico (SM) existiría un hipercortisolismo esplácnico-portal derivado de la producción de glucocorticoides en el tejido adiposo visceral e hígado por la enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 $\beta$ -HSD1), que genera cortisol (F) a partir de cortisona (E) inactiva. El cortisol es metabolizado por las reductasas hepáticas a sus tetrahidrometabolitos (THs) inactivos, siendo THF proporcional al F portal. **Objetivos:** Cuantificar los THs urinarios y su correlación con F y E plasmáticos y urinarios, y determinar su asociación con parámetros antropométricos, bioquímicos y SM. **Pacientes y Métodos:** Se reclutaron 220 sujetos en un consultorio [edad: 52,5  $\pm$  9,6 años, 76% de sexo femenino, IMC: 29,3  $\pm$  4,4 Kg/m<sup>2</sup>; SM en 130/220 pacientes (59%) por criterios ATPIII]. Se evaluaron en plasma: F y E, creatinina, aldosterona, actividad de renina (ARP), glicemia y perfil lipídico; en orina de 24 hrs: F y E libres mediante HPLC-MS/MS y los metabolitos THE, THF,  $\alpha$ THF, Cortolona,  $\beta$ Cortolona, Cortol y  $\beta$ Cortol por GC/MS. **Resultados:** Se observó una correlación positiva entre peso, IMC, perímetro abdominal (PA) y relación cintura cadera (RCC) con THF,  $\alpha$ THF y THE (r entre 0,19 y 0,36; todas las correlaciones con p < 0,001), que se mantiene al analizar hombres y mujeres por separado. No hubo asociación entre peso, IMC, PA y RCC con F y E plasmático ni urinario. Los niveles de THF se correlacionaron directamente con THE (r = 0,84, p < 0,001),  $\alpha$ THF (r = 0,65, p < 0,001) y mayor número de variables de SM (r = 0,15, p = 0,03); inversamente con HDL (r = -0,18, p < 0,001) y no se correlacionaron con F y E plasmáticos. Los pacientes con SM presentaron mayores concentraciones de THF (p = 0,01),  $\alpha$ THF (p = 0,01), THE (p < 0,01), Cortol (p = 0,02) y Cortolona (p < 0,001), pero sin diferencias en los niveles de F y E plasmáticos ni urinarios. Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la obesidad y el SM se asocian a un síndrome de Cushing visceral y no sistémico. El aumento progresivo de la grasa visceral genera una mayor producción de cortisol por acción de la 11 $\beta$ -HSD1, causando un hipercortisolismo esplácnico y portal que sería clave en la patogenia de los trastornos metabólicos asociados. La metabolización hepática del cortisol explicaría el fenotipo similar de la obesidad con el síndrome de Cushing pero con F plasmático y urinario normal. Financiamiento: FONDECYT N° 1070876 a C.F. y Núcleo Milenio P04/030-F.

### Premio al Mejor Trabajo Libre en Diabetes

#### TRATAMIENTO CON METFORMINA EN ADOLESCENTES HIPERANDROGÉNICAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1: UN ESTUDIO RANDOMIZADO-DOBLE CIEGO

**Codner E**, Iñiguez P, López P, Eyzaguirre FC, Asenjo S, Torrealba I, Ávila A, Pérez-Bravo F, Cassorla F.

Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Escuela de Medicina, Universidad de Chile. Hospital San Borja-Arriarán, Santiago, Chile. Hospital Luis Calvo Mackenna. Universidad Concepción. Esc. de N.

**Objetivo:** Evaluar el efecto del tratamiento con metformina en pacientes hiperandrogénicas con diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Método Se reclutaron adolescentes con DM1 (N = 24) con hiperandrogenismo clínico (Ferriman-Gallwey  $\geq$  5) y/o bioquímico (testosterona > 0,6 ng/ml o índice de andrógenos libres (IAL) > 6), con control metabólico insuficiente y en tratamiento con dosis altas de insulina ( $\geq$  0,7 UI/kg/día). Se evaluaron ciclos menstruales y ovulación los tres meses antes del inicio del tratamiento. Se realizó una asignación a metformina (850 mg cada 12 hr) o placebo randomizada en forma doble ciego y asignada por programa computacional. Se trataron las niñas por nueve meses, periodo en que se evaluaron los ciclos menstruales y ovulación durante el tratamiento. Al inicio y final del protocolo se midieron esteroides y gonadotropinas. La ovulación se determinó con progesterona medida en papel filtro los días 18-23-28 de cada ciclo menstrual. Se realizó una un análisis por intención de tratamiento. Estadística: Prueba T test pareado o Wilcoxon para variables paramétricas o no paramétricas, respectivamente.

	Basal		Delta Final-Inicial	
	Metformina	Placebo	Metformina	Placebo
N	13	11	13	11
Puntaje Ferriman-Gallwey (mediana [rango])	5 (4-24)	11 (8-15)*	0,1 $\pm$ 0,8	0,6 $\pm$ 0,7
Tasa ovulatoria (N/100 días)	1,0 $\pm$ 1,4	0,7 $\pm$ 1,4	0,1 $\pm$ 1,0	0,4 $\pm$ 1,0
17OH Progesterona (ng/ml)	1,5 $\pm$ 0,8	1,3 $\pm$ 0,6	-0,5 $\pm$ 0,7+	-0,2 $\pm$ 0,7
Testosterona (ng/dl)	59,7 $\pm$ 22,2	49,9 $\pm$ 21,2	-13,0 $\pm$ 16,4+*	2,8 $\pm$ 19,6
Índice de andrógenos libres	11,0 $\pm$ 10,9	8,8 $\pm$ 9,3	-7,3 $\pm$ 10,1+	-3,3 $\pm$ 10,2
DHEAS (ng/ml)	1.867 $\pm$ 1.019	1.440 $\pm$ 473	-138 $\pm$ 485	228 $\pm$ 504
Androstenediona (ng/ml)	2,1 $\pm$ 0,7	1,8 $\pm$ 0,7	-0,4 $\pm$ 0,5+	-0,1 $\pm$ 0,8

\*p < 0,05 Metformina vs placebo. +p < 0,05 Final versus inicial.

**Resultados:** Las niñas tratadas con metformina y placebo mostraron similares niveles de hirsutismo, tasa de ovulación, HbA1c y dosis de insulina. Las niñas tratadas con metformina mostraron una mayor disminución en los niveles de testosterona, IAL, androstenediona, 17OH Progesterona y estradiol. **Conclusiones:** El tratamiento con metformina en adolescentes hiperandrogénicas con DM1 produce una disminución significativa en los niveles de andrógeno comparado con el tratamiento con placebo, pero no produce ningún efecto significativo en los parámetros clínicos tales como en el hirsutismo, tasa de ovulación o control metabólico (Fondecyt 1050452).

## Premio al Mejor Trabajo Básico

### EXPRESIÓN GÉNICA Y PROTEICA DE LA SUB UNIDAD ÁCIDO LABIL (ALS) EN PLACENTAS DE TÉRMINO DE RECIÉN NACIDOS (RN) PEQUEÑOS (PEG), ADECUADOS (AEG) Y GRANDES (GEG) PARA SU EDAD GESTACIONAL

Iñiguez G<sup>1</sup>, Argandoña F<sup>1</sup>, Medina P<sup>1</sup>, Martínez J<sup>1</sup>, González CA<sup>1</sup>, Kakarieka E<sup>2</sup>, Márquez L<sup>2</sup>, San Martín S<sup>3</sup>, Cassorla F<sup>1</sup>, Johnson MC<sup>1</sup>.

IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile<sup>1</sup>. Hospital Clínico San Borja Arriarán<sup>2</sup>. Universidad de Valparaíso<sup>3</sup>.

**Introducción:** IGF-I aumenta su vida media en circulación al formar un complejo ternario con IGFBP-3 y ALS. La placenta humana expresa el mRNA y la proteína para IGF-I e IGFBP-3, sin embargo no se ha descrito que lo haga para ALS. Se han descrito recientemente pacientes con mutaciones en el gen para ALS, las que se han asociado a una mayor susceptibilidad para desarrollar resistencia a insulina y alteraciones en el crecimiento post natal. **Objetivo:** Estudiar si la placenta humana es capaz de expresar el mRNA y la proteína para ALS e investigar posibles diferencias en placentas de RN PEG, AEG y GEG. **Métodos:** Se seleccionaron 61 placentas provenientes de gestaciones de término (37 a 41 semanas), de RN PEG (n = 24), AEG (n = 22) y GEG (n = 15). Se evaluó la expresión génica por RT-PCR normalizado con la expresión de rRNA18S y los contenidos proteicos por un inmunoensayo específico tanto en la placa coriónica (PC) como basal (PB) de las placentas. Estudio estadístico: ANOVA y correlación de Spearman. **Resultados:** Se muestran en la tabla como promedio ± EEM.

	PEG (24)	AEG (22)	GEG (15)
Peso Nacimiento (SDS)	-2,18 ± 0,13*	0,17 ± 0,22	2,54 ± 0,33***
ALS/ rRNA 18S	PC 0,88 ± 0,11*	0,69 ± 0,08	0,45 ± 0,04
	PB 1,00 ± 0,12*	0,71 ± 0,08	0,53 ± 0,07
ALS ng/g placenta	PC 41,5 ± 8,5*	26,6 ± 4,2	26,3 ± 5,8
	PB 31,7 ± 4,4**	23,4 ± 3,1	18,8 ± 2,3

p < 0,05; \* PEG vs AEG y GEG; \*\* PEG vs GEG; \*\*\* GEG vs AEG

La expresión génica y proteica de ALS fue confirmada por secuenciación y por inmunohistoquímica respectivamente. Se encontró una relación inversa entre el peso de nacimiento y la expresión del mRNA y la concentración proteica de ALS en la PC de las placentas (r = -0,324, p < 0,05 y r = -0,237, p < 0,05, respectivamente). **Conclusión:** Se describe por primera vez que el mRNA y la proteína de ALS se expresan en placentas humanas. Encontrándose una mayor expresión génica y contenido proteico de ALS en las placentas de niños PEG, lo que estaría sugiriendo un posible rol para esta proteína, en el crecimiento fetal en humanos. Protocolo aprobado por Comité de Ética Institucional. Financiamiento: FONDECYT 1061082.

### DIFERENCIAS EN LAS CONCENTRACIONES DE LAS HORMONAS DEL EJE SOMATROFICO EN SANGRE DE CORDÓN DE RECIÉN NACIDOS PEQUEÑOS (PEG) ADECUADOS (AEG) Y GRANDES (GEG) PARA LA EDAD GESTACIONAL

Iñiguez G<sup>1</sup>, Argandoña F<sup>1</sup>, Rivera J<sup>1</sup>, González CA, Kakarieka E<sup>2</sup>, Márquez L<sup>2</sup>, Johnson C<sup>1</sup>, Cassorla F<sup>1</sup>.

IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile<sup>1</sup>. Hospital Clínico San Borja Arriarán<sup>1</sup>.

**Introducción:** El crecimiento fetal es el producto de la disponibilidad adecuada de oxígeno y nutrientes, combinado con el efecto de los factores de crecimiento. El sistema IGFs es un importante factor endocrino que participa en el crecimiento fetal. **Objetivo:** Estudiar las concentraciones de GH placentaria (pGH), IGF-I/II, IGFBP-1/2/3, ghrelina y ALS en sangre de cordón (SC) de recién nacidos (RN) de término (37-41 semanas de gestación) PEG, AEG y GEG. **Métodos:** Se estudiaron la sangre de cordón de 80 PEG (Peso nacimiento (PN) = -1,97 ± 0,08 SDS), 66 AEG (PN = 0,36 ± 0,10 SDS) y 63 GEG (PN = 2,69 ± 0,12 SDS). Se utilizaron inmunoensayos específicos. **Resultados:** Se muestran en la tabla como promedio ± EEM, y las diferencias estadísticas se determinaron por ANOVA.

	PEG (n = 80)	AEG (n = 66)	GEG (n = 63)
IGF-I (ng/ml)	68,0 ± 3,1 (#,§)	78,2 ± 2,9	109,4 ± 4,3 (&)
IGF-II (ng/ml)	577,9 ± 18,9 (#)	655,1 ± 22,1	624,4 ± 34,4
IGFBP-1 (ng/ml)	165,5 ± 21,5 (#,§)	100,5 ± 20,3	62,4 ± 16,0
IGFBP-2 (mg/L)	2,8 ± 0,1 (#,§)	2,3 ± 0,1	1,9 ± 0,2
IGFBP-3 (mg/L)	0,98 ± 0,08 (#)	1,10 ± 0,07	1,40 ± 0,08
ALS (nmol/L)	42,4 ± 3,8 (§)	46,7 ± 2,7	58,8 ± (§)
Ghrelina (pg/ml)	531,9 ± 30,3 (#,§)	607,9 ± 29,2	456,4 ± 31,8 (&)
pGH (pg/ml)	996 ± 190	636 ± 157	722 ± 156

p < 0,05, # PEG vs AEG, § PEG vs GEG, & GEG vs AEG

Se encontró una correlación directa entre PN y las concentraciones de IGF-I (r = 0.530), IGFBP-3 (r = 0.431) y ALS (r = 0.380). Además se encontraron correlaciones inversas entre PN y las concentraciones de IGFBP-1 (r = - 0.521) e IGFBP-2 (r = - 0.426). Conclusión: Las bajas concentraciones de IGF-I, IGFBP-3 y ALS y las altas concentraciones de pGH, IGFBP-1 e IGFBP-2 en SC encontradas en los RN PEG sugieren que estos factores de crecimiento pueden tener un rol en el desarrollo de la restricción del crecimiento intrauterino. Por otro lado, las altas concentraciones en SC de IGF-I, IGFBP-3 y ALS y las bajas IGFBP-1 e IGFBP-2 observadas en los RN GEG sugieren que podrían estar facilitando el desarrollo de macrosomía fetal. Financiamiento: FONDECYT 1061082.

## Documentos

### FUNCIÓN OVÁRICA EN ADOLESCENTES SANAS CON MORFOLOGÍA DE OVARIO POLIQUÍSTICO: EVALUACIÓN A LARGO PLAZO

Eyzaguirre FC<sup>1</sup>, Merino P<sup>1</sup>, Iñiguez G<sup>1</sup>, López P<sup>2</sup>, Villarroel C<sup>1</sup>, Pérez-Bravo F<sup>3</sup>, Ávila A<sup>1</sup>, Cassorla F<sup>1</sup>, Codner E<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Materno-Infantil, Escuela de Medicina; <sup>2</sup>Hospital San Borja Arriarán; <sup>3</sup>Departamento de Nutrición. Universidad de Chile.

**Introducción:** La morfología de ovario poliquístico (PCOM) es uno de los criterios diagnósticos del Síndrome de Ovario Poliquístico (PCOS) en la mujer adulta. No está claro el significado de este hallazgo en adolescentes. **Objetivo:** Evaluar prospectivamente la frecuencia de PCOM y su asociación con función ovárica, ovulación y composición corporal en adolescentes sanas entre los 2 y 5 años postmenarquia (PM). **Métodos:** Estudio prospectivo de 20 adolescentes sanas ( $13,8 \pm 0,8$  años) a los 2, 3, 4 y 5 años PM. Evaluación anual: perfil hormonal (basal y post leuprolide), ultrasonido pelviano y evaluación de composición corporal (DEXA). Evaluación ovulación con medición de progesterona salival por 6 meses entre 2-2,9 y 3-4 años PM (181 ciclos). Se estableció un punto de corte de progesterona salival mayor de 0.06 ng/ml como sugerente de ovulación (estudio en 20 mujeres jóvenes ovulatorias. sensibilidad: 90 y especificidad: 100%). Definición de PCOM según criterios de Rotterdam. Análisis estadístico: GEE, Kappa, X<sup>2</sup> y Mann-Whitney. **Resultados:** PCOM se observó en 40, 40, 33,3 y 0% de las adolescentes normales a los 2, 3, 4 y 5 años PM, respectivamente. Concordancia en el diagnóstico de PCOM fue de 52,6% entre los 2 y 4 años PM ( $p = 0,6$ ). PCOM no tuvo un efecto significativo sobre la frecuencia de ciclos ovulatorios ni duración del ciclo menstrual (Tabla). A los 2 años PM el grupo PCOM (+) mostró niveles más bajos de FSH ( $p = 0,04$ ), y más altos de DHEAS ( $p = 0,01$ ) y estradiol estimulados ( $p = 0,01$ ) a diferencia del grupo PCOM (-). Al control de los 3 y 4 años PM el perfil hormonal, los niveles de andrógenos y la composición corporal fue similar en ambos grupos.

		PCOM (+)	PCOM (-)	p
Duración ciclos (días)	2-3 años PM	32,1 ± 4,0	33,4 ± 6,1	ns
	3-4 años PM	32,1 ± 1,8	32,2 ± 6,1	ns
Tasa ovulación (n/100 días)	2-3 años PM	1,1 ± 0,9	1,2 ± 0,6	ns
	3-4 años PM	1,2 ± 1,1	1,6 ± 1,1	ns

**Conclusiones:** La presencia de PCOM es un hallazgo frecuente en adolescentes sanas no hiperandrogénicas y no persiste en el tiempo. PCOM no afecta ovulación, perfil hormonal ni composición corporal. Estos datos sugieren que PCOM en adolescentes sanas es un hallazgo fisiológico y no debe ser incluida como criterio diagnóstico de PCOS a esta edad. (FONDECYT 1050452).

### POLIMORFISMO RS9939609 DEL GEN FTO (Fat Mass and Obesity Associated Gene) AFECTA EN FORMA PRECOZ LOS INDICADORES ASOCIADOS A RESISTENCIA INSULÍNICA, SELECTIVAMENTE EN POBLACIÓN DE SEXO FEMENINO

Riffo T, Ulloa N, Aguayo C, Sáez K, Bustos P, Muñoz I, Salomón C, Asenjo S.

Facultades de Farmacia, Medicina y Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción.

La obesidad común es una enfermedad crónica de alta prevalencia en población infantil. Ciertos polimorfismos genéticos condicionarían su aparición. El polimorfismo rs9939609 del gen FTO se ha asociado a obesidad común y DM2. **Objetivo:** Evaluar la relación del polimorfismo rs9939609 del gen FTO, con obesidad e indicadores metabólicos asociados a resistencia a la insulina en población escolar. Diseño experimental: Estudio descriptivo en la población de 6-11 años de escuelas municipales de Hualpén. **Materiales y Métodos:** Se seleccionó una muestra de escolares ( $n = 366$ ; 184 niñas y 182 niños, 126 normopeso y 240 obesos), se midieron y pesaron, se calculó el índice de masa corporal (IMC) y su estado nutricional se clasificó según el criterio percentilar de IMC del CDC. Se determinó C-HDL, triglicéridos (TG), glicemia, insulina, adiponectina y se calculó la razón TG/C-HDL y el HOMA-IR. El polimorfismo rs9939609 se determinó mediante RT-PCR acoplado al sistema de High Resolution Melting (HRM). **Resultados:** Se determinó que la frecuencia de la mutación rs9939609 en escolares con peso normal es: 27% heterocigoto y 15% homocigoto, y en obesos: 29% heterocigoto y 25% homocigoto ( $p < 0,05$ ). La condición de obesidad en ausencia de la mutación se asoció a valores de C-HDL y adiponectina significativamente inferiores en comparación a normopesos (22,4% y 27,5% respectivamente), y a valores de TG, HOMA-IR y razón TG/C-HDL significativamente superiores (50,2%, 74,5% y 87,5% respectivamente), diferencias que se acentúan en obesos portadores homocigotos de la mutación. Se observó que el impacto negativo de la mutación estuvo selectivamente asociado al sexo femenino, de esta forma, las niñas obesas portadoras rs9939609 presentaron un valor de HOMA-IR 71 % superior al de niñas obesas sin la mutación ( $p < 0,001$ ), en tanto que dicho indicador no fue distinto entre niños obesos portadores y no portadores de tal mutación. **Conclusión:** Nuestros resultados demuestran que el SNP rs9939609 del gen FTO, en su forma homocigota, es más prevalente en escolares obesos que en aquellos de peso normal. En edades tempranas, este polimorfismo magnifica el deterioro de indicadores metabólicos de resistencia a insulina asociados a obesidad, selectivamente en población de sexo femenino. Su detección temprana en niñas con sobrepeso y/o factores de riesgo de obesidad pudiera servir para predecir mayor susceptibilidad de padecer precozmente de alteraciones metabólicas asociadas a resistencia a insulina.

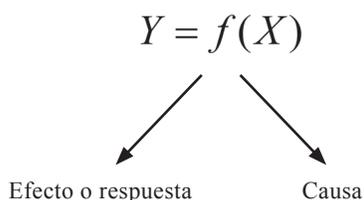
## Modelación estadística: La regresión lineal simple

Gabriel Cavada Ch.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>División de Bioestadística, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

### Statistical modeling: Simple linear regression

Cuando se observa un efecto, es inherente al pensamiento científico, buscar la o las causas que lo produjeron; esto es debido al estilo de pensamiento que poseemos de que “un conjunto de causas genera un efecto”. Al simplificar esta estructura cognoscitiva podemos pensar que una respuesta es generada por una causa; lo que podemos representar, cuando causa y efecto son medibles numéricamente, por una relación funcional:



Particularmente, nos interesa modelar la respuesta cuando la relación funcional entre la respuesta y la causa es lineal, es decir, de la forma:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 \cdot X$$

Obviamente, antes de ajustar un modelo como el propuesto es necesario saber si la variable respuesta se asocia linealmente con la variable independiente, cuando ambas se miden en n unidades de análisis, esto es, cuando se tiene una muestra de la forma:

Observación	X	Y
1	x1	y1
2	x2	y2
3	x3	y3
4	x4	y4
...	...	...
...	...	...
...	...	...
n	xn	yn

Para ello, definimos el Coeficiente de Correlación de Pearson entre X e Y como:

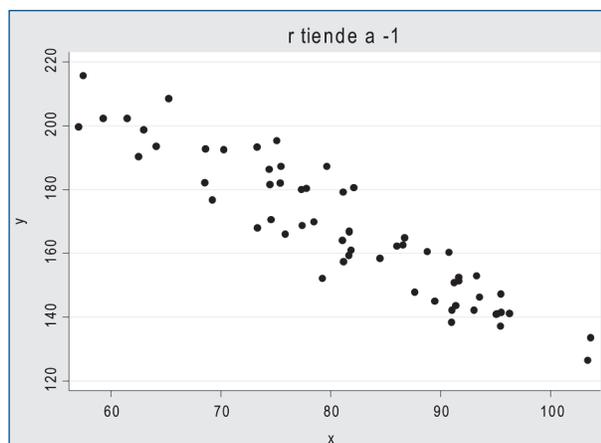
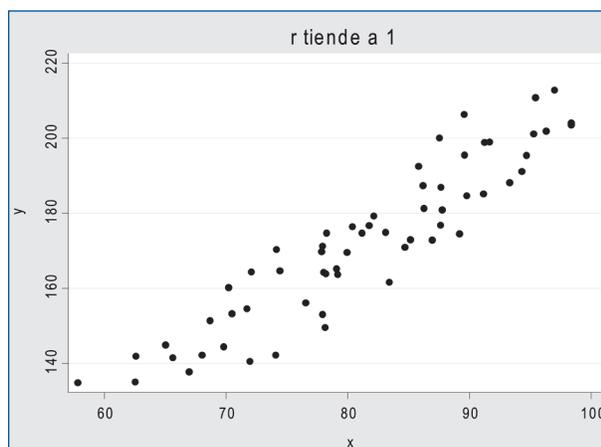
$$r_{xy} = \frac{n \sum XY - \sum X \sum Y}{\sqrt{n \sum X^2 - (\sum X)^2} \sqrt{n \sum Y^2 - (\sum Y)^2}}$$

que mide el grado de asociación lineal entre X e Y, pudiendo demostrarse que:

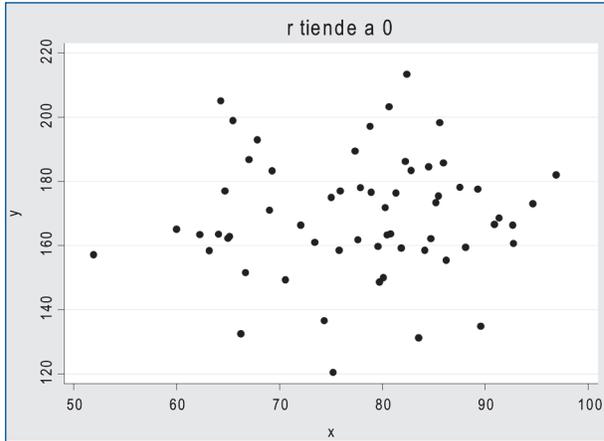
$$-1 \leq r_{xy} \leq 1$$

y que si:

- $r_{xy}$  tiende a 1 la asociación es directa
- $r_{xy}$  tiende a -1 la asociación es inversa
- $r_{xy}$  tiende a 0 no existe asociación lineal



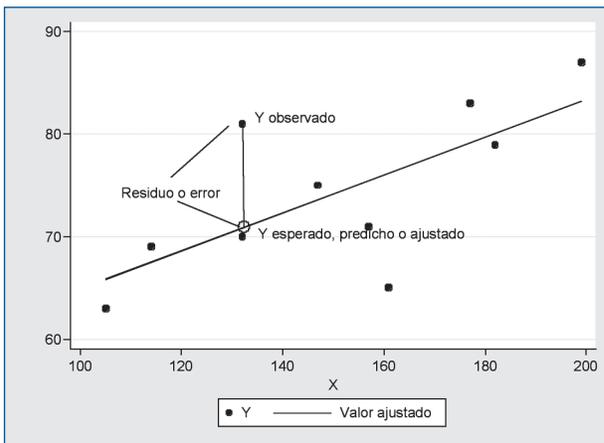
## Rincón de la Bioestadística



### Estimación de la recta de regresión

**I. El método de los mínimos cuadrados:** Se basa en la minimización de la suma de los errores (distancia entre el valor observado de Y y el respectivo valor estimado), es decir suponemos que:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_i + \varepsilon_i$$



Se trata de minimizar la función:

$$Q(\beta_0, \beta_1) = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i = \sum_{i=1}^n (Y_i - \beta_0 - \beta_1 \cdot X_i)^2$$

Los valores que minimizan la función Q, se obtienen resolviendo el sistema de ecuaciones:

$$\frac{\delta Q}{\delta \beta_0} = 0$$

$$\frac{\delta Q}{\delta \beta_1} = 0$$

$$\begin{cases} n\beta_0 + \beta_1 \sum X_i = \sum Y_i \\ \beta_0 \sum X_i + \beta_1 \sum X_i^2 = \sum X_i Y_i \end{cases}$$

Estas ecuaciones reciben el nombre de ecuaciones normales, cuyas soluciones son:

$$\hat{\beta}_1 = \frac{n \sum XY - \sum X \sum Y}{n \sum X^2 - (\sum X)^2}$$

$$\hat{\beta}_0 = \bar{Y} - \hat{\beta}_1 \cdot \bar{X}$$

Que corresponden a los estimadores mínimo cuadráticos. Es fácil probar que:

$$\hat{\beta}_1 = \frac{S_y}{S_x} r_{xy}$$

**II. Estimación por máxima verosimilitud:** Se basa en suponer que la respuesta Y condicionada a un valor de X sigue una distribución normal, cuya esperanza está sobre la recta de regresión y cuya varianza,  $\sigma^2$ , es constante (homocedasticidad), en símbolos:

$$Y_i \sim N(\beta_0 + \beta_1 \cdot X_i, \sigma^2)$$

El supuesto anterior es equivalente a decir que los errores o residuos de la estimación siguen una distribución normal, cuya esperanza es 0 y su varianza es  $\sigma^2$ , es decir:

$$\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$$

Los estimadores para el intercepto y la pendiente de la recta, bajo estos supuestos, son idénticos a los estimadores conseguidos por el método de los mínimos cuadrados; la ventaja del supuesto distribucional es que podemos plantear inferencias y test de hipótesis sobre los parámetros estimados.

Una vez ajustado el modelo, la tabla de datos se extiende así:

Observación	X	Y Valor observado de Y	$\hat{Y} = a + b \cdot X$ Valor estimado de Y	$\varepsilon = Y - \hat{Y}$ Residuo o Error
1	$x_1$	$y_1$	$\hat{Y}_1$	$\varepsilon_1$
2	$x_2$	$y_2$	$\hat{Y}_2$	$\varepsilon_2$
3	$x_3$	$y_3$	$\hat{Y}_3$	$\varepsilon_3$
4	$x_4$	$y_4$	$\hat{Y}_4$	$\varepsilon_4$
...	...	...	...	...
...	...	...	...	...
...	...	...	...	...
n	$x_n$	$y_n$	$\hat{Y}_n$	$\varepsilon_n$

## Rincón de la Bioestadística

Una vez ajustado un modelo de regresión, es necesario conocer la calidad del mismo, para ello la variabilidad total de Y, que no depende del modelo ajustado, puede descomponerse en las llamadas “SUMAS DE CUADRADO” (SC), correspondientes a la varianza total, residual y debida al modelo o regresión:

$$\sum(Y-\bar{Y})^2 = \sum(Y-\hat{Y})^2 + \sum(\hat{Y}-\bar{Y})^2$$

$$SCTotal = SCResidual + SCRegresión$$

Los componentes de esta descomposición también reciben el nombre de Varianza total, no explicada y explicada, de modo que:

$$\text{Varianza Total} = \text{Varianza no explicada} + \text{Varianza explicada}$$

La varianza total es una cantidad fija, pues es sólo la varianza de la respuesta, no siendo así en la no explicada y explicada, pues dependen del modelo ajustado. Si el modelo ajustado fuera perfecto la varianza no explicada sería 0 y por consiguiente la varianza explicada sería igual a la varianza total. Este hecho nos lleva a definir como medida de la calidad del modelo el coeficiente de determinación como:

$$R^2 = \frac{\sum(\hat{Y}-\bar{Y})^2}{\sum(Y-\bar{Y})^2} = \frac{\text{Varianza explicada}}{\text{Varianza no explicada}}$$

que en el caso de la regresión lineal simple coincide con  $r^2_{xy}$ .

La descomposición de la variabilidad es posible resumirla en la conocida Tabla de Análisis de la Varianza (Tabla ANOVA)

Fuente de Variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F
Regresión	1	$\sum(\hat{Y}-\bar{Y})^2$	$CMreg = \frac{\sum(\hat{Y}-\bar{Y})^2}{1}$	$F = \frac{CMreg}{CMres}$
Residuo	n-2	$\sum(Y-\hat{Y})^2$	$CMres = \frac{\sum(Y-\hat{Y})^2}{n-2}$	
Total	n-1	$\sum(Y-\bar{Y})^2$		

Asociada a la descomposición de la variabilidad y por ende a la calidad del modelo, se tiene la siguiente dócima:

$$H_0 : \mathcal{R}^2 = 0$$

$$H_1 : \mathcal{R}^2 > 0$$

Cuya estadística de prueba es:

$$F = \frac{CMreg}{CMres} \sim F(1, n-2) \text{ (distribución F-Snedecor)}$$

La estimación de la varianza del error es:

$$S^2 = CMres = \frac{\sum(Y-\hat{Y})^2}{n-2}$$

La interpretación de la pendiente de la recta de regresión

Si el modelo que se estima es de la forma:

$$y = \alpha + \beta \cdot X$$

Considerando:

a)  $y(X+1) = \alpha + \beta(X+1) = \alpha + \beta X + \beta$

b)  $y(X) = \alpha + \beta \cdot X$

Restando a) y b)

Se obtiene:

$$y(X+1) - y(X) = \beta$$

Es decir la pendiente de la recta, es el cambio de “Y” por unidad de “X”.

Ejemplo: Para los siguientes pares de tallas en centímetros y pesos en kilos, ¿Cómo y cuánto explica la talla al peso? (Ver tabla)

id	talla	peso												
1	147	75	11	128	70	21	190	91	31	139	75	41	201	97
2	157	71	12	211	96	22	166	86	32	112	72	42	162	69
3	177	83	13	175	72	23	139	76	33	147	81	43	208	86
4	132	81	14	142	86	24	122	75	34	186	88	44	164	77
5	182	79	15	143	82	25	192	81	35	188	93	45	161	79
6	105	63	16	199	98	26	173	73	36	176	72	46	209	86
7	161	65	17	133	70	27	166	85	37	209	98	47	193	87
8	132	70	18	149	68	28	151	73	38	145	76	48	192	76
9	114	69	19	190	89	29	193	84	39	156	82	49	173	88
10	199	87	20	190	84	30	115	60	40	206	75	50	204	85

## Rincón de la Bioestadística

Para estos datos, el coeficiente de correlación es  $r = 0,7112$  y la salida de STATA versión 10.1 para la estimación del modelo es:

Tabla ANOVA (Source: fuente de variación; SS: Suma de cuadrados; df: grados de libertad; MS: cuadrado medio; F: valor de la estadística F; Prob>F: p-value asociado a la d<sup>o</sup>cima de existencia del modelo; R-squared: coeficiente de determinación y Root MSE: estimación de la desviación estándar residual).

Source	SS	df	MS	Number of obs = 50
-----	-----	-----	-----	F (1, 48) = 49.13
Model	2104.73925	1	2104.73925	Prob > F = 0,0000
Re-sidual	2056.14075	48	42.8362656	R-squared = 0,5058
-----	-----	-----	-----	Adj R-squared = 0,4955
Total	4160.88	49	84.9159184	Root MSE = 6,5449

En negritas se muestra el p-value asociado a la d<sup>o</sup>cima de existencia del modelo, es decir el coeficiente de determinación es significativamente mayor que 0.

Estimación de la pendiente e intercepto del modelo (Coef.: pendiente y cons es el intercepto, luego los errores estándar, la estadística t-student asociada a la d<sup>o</sup>cima cuya hipótesis nula es pendiente igual a cero e intercepto igual a cero, los respectivos p-values y sus intervalos de confianza).

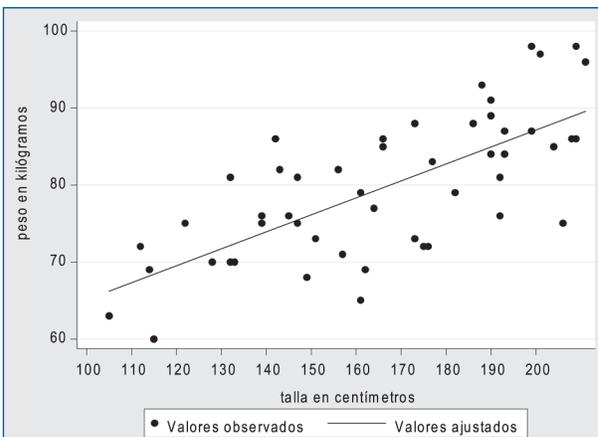
Peso	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]
talla	,2206623	,03148	7,01	0,000	,1573675 ,2839572
cons	43,0324	5,309501	8,10	0,000	32,35693 53,70787

Estos valores señalan que la pendiente de la recta se estimó en 0,22, es decir que por cada centímetro de talla se espera un incremento en el peso de 0,22 kilogramos. Los p-values en negritas señalan que tanto la pendiente como el intercepto son significativamente distintos de 0.

La recta de regresión estimada es:

$$\text{peso} = 43,03 + 0,22 \cdot \text{talla}$$

El siguiente gráfico describe la situación:

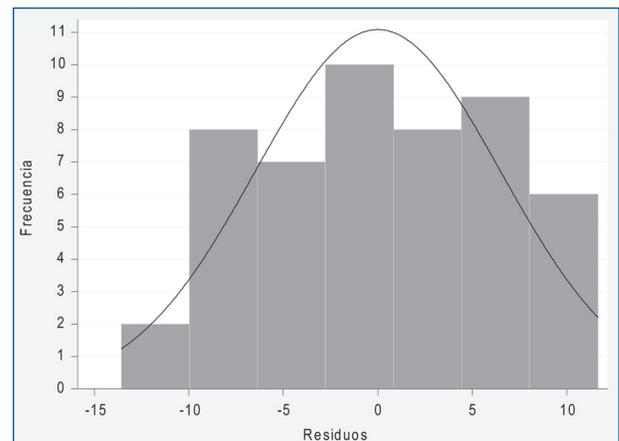


## Diagnóstico en regresión lineal simple

Cuando se ajusta un modelo de regresión lineal simple, inicialmente sólo son creíbles las estimaciones de los parámetros, no así las inferencias hechas sobre ellos (test de hipótesis e intervalos de confianza). Para tener algún grado de certeza sobre la calidad de las inferencias, es necesario revisar el cumplimiento de los supuestos del modelo:

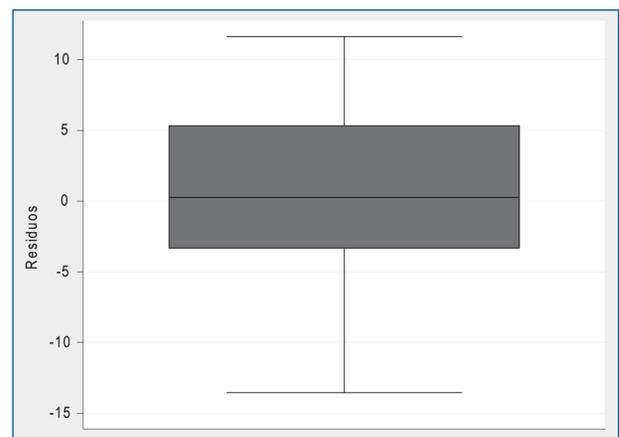
**a) La normalidad de los residuos o errores:** Luego de estimar el modelo se calculan los errores o residuos, que en este ejemplo llamaremos "resid".

Un histograma de estos residuos se muestra en la siguiente figura:



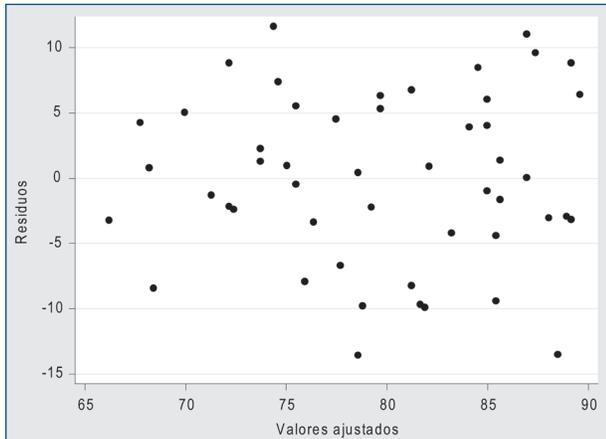
El histograma no deja claro que los residuos sean normales, sin embargo el test de Shapiro Wilk indica que no hay evidencia para decir que los residuos no son normales ( $p = 0,3315$ ).

Sin embargo, la regresión lineal simple es "robusta" (esto es que se puede relajar el supuesto de normalidad de los errores) si es que estos tienen una distribución razonablemente simétrica, es decir si al rechazar la hipótesis nula en el test de Shapiro Wilk, aún se obtiene una distribución simétrica de los residuos, es decir una gráfica de cajas similar al siguiente:



## Rincón de la Bioestadística

**b) La homocedasticidad de los residuos o errores:** Para probar este supuesto se comienza observando el gráfico entre los residuos y los valores predichos, en dicho gráfico no debería observarse ningún patrón de comportamiento:



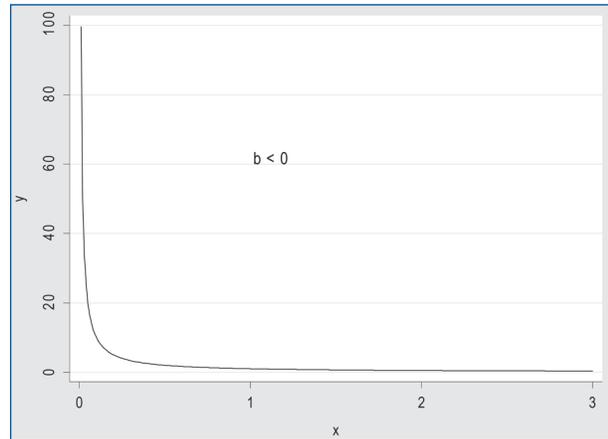
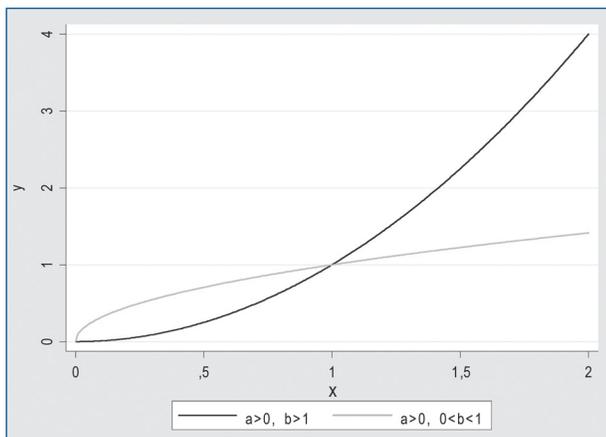
También podemos usar el test de herocedasticidad de Breusch-Pagan o Cook-Weisberg, cuya hipótesis nula es que la varianza de los residuos es constante, que en este caso entrega un p-value = 0,3269.

Ahora, podemos confiar en las inferencias del modelo.

### Modelos linealizables

En muchas oportunidades una respuesta “Y” no depende linealmente de la causa “X”, sin embargo, la relación funcional, mediante una sencilla transformación matemática la convierte en una relación lineal a la cuál le podemos aplicar la metodología de la regresión lineal simple. En aplicaciones a la medicina aparecen los siguientes modelos:

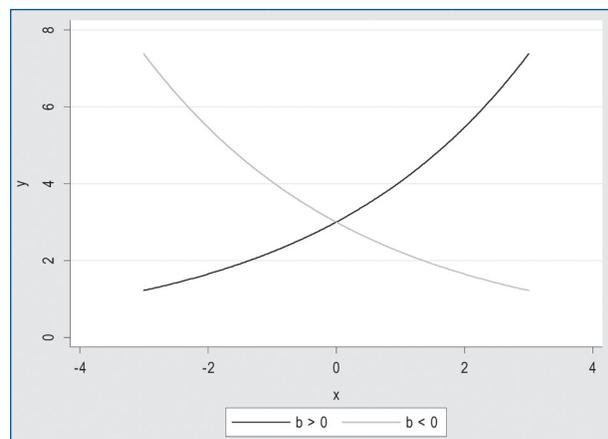
1.  $Y = \alpha \cdot X^b$ , modelo de potencias, cuya forma se muestra a continuación:



Tomando logaritmo al modelo:

1)  $\ln(Y) = \ln(\alpha) + b \cdot \ln(X)$ , los parámetros involucrados se estiman aplicando regresión lineal sobre el logaritmo de la respuesta y sobre el logaritmo de la causa.

2)  $Y = \alpha \cdot e^{b \cdot X}$ , modelo exponencial, cuya forma se muestra a continuación:



Tomando logaritmo al modelo:

$\ln(Y) = \ln(\alpha) + b \cdot X$ , los parámetros involucrados se estiman aplicando regresión lineal sobre el logaritmo de la respuesta y sobre la causa.

Como se observa, la flexibilidad del modelo lineal simple es muy amplia, lo que lo convierte en un modelo muy recurrido y noble.

## Educación de pacientes



Sociedad Chilena  
de Endocrinología  
y Diabetes



THE HORMONE  
FOUNDATION

### Referencia

"Diabetes Tipo 1" (Diciembre 2006) de la Hormone Foundation ([www.hormone.org](http://www.hormone.org)), la filial de enseñanza pública de la Endocrine Society de Estados Unidos.

# Diabetes Tipo 1

## ¿Qué es la diabetes?

La Diabetes es una enfermedad caracterizada por exceso de glucosa (azúcar) en la sangre. Esto ocurre como consecuencia que el páncreas (una glándula situada en la parte posterior del abdomen) produce menos insulina que la necesaria para mantener normal el nivel de glucosa.

## ¿Cómo la insulina controla el nivel de glucosa sanguíneo?

La insulina logra que las células del organismo incorporen dentro de ellas a la glucosa y la quemem como fuente de energía para llevar a cabo las funciones del organismo.

Cuando la insulina es insuficiente se acumula glucosa en la sangre, creando una condición que pone a la persona en riesgo de serios problemas de salud, entre los que están: a) daño en órganos vitales como corazón, riñón y nervios; b) dificultad para sanar las heridas; c) alteraciones de la visión y d) en hombres, impotencia.

Por lo anterior es muy importante mantener el nivel sanguíneo lo más cerca de lo normal para impedir las complicaciones de largo plazo de la diabetes.

## ¿Cuántos tipos de diabetes existen?

Se distinguen dos tipos conocidos como Tipo 1 y Tipo 2; esta última es llamada también diabetes de inicio del adulto, ya que generalmente empieza después de los 40 años de edad, aunque también podría aparecer aún en niños, especialmente cuando son obesos.

En la Diabetes Tipo 2 el páncreas es capaz de producir insulina, pero en cantidad no suficiente para los requerimientos. En la Diabetes Tipo 1, conocida también como diabetes dependiente de insulina o diabetes juvenil, aunque puede ocurrir a cualquier edad, es más frecuente que lo haga en niños o adultos jóvenes; es claramente más grave que la diabetes Tipo 2.

Las causas que conducen a la Diabetes de Tipo 1 no se conocen con exactitud. En muchos casos el sistema inmunológico del organismo ataca y destruye la parte del páncreas que produce insulina. En este sentido la historia familiar de individuos con Diabetes Tipo 1 es importante, cuando existe, pero ello se da en el 10 a 15% del total.

También aumenta el riesgo de tener Diabetes Tipo 1 en las personas que tienen otras enfermedades inmunológicas como Hipotiroidismo, Tiroiditis de Hashimoto y Enfermedad de Addison.

## ¿Cuáles son los síntomas de la diabetes tipo 1?

Hay que poner atención cuando aparece: a) Sed intensa y permanente; b) Aumento notorio del volumen urinario; c) Apetito aumentado; d) Pérdida de peso a pesar de comer; e) Visión borrosa; f) Fatiga o sensación de cansancio que puede ser extrema.

Los síntomas de la Diabetes Tipo 1 señalados arriba no son exclusivos de esa enfermedad y pueden darse en el contexto de otras patologías. Ante su presencia el paciente debe consultar con prontitud.

## ¿Cómo se diagnostica la diabetes tipo 1?

El examen crucial es medir la concentración de glucosa en la sangre. Si el valor de glicemia en ayunas es mayor que 125 mg/dL, o es mayor de 200 mg/dL después de haber comido, indica que efectivamente existe diabetes. Si la cifra es de 300 mg/dL o más implica que es peligroso y se requiere atención inmediata.

Si la diabetes está fuera de control o el paciente se siente muy decaído hay que efectuar un examen de orina simple que es la medición de "cuerpos cetónicos"; si este examen es positivo significa que no hay suficiente cantidad de insulina para controlar los niveles elevados de glicemia.

## Educación de pacientes

### ¿Cual es el tratamiento de la diabetes tipo 1?

El tratamiento de las Diabetes Tipo 1 requiere inyecciones diarias de insulina para mantener las concentraciones sanguíneas de glicemia en nivel normal. También serán muy importantes una dieta apropiada con restricción de azúcares e hidratos de carbono, ejercicio físico controlado, y control regular de los niveles sanguíneos.

### ¿Cómo puede una persona con diabetes tipo 1 controlar los niveles de azúcar en la sangre?

Para ello, con una lanceta especial se pincha el pulpejo de un dedo para obtener una gota de sangre, la cual se coloca en una cinta de papel especial. Este papel se introduce en un pequeño dispositivo electrónico capaz de leer la concentración de glicemia en la muestra, que se expresa como números en un visor de fácil lectura. Dependiendo de los resultados habrá que ajustar las dosis de insulina.

Su diabetólogo tratante le recomendará el tipo de cinta y de equipo, y a su vez, respecto a la frecuencia y horario en que tiene que hacer este control.

### ¿Qué debe hacer con esta información?

Si Ud. padece de algunos de los síntomas señalados precedentemente o tiene una historia familiar de diabetes consulte a su médico.

Si efectivamente se le diagnostica Diabetes Mellitus es muy importante ser disciplinado con el tratamiento, para evitar las complicaciones a largo plazo de la enfermedad que son graves e irreversibles. El paciente es el primer actor y responsable en cuanto a conseguir un adecuado tratamiento y una vida sin deterioro.

Es importante considerar que la enfermedad es una patología que lo acompañará toda su vida. Vale la pena aceptarlo como tal y tomar todas las providencias del caso, y no negarlo y esperar las complicaciones.

## 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. Señale la alternativa verdadera en relación al efecto del tratamiento con denosumab sobre la densidad mineral ósea (DMO) y en la prevención de fracturas óseas en pacientes con privación de andrógenos por cáncer de próstata.**

- a) Aumenta significativamente la DMO en todos los sitios.
- b) Disminuye el riesgo de nuevas fracturas vertebrales.
- c) El aumento de la DMO vista en los pacientes tratados precozmente (primer mes) se mantiene por 3 años a partir del inicio del tratamiento.
- d) Se evidencia aumento de la DMO del 1/3 distal del radio.
- e) Todas las alternativas son correctas.

**2. En relación al uso de anticonceptivos orales combinados es falso que:**

- a) El riesgo de trombosis venosa en usuarias de anticonceptivos orales combinados aumenta entre 10 y 15 veces comparado con el de las no usuarias.
- b) El uso de anticonceptivos orales combinados de tercera generación (gestodeno, desogestrel, drospirenona) se asocia a mayor riesgo trombótico que aquellos de segunda generación (levonorgestrel).
- c) El riesgo trombótico asociado al uso de anticonceptivos orales combinados, en general aumenta con el incremento de las dosis de estrógenos.
- d) El riesgo trombótico asociado al uso de anticonceptivos orales combinados es más alto durante los primeros 3 meses a partir del inicio de su uso.
- e) El riesgo de trombosis venosa aumenta con la edad tanto en las usuarias de anticonceptivos orales combinados como en las no usuarias.

**3. Respecto al tumor hiliar de células de Leydig como causa de hiperandrogenismo en la mujer postmenopáusica, señale la opción verdadera:**

- a) Es más frecuente en la edad premenopáusica que en la postmenopáusica.
- b) En el 50% de los casos son bilaterales.
- c) Generalmente son muy pequeños lo que dificulta su diagnóstico por imágenes.
- d) Un porcentaje mayoritario es maligno.
- e) Este tumor representa el 20% de los tumores ováricos.

**4. Respecto al hiperandrogenismo en la edad postmenopáusica señale la opción verdadera**

- a) Es un hecho frecuente y mayoritariamente debe a causa tumoral.
- b) Si la causa es suprarrenal, mayoritariamente corresponde a carcinoma suprarrenal.
- c) Los carcinomas suprarrenales productores de andrógenos frecuentemente secretan también cortisol.
- d) Una historia de hiperandrogenismo de larga data excluye la causa tumoral.
- e) Cuando el DHEA-S es normal, descarta la causa suprarrenal.

## Autoevaluación

### 5. Según la evidencia actual, la prueba más sensible para el diagnóstico bioquímico de feocromocitoma es:

- a) Catecolaminas en plasma.
- b) Metanefrinas en plasma.
- c) Metanefrinas en orina.
- d) Catecolaminas en plasma.
- e) Ácido vainillilmandélico.

### 6. La principal localización de feocromocitoma extraadrenal es:

- a) Tórax.
- b) Pelvis.
- c) Cabeza y cuello.
- d) Áreas paraaórticas.
- e) Vejiga.

### 7. En relación con la posibilidad de preservación de la función de las células beta remanentes, en diabéticos tipo 1 de diagnóstico reciente, señale la (s) alternativa (s) correcta(s).

- a) El uso de ciclosporina ha demostrado ser de gran utilidad.
- b) Sólo el control metabólico intensificado con bomba de insulina puede mejorar la función insular remanente.
- c) La inhibición de los linfocitos B, mediante anticuerpo monoclonal anti CD20: rituximab, ha demostrado mejorar la repuesta insulínica.
- d) El empleo de anticuerpos anti CD3 en esta etapa de la diabetes tipo 1 es promisorio.
- e) las opciones c) y d) son correctas.

### 8. ¿Cuáles son las características del último algoritmo (2009) propuesto por la American Association of Clinical Endocrinology (AACE) y el American College of Endocrinology( ACE) acerca del control glicémico de la diabetes tipo 2?

- a) La meta de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) es 6,5%.
- b) La elección de la terapia inicial se basa en tres diferentes niveles de HbA1c:6,5%-7,5%; 7,6%-9,0% y más de 9%.
- c) Ubica en la primera línea de monoterapia a: metformina, glitazonas, inhibidores de la DPP-4 e inhibidores de la alfa glucosidasa.
- d) Desaconseja el uso de insulinas humanas y recomienda el empleo de análogos retardados y rápidos.
- e) Todas las anteriores.

## Autoevaluación

**9. Señale la alternativa en la situación siguiente: El tratamiento de la diabetes gestacional leve ( con glicemia basal < 95mg/dL) en la PTGO a las 24-28 semanas de gestación:**

- a) Disminuye la mortalidad perinatal.
- b) Reduce la incidencia de hipoglicemia e hiperbilirrubinemia del recién nacido.
- c) Disminuye el riesgo de macrosomía del recién nacido.
- d) Reduce la distocia de hombro del recién nacido, la hipertensión asociada al embarazo en la madre y la frecuencia de parto por cesárea.
- e) Las alternativas c) y d) son correctas.

**10. La hipospadia es una de las malformaciones masculinas más frecuentes; ella tiene una presentación de:**

- a) 1 / 50 hombres.
- b) 1 / 100 hombres.
- c) 1 / 150 hombres.
- d) 1 / 200 hombres.
- e) 1 / 250 hombres.

**11. Mutaciones en el NSRA1 (SF-1) se han asociado a alteraciones en el desarrollo testicular y de las glándulas suprarrenales. Se caracteriza por disgenesia gonadal y deterioro de la síntesis de esteroides. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta respecto a estas mutaciones?**

- a) Son una causa frecuente de hipospadia.
- b) Sólo se han encontrado en el 15% de los sujetos con hipospadia grave asociada a criptorquidea.
- c) Siempre se asocian a insuficiencia suprarrenal.
- d) Originan virilización en sujetos 46,XX
- e) Se asocian a hiperandrogenismo.

**12. Recientemente el gen NR5A1 se ha asociado a insuficiencia ovárica primaria; esta manifestación se puede explicar porque regula la expresión de los siguientes genes, excepto:**

- a) STAR.
- b) CYP17A1 → 17  $\alpha$  Hidroxilasa.
- c) CYP11A1 → P450<sub>scc</sub>, donde "SCC" se refiere a la ruptura de la cadena lateral del colesterol (inicialmente conocida como colesterol-desmolasa).
- d) CYP19A1 → Aromatasa.
- e) GALT.

## Noticias SOCHED

### XX Congreso Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes 2009

Con éxito, y la asistencia de 476 profesionales socios e interesados en la Endocrinología y Diabetes se efectuó entre el 11 y 14 de Noviembre el XX Congreso de SOCHED en la ciudad de Coquimbo. Se contó con excelentes y muy gratos invitados extranjeros que participaron con entusiasmo en todas las actividades. A su vez, destacó la participación de socios nacionales en conferencias, debates, almuerzos con el experto y presentación de un gran número de trabajos libres en las modalidades oral y póster (ver informe de la Secretaría General del XX Congreso).

En la inauguración, el Dr. Enzo Devoto dictó la “Conferencia Socio Honorario 2008” cautivando al auditorio con su “Viaje con la DHEA-S durante nuestra vida endocrinológica período 1968 - 2009”, En la clausura correspondió la presentación del Dr. Horacio Croxatto, quién dictó la conferencia “Premio SOCHED al investigador destacado 2008”: “Mecanismo de Acción de las Progestinas en la Anticoncepción de Emergencia”.

**Socio Honorario 2009:** En la Asamblea anual General de Socios fue distinguido como Socio Honorario 2009 el Dr. José Adolfo Rodríguez P., quién fue elegido en forma unánime por el Directorio en sesión ordinaria de Septiembre 2009. La designación fue muy bien acogida y ovacionada por los socios asistentes a la Asamblea.

**Nuevos Socios:** El año 2009 se ha incrementado en forma importante el número de socios de nuestra Sociedad. Se dio la bienvenida como Socios Titulares y se entregó durante la Asamblea General el certificado que los acredita como tales a los Dres: Ana Barber, Beatriz Jiménez, María Paz del Solar y Vinka Giadrosich y a los Socios Adjuntos Dres. Jorge Villanueva, Ana Luisa Plaza, Graciela Fajardo, Cristián Fernández, Carolina Guzmán, Aida Miranda, Virginia Manns y Silvia Acuña. También fueron acogidos como socios adjuntos los becados de endocrinología y diabetes.

Y en la reciente reunión de Directorio fueron aceptados como Socios Titulares los Dres. Miguel Vidov, Sandra Rivera y Mónica Herrera y en calidad de Socios adjuntos la Dra. Carolina Letelier y Dra. Karin Brinkmann

**Cambios en el Directorio:** En la última sesión de Directorio del año 2009 se despidió a la Dra. Verónica Mujica quién se desempeñó como Directora en representación del GES los años 2008 y 2009. El Dr. Nelson Wohlk agradeció su excelente gestión. Asimismo, se despidió al becado y ahora endocrinólogo Dr. Francisco Cordero quién asistió como invitado en el mismo período en representación de los becados. En Marzo se integra la Dra. Roxana Gayoso, actual presidenta del GES y la becada Dra. Patricia Gómez que fue elegida por los becados para representarlos en el Directorio.

**Reunión de la Directiva con becados:** El 22 de Octubre se efectuó una reunión entre la Directiva de la Sociedad y

los residentes de Endocrinología y Diabetes de los distintos centros docentes. A la reunión asistieron 18 de los 21 becarios en plan de formación. En esta ocasión, junto con compartir con ellos, se les dio a conocer la SOCHED y se invitó a los futuros especialistas a integrarse activamente como Socios Adjuntos.

**Acceso a Revista International Journal Pediatric Endocrinology. IJPE:** El Dr. Scott A. Rivkees, M.D. Editor-in-Chief International Journal of Pediatric Endocrinology invitó a nuestra la Sociedad a afiliarse a la IJPE. La revista fue recientemente aceptada por Pub Med y todos sus artículos podrán ser leídos en extenso sin costo por los socios SOCHED, en nuestra página web.

**Curso para Socios SOCHED:** El 13 de Marzo 2010 se efectuará el curso “Taller de formulación de un proyecto científico”, dirigido a socios y a becados de la especialidad. La directora del curso es la Dra. Verónica Araya.

### Cursos de extensión

**Endocrinología en la Adolescencia.** Abril 2010, Santiago. Directoras: Dra. Virginia Pérez y Dra. Rossana Román.  
**Endocrinología y Diabetes para Médicos Generales.** Mayo 2010. Santiago. Directoras: Dra. Verónica Mujica y Dra. Marcela Barberán.

Los invitamos a estar atentos a todas las novedades de la Sociedad visitando nuestra página web. [www.soched.cl](http://www.soched.cl)

*Dra. Carmen Gloria Aylwin  
Secretaría General*

## Premios otorgados durante el XX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

### 1. Premio al Mejor Trabajo Clínico (Ver pág. 76)

La obesidad central y el síndrome metabólico se asocian a hipercortisolismo portal y no sistémico sustentado por la elevación de tetrahydroderivados urinarios. R Baudrand, C Campino, CA Carvajal, O Olivieri, G Guidi, G Faccini, F Pacini, J Sateler, J. Cornejo, B San Martín, JM Domínguez, LM Mosso, G Owen, AM Kalergis y C Fardella.

### 2. Premio al Mejor Trabajo Libre en Diabetes (Ver pág. 76)

Tratamiento con metformina en adolescentes hiperandrogénicas con diabetes mellitus tipo 1: un estudio randomizado-doble ciego. Codner E, Iñiguez P, López P, Eyzaguirre FC, Asenjo S, Torrealba I, Avila A, Pérez-Bravo F y Cassorla F.

### 3. Premio al Mejor Trabajo Básico (Ver pág. 77)

Expresión génica y proteica de la sub unidad ácido lábil (ALS) en placentas de término de recién nacidos (RN)

## Noticias

pequeños (PEG), adecuados (AEG) y grandes (GEG) para su edad gestacional. Iñiguez G, Argandoña F, Medina P, Martínez J, González CA, Kakarička E, Márquez L, San Martín S, Cassorla F y Johnson MC.

#### 4. Premio al Mejor Trabajo Publicado año 2009

Clock gene expression in adult primate suprachiasmatic nuclei and adrenal: is the adrenal a peripheral clock responsive to melatonin? Francisco J. Valenzuela, Claudia Torres-Farfan, Hans G. Richter, Natalia Méndez, Carmen Campino, Fernando Torrealba, Guillermo J. Valenzuela y María Serón-Ferré. *Endocrinology* 2008; 149: 1454-1461.

#### 5. Premio al Mejor Trabajo Publicado en Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Alta frecuencia de patología tiroidea funcional y autoinmune en mujeres embarazadas chilenas catalogadas como sanas Carmen Castillo S, Marisol García M, Carolina Martínez C, Jorge Carvajal C, Carmen Campino J, Eugenio Arteaga U y Lorena Mosso G. *Rev. chil. endocrinol. diabetes* 2009; 2 (3): 147-153.

### Cuenta resumen del XX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

El XX Congreso de SOCHED, se llevó a efecto en la ciudad de Coquimbo, entre los días 12 a 14 de Noviembre 2009. Esta es una importante actividad que nos reúne cada año y constituye una instancia de actualización de la especialidad, a la vez que ofrece un espacio de gran interacción y camaradería entre los asistentes.

Entre las actividades académicas realizadas estuvo el curso pre-congreso "Emergencias Endocrinas" que convocó un alto número de participantes, (211 asistentes) y contó con la valiosa participación de destacados invitados nacionales del área pediátrica y del adulto. Los temas fueron los siguientes: Trastornos Hidroelectrolíticos (Dr. Carlos Sterh), Hipo e Hipercalemia (Dr. Gilberto González), Insuficiencia Suprarrenal (Drs. Alejandro Martínez y Soledad Hidalgo), Coma Hiperosmolar (Drs. Hernán García y Néstor Soto), Hipoglicemia (Drs. Karina Sotomayor y Pedro Pineda) y Emergencias Tiroideas (Dr. Fernando Munizaga).

Asistieron al XX Congreso 471 personas. Tuvimos el privilegio de contar con 6 distinguidos invitados internacionales, líderes de opinión en sus respectivas áreas: los doctores John Bilezikian, Sadaf Farooqi, Hartmut Neumann, Scott Rivkees, Guillermo Umpierrez y Jan- Maarten Wit.

Destacamos también el excelente aporte de los invitados nacionales, Drs. Carmen Carrasco, Rossana Román y Jorge Sapunar, en charlas y almuerzos con los expertos. Se realizaron en total 5 almuerzos con el experto que incluyeron diferentes tópicos, abarcando el problema pertinente desde la pediatría al adulto mayor. Los temas fueron: Tiroides: del embarazo al recién nacido a cargo del Dr. Nelson Wohlk; Transición en el uso de GH del niño al adulto (Dr. Fernando

Cassorla); Discusión de casos clínicos en diabetes (Dr. Guillermo Umpierrez), Controversias en Menopausia (Drs. Paulina Villaseca, y Sergio Brantes) y Controversias en Andrología (Drs. Eugenio Arteaga y Rafael Ríos). Cabe destacar la utilización del sistema de votación, el que contribuyó a una mayor interacción entre los asistentes e imprimió dinamismo a la actividad.

En relación a los trabajos científicos, la recepción de ellos se hizo a través de un sitio web especialmente diseñado para la ocasión, lo que estuvo a cargo del Dr. Germán Iñiguez; fueron seleccionados 6 trabajos para premio, 48 para ser presentados en sesiones orales y 119 en la modalidad de poster, totalizando 173 trabajos.

A pesar que el año 2009 fue económicamente restrictivo por la crisis económica mundial, 17 compañías farmacéuticas estuvieron presentes en el XX Congreso. Ellas fueron Abbott, Astrazeneca y Bristol-Myers, Squibb, Bayer, Shering Diagnóstica, Eli Lilly, Genzyme, Glaxo Smith Kline, Johnson & Johnson, Merck, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novonordisk, Pfizer, PMG Pharma, Roche, Sanofi Aventis y Tecknica, además del Laboratorio Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Es necesario destacar y agradecer la eficiente colaboración de los Drs. Carmen Gloria Aylwin, Germán Iñiguez y Ana Luisa Plaza; también de las secretarías de la SOCHED y la Productora Eventual que permitieron el buen éxito del XX Congreso.

*Dra. María Isabel Hernández C.  
Secretaria General del XX Congreso.*

### Calendario de Cursos Simposios y Congresos 2010

#### 57th Annual advanced postgraduate Course, American Diabetes Association

San Francisco, (Estados Unidos)

Fecha: 05 al 07 de febrero

Página Web: <http://www.congresos-medicos.com/>

#### 14th World Congress of Gynecological Endocrinology

Fecha: 7 Marzo 2010

Lugar: Florencia, Italia. 4

Página Web: [www.isge2010.com](http://www.isge2010.com)

#### The 1st Latin America Symposium on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy-Latin America)

Buenos Aires, (Argentina)

Fecha: 11 al 14 de marzo

Página Web: <http://www.congresos-medicos.com/>

***Curso Endocrinología y Adolescencia***

Directoras del Curso:  
Dra. M. Virginia Pérez  
Dra. Rosanna Román  
Fecha: 23 y 24 de Abril  
Lugar: Auditorio Telefónica, Santiago

***12th European Congress of Endocrinology***

Praga, (República Checa)  
Fecha: 24 al 28 de abril  
Página Web: <http://www.congresos-medicos.com/>

***Annual Meeting of Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (Lwpes)***

Vancouver, (Canadá)  
Fecha: 01 al 03 de mayo  
Página Web: <http://www.congresos-medicos.com/>

***The 3rd World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy)***

Praga, (República Checa)  
Fecha: 13 al 16 de mayo de 2010  
Página Web: <http://www.congresos-medicos.com/>

***Curso Endocrinología y Diabetes para Atención Primaria***

Directoras del Curso: Drs. Marcela Barberán y Verónica Mujica  
Fecha: 28 y 29 de Mayo  
Lugar: Auditorio Telefónica, Santiago

***Endo 2010 Endocrine Society's annual meeting.***

San Diego, (Estados Unidos)  
Fecha: 19 al 22 de junio de 2010  
Página Web: <http://www.congresos-medicos.com/>

***ADA 2010 - 70th Scientific Sessions of The American Diabetes Association***

Orlando, (Estados Unidos)  
Fecha: 25 al 29 de junio de 2010  
Página Web: <http://www.congresos-medicos.com/>

***7th International Congress of Neuroendocrinology - icn 2010***

Rouen, (Francia)  
Fecha: 11 al 15 de julio de 2010

***Simposio Internacional/Multidisciplinario de Oncología Endocrina***

Director del Curso: Dr. Ricardo Rossi  
Fecha: Agosto 2010  
Lugar a definir

***XXI Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes***

***XIV Congreso Asociación Latinoamericana de Diabetes***

Fecha: 7 - 11 de Noviembre  
Secretaria General: Dra. Soledad Hidalgo  
Lugar: Espacio Riesco, Santiago

## Respuestas de la autoevaluación

- PREGUNTA 1: Respuesta correcta: e)  
Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TLJ, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke Ch, Kupic A, Leder BZ, Goessl C. 2009. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med* 361: 745-755.
- PREGUNTA 2: Respuesta correcta: a)  
Van Hylckama. 2009. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 7 (12): 1513-1516.
- PREGUNTA 3: Respuesta correcta: c)  
García RR, Charneco MQ, García GA, et al. 2007. Hillus cell tumor in the ovary. *The Endocrinologist* 17 (3): 152-153.  
Mahmut TO, Cem B, Cadgas T, et al. 2008. Selective ovarian vein sampling can be crucial to localize a Leydig cell tumor: An unusual case in a postmenopausal woman. *Maturitas* 61: 278-280.
- PREGUNTA 4: Respuesta correcta: b)  
Bancos I, Prawius HD. 2008. Leydig cell tumor of the ovary in a postmenopausal woman presenting with virilization. *The Endocrinologist* 18: 146-149.
- PREGUNTA 5: Respuesta correcta: b)  
Jacques W M Lenders, Graeme Eisenhofer, et al. 2005. *Lancet*; 366: 665-675.
- PREGUNTA 6: Respuesta correcta: d)  
Bravo EL, Tagle R. 2003. Pheochromocytoma: state of the art and future prospects. *Endocrine Reviews* 24 (4): 539-553.
- PREGUNTA 7: Respuesta correcta: e)  
Herold KC, Hagopian W, Anger JA. 2002. AntiCD3 monoclonal antibody in new onset type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 361: 2143-2152.  
Pescovitz MC; Greenbaum CK, Krause-steinrauf H, Gottlieb PA, et al. 2009. Rituximab, beta cell depletion and preservation of beta cell function. *N Engl J Med*; 361 (22): 2143-2152.
- PREGUNTA 8: Respuesta correcta: e)  
AAACE/ACE Glycemic algorithm consensus panel. 2009. *Endocr Pract* 15 (6): 540-559.
- PREGUNTA 9: Respuesta correcta: e)  
Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, et al. 2009. A multicenter randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 361: 1339-1348.
- PREGUNTA 10: Respuesta correcta: e)  
Köhler B, Lin L, Mazen I, Cetindag C, Biebermann H, Akkurt I, Rossi R, Hiort O, Grüters A, Achermann JC. 2009. The spectrum of phenotypes associated with mutations in steroidogenic factor 1 (SF-1, NR5A1, Ad4BP) includes severe penoscrotal hypospadias in 46XY males without adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*; 161 (2): 237-242. Epub 2009 May 13.
- PREGUNTA 11: Respuesta correcta: b)  
Köhler B, Lin L, Mazen I, Cetindag C, Biebermann H, Akkurt I, Rossi R, Hiort O, Grüters A, Achermann JC. 2009. The spectrum of phenotypes associated with mutations in steroidogenic factor 1 (SF-1, NR5A1, Ad4BP) includes severe penoscrotal hypospadias in 46XY males without adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol*; 161 (2): 237-242. Epub 2009 May 13.
- PREGUNTA 12: Respuesta correcta: e)  
Lourenço D, Brauner R, Lin L, De Perdigo A, Weryha G, Muresan M, Boudjenah R, Guerra-Junior G, Maciel-Guerra AT, Achermann JC, McElreavey K, Bashamboo A. 2009 Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 19; 360 (12): 1200-1210. Epub 2009 Feb 25.

## Cuenta Anual 2009 de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Completando el segundo año de vida la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes ha totalizado 8 números, cuyo calendario de aparición ha sido rigurosamente respetado.

La publicación de artículos científicos en una revista conlleva una gran responsabilidad, porque la difusión de sus contenidos va dirigida a un heterogéneo grupo de lectores, con mayor o menor expedición en el tema de su atención, y en su capacidad de discriminar el real valor de lo publicado. Por esto, la verdadera institución que constituye el proceso de "revisión por pares" permite, a la luz del análisis versado de especialistas anónimos, crear el cedazo adecuado, que por un lado salvaguarda el valor de lo publicado para el público, y por otro, y no menos importante, constituye para el o los autores una instancia de reconsideración y mejoramiento de su propio trabajo.

Este trabajo de revisión crítica es llevado a cabo por los miembros del Comité Editorial Asesor de la Revista, pero también por distinguidos especialistas ajenos a dicho Comité. La tónica ha sido, por unos y otros, de permanente cooperación en esta labor, destacando la calidad y oportunidad de la labor efectuada.

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes cree, como deber de reconocimiento, agradecer y dar a conocer a todos sus lectores los nombres de tales personas que han cooperado en el bienio 2008-2009. Ellos son:

Dr. Néstor Soto  
Dr. Alberto Maiz  
Dra. Gladys Larenas  
Dr. Héctor Gajardo  
Dr. Claudio Liberman  
Dr. Santiago Muzzo  
Dra. Ethel Codner  
Dra. Sylvia Asenjo

Dr. Jorge Sapunar  
Dr. Carlos Cassorla  
Dr. Gilberto González  
Dr. Carlos Fardella  
Dr. José A. Rodríguez  
Dr. Nelson Wohlk  
Dra. Carmen Carrasco  
Dra. Andreina Cattani

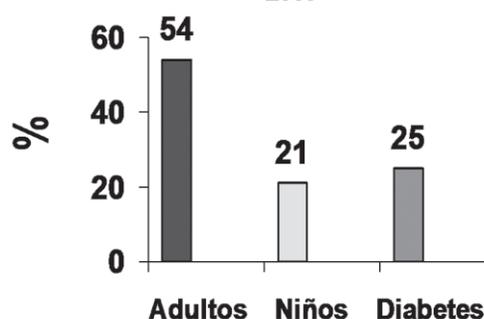
Dr. Pedro Pineda  
Dr. Mario Seguel  
Dr. Hernán García  
Dra. Luz María Letelier  
Dr. Rodrigo Labarca  
Dr. Fernando Munizaga  
Dra. Lorena Mosso  
Dra. Carmen Campino

### La Revista en Gráficas:

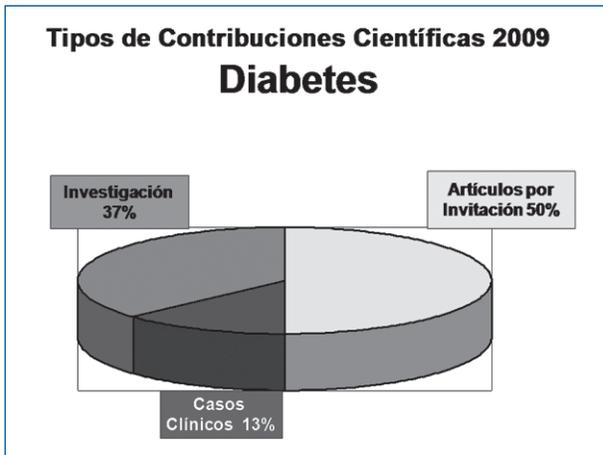
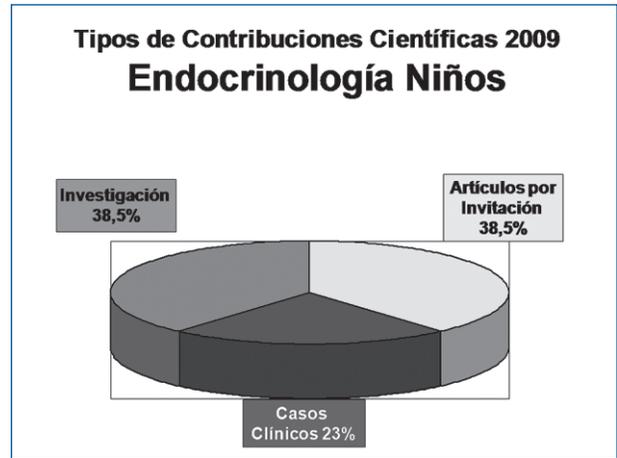
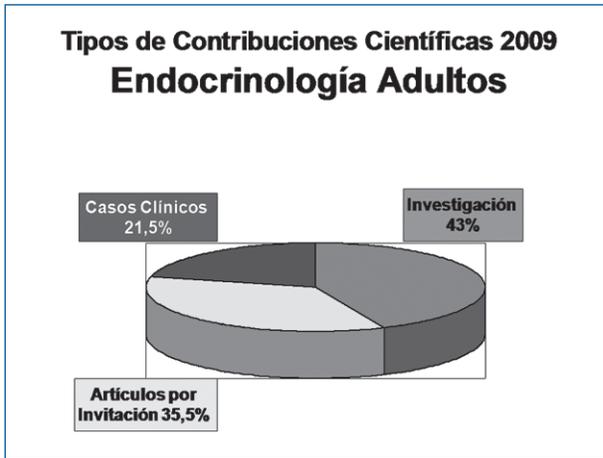
Áreas Temáticas que conformaron la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes durante 2009

	n	%
<b>Científica (Original 10; Casos 6; Revisión 10)</b>	<b>26</b>	<b>43</b>
<b>Docencia, Humanismo y Editoriales</b>	<b>8</b>	<b>13</b>
<b>Entrevistas y Figuras Señeras</b>	<b>8</b>	<b>13</b>
<b>Estadísticas y Autoevaluación</b>	<b>8</b>	<b>13</b>
<b>Educación de Pacientes</b>	<b>4</b>	<b>6,5</b>
<b>Noticias SOCHED</b>	<b>4</b>	<b>6,5</b>
<b>Documentos e Instructivos</b>	<b>3</b>	<b>5</b>

Distribución por Áreas de los Artículos de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes 2009

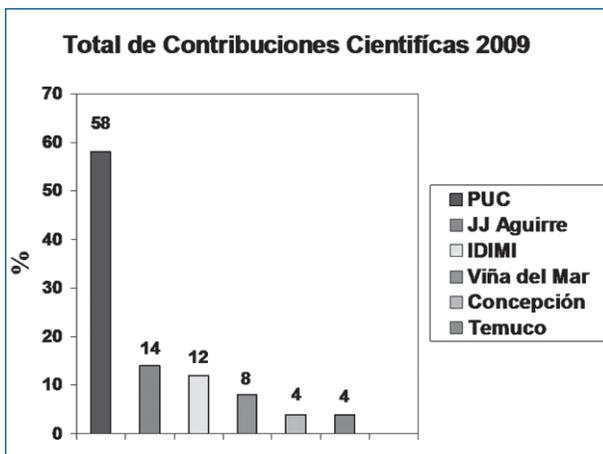


## Cuenta Anual



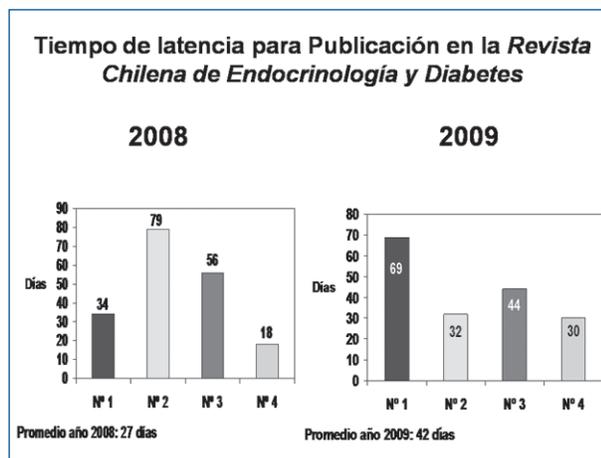
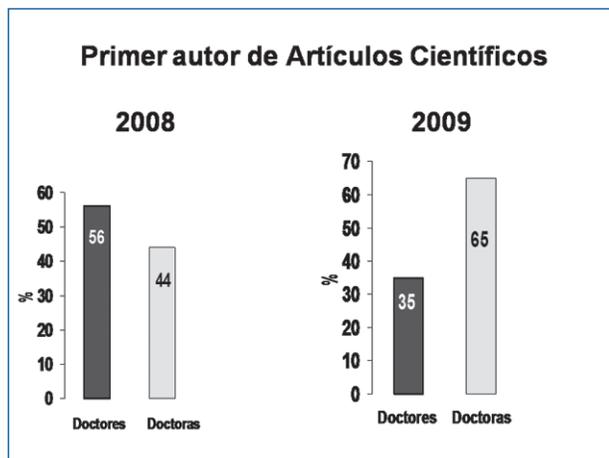
### Tipos de Contribuciones Científicas publicadas

	2008	2009
<b>% ADULTOS</b>	58%	54%
INVESTIGACION	27%	43%
INVITACION	20%	35,5%
CASOS CLINICOS	53%	21,5%
<b>% NIÑOS</b>	27%	21%
INVESTIGACION	71%	38,5%
INVITACION	15%	38,5%
CASOS CLINICOS	14%	23%
<b>% DIABETES</b>	15%	25%
INVESTIGACION	25%	37%
INVITACION	75%	50%
CASOS CLINICOS	0%	13%



### Hospitales de origen de las contribuciones (n = 26)

	PUC	IDIMI	JJ Aguirre	V. del Mar	Concepción	Temuco
Investigación	19%	8%	4%	8%		
C. Clínicos	14%		8%			
A. Invitación	23%	4%	4%		4%	4%



### La Revista analizada por sus lectores

Durante el XX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes, efectuado en Coquimbo, se invitó a los socios lectores de la Revista a llenar un formulario encuesta que les permitiera dar su opinión sobre la misma. Se recolectó un total de 66 respuestas que se expresan porcentualmente a continuación:

#### Preguntas

**1. ¿Ha leído la Revista?**

SI: 97% NO: 3%

**¿Cuántos números ha leído?**

Uno : 10%  
 Dos : 33%  
 Tres : 19%  
 Cuatro : 38%

**2. ¿Qué le parece en general la presentación, impresión y diagramación?**

Regular: 2% Buena: 31% Muy Buena: 67%

**3. ¿Le parece equilibrado el contenido temático, en términos de pediatría, adultos y diabetes?**

Poco equilibrado: 2% Equilibrado: 79% Muy bien equilibrado: 19%

**4. En general, ¿que opina de la calidad de los trabajos de investigación?**

Regular en su mayoría: 8% Buena en su mayoría: 76% Buena a superior: 16%

**5. Califique con nota de 1 a 7 su INTERÉS PERSONAL en cada una de las secciones de la Revista.**

Nota %	1	2	3	4	5	6	7
Editorial	4%	-	-	2%	13%	38%	43%
Investigación	-	-	-	2%	8%	48%	42%
Artículo Invitación	-	-	-	2%	3%	34%	61%
Casos Clínicos	-	-	-	2%	15%	31%	52%
Humanismo	2%	2%	4%	3%	21%	37%	31%
Estadística	3%	-	2%	10%	18%	37%	30%
Figuras Endocrinología	3%	2%	-	3%	20%	33%	39%
Ayuda pacientes	2%	2%	-	7%	11%	41%	37%
Autoevaluación	-	-	-	7%	4%	33%	56%

## Cuenta Anual

**6. Califque de 1 a 7 la CALIDAD GENERAL DE LOS ARTÍCULOS de las diferentes secciones de la Revista.**

Nota %	1	2	3	4	5	6	7
Editorial	-	2%	2%	-	2%	37%	57%
Investigación	-	-	2%	-	15%	60%	23%
Artículo Invitación	-	-	-	2%	3%	46%	49%
Casos Clínicos	-	2%	-	-	12%	46%	40%
Humanismo	-	2%	3%	1%	17%	38%	38%
Estadística	2%	-	-	2%	5%	41%	50%
Figuras Endocrinología	-	-	-	-	10%	43%	47%
Ayuda pacientes	2%	-	-	2%	13%	40%	43%
Autoevaluación	-	2%	-	-	8%	34%	56%

**7. Como miembro de SOCHED, ¿siente ligazón y sentido de pertenencia con la Revista, tanto para recibir de ella como para contribuir a su desarrollo?**

SI: 73%      REGULAR: 24%      NO: 3%

**8. En su caso particular, la distribución de la revista ha sido:**

DEFICIENTE: 8%      REGULAR: 21%      BUENA: 71%

### Alcance y política editorial

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes publica trabajos originales sobre temas de Endocrinología y Diabetes clínica de adultos y niños y de Ciencias Básicas relacionadas a esas disciplinas.

En el primer número de cada año, y también en la página electrónica de SOCHED ([www.soched.cl](http://www.soched.cl)) se explicitan como Instrucciones a los Autores, los requisitos formales para acceder a la publicación de trabajos en la revista.

Los trabajos que cumplan con los requisitos señalados, serán sometidos a revisión por pares expertos. La nómina de los revisores estables que componen el Comité Editorial Asesor se publica en cada número.

### Forma y preparación de manuscritos

Los trabajos enviados a la Revista de Endocrinología y Diabetes deberán cumplir cabalmente con las instrucciones que se detallan a continuación, que consideran la naturaleza de la Revista y los “Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas”, establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors, actualizados en febrero de 2006 y disponible en el sitio WEB [www.icmje.org](http://www.icmje.org)

1. El trabajo debe ser escrito en papel tamaño carta (21,5 x 27,5 cm), dejando un margen de al menos 3 cms. en los 4 bordes. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. El trabajo debe enviarse a las oficinas de la Revista en Bernarda Morín 488, 3er piso, Providencia, Santiago, en tres ejemplares idénticos de todo el texto, con las Referencias, Tablas y Figuras, acompañados por una copia idéntica para PC en CD, con espaciado a 1,5 líneas, con letra “Times New Roman”, tamaño de 12 puntos y justificado a la izquierda. Las Figuras que muestren imágenes (fotografías, radiografías, histología, etc.) deben adjuntarse en copias de buena calidad fotográfica (ver 3.10).

Al pie de la página del título debe indicarse el recuento de palabras, contadas desde el comienzo de la Introducción hasta el término de la Discusión, excluyendo las páginas del Título, el Resumen, Agradecimientos, Referencias, Tablas y Figuras.

En este conteo los “Artículos de Investigación” no deben sobrepasar 2.500 palabras, y los “Artículos de Revisión” o “Artículos por Invitación” 3.500 palabras. Los “Casos Clínicos” no pueden extenderse más allá de 1.500 palabras, pudiendo incluir hasta 2 Tablas o Figuras y no más de 20 referencias. Las “Cartas al Editor” no deben exceder las 1.000 palabras, pudiendo incluir hasta 6 referencias y 1 Tabla o Figura.

2. Los “Artículos de Investigación” deben estar constituidos por las secciones tituladas “Introducción”, “Sujetos y Métodos” o “Material y Métodos”, según corresponda, “Resultados” y “Discusión”. Otros tipos de artículos, como los “Casos Clínicos” y “Artículos de Revisión” o “Artículos por Invitación”, pueden estructurarse en otros formatos, que deben ser aprobados por los Editores.

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

#### 3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener: 1) Título del trabajo, que debe ser un enunciado conciso, pero informativo sobre lo medular del contenido de la publicación; 2) Identificación del o de los autores con su nombre, apellido paterno e inicial del apellido materno. Se recomienda que los autores escriban su nombre en un formato constante en todas sus publicaciones en revistas indexadas en el Index Medicus u otros índices, especialmente si se trata de apellidos compuestos; cada identificación de autor debe completarse con un número en ubicación de “superíndice”; 3) Nombre del o los Departamentos, Servicios e Instituciones de pertenencia de dicho autor en el tiempo de la realización del trabajo; 4) Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia o a quién solicitar separatas. Debe incluir número de fax y correo electrónico; 5) Origen del apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (“grants”), equipos, drogas, o todos ellos. Debe mencionarse toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no influencia en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos y en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

Identifique con letras minúsculas en posición de “superíndice” a los autores que no sean médicos y use dichos superíndices para señalar su título profesional o su calidad de alumno de postgrado de una determinada escuela universitaria. Al pie de página del título coloque el recuento computacional de palabras, según lo explicitado en 1.

Cada una de las secciones siguientes (3.2 a 3.8) debe iniciarse en páginas nuevas:

#### 3.2 Resumen

La segunda página debe contener un resumen que no sobrepase 250 palabras, y que describa los propósitos del estudio, los sujetos o el material, los métodos empleados y los resultados y conclusiones más importantes. Se recomienda utilizar el modelo de resumen “estructurado”. No emplee abreviaturas que no estén estandarizadas. Al final de este instructivo se listan las abreviaciones más corrientes.

Es recomendable que los autores proporcionen una

## Instrucciones a los autores

traducción al inglés del resumen, que incluya el título del trabajo; para quienes no estén en condiciones de hacerlo, la Revista efectuará dicha traducción. Los Editores podrán modificar la redacción del resumen entregado si estiman que ello beneficiará la comprensión y difusión del trabajo, pero solicitarán su aprobación a los autores. Los autores deben seleccionar 3 a 5 “palabras clave”, las cuales deben ser elegidas desde la lista del Index Medicus (Medical Subjects Headings), accesible en [www.nlm.nih.gov/mesh/](http://www.nlm.nih.gov/mesh/). Hasta un máximo de dos de las palabras claves podrán estar en idioma inglés.

### 3.3 Introducción

Describa la razón que motivó la ejecución del estudio y exprese claramente su propósito. Cuando sea pertinente, haga explícita la hipótesis cuya validez pretendió analizar. Revise el tema en lo esencial y cite sólo las referencias bibliográficas que sean estrictamente atinentes y relacionadas a su propio estudio.

### 3.4 Sujetos y Material y Métodos

Describa el carácter de lo estudiado: personas, animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc, y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumental y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir que otros investigadores puedan reproducir sus resultados. Si se emplearon métodos establecidos y de uso frecuente (incluye métodos estadísticos), límitese a nombrarlos y citarlos en las referencias respectivas.

Cuando los métodos han sido publicados, pero no son ampliamente conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción de ellos. Si son nuevos o introdujo modificaciones a métodos establecidos, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones.

Cuando se han efectuado experimentos en seres humanos, explicita si los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2000) y si fueron revisados y aprobados por un Comité de Ética de la institución en que se efectuó el estudio, debiendo adjuntar el documento de aprobación respectivo. Los estudios que incluyan animales de experimentación deben incorporar el documento de aprobación por el comité institucional respectivo.

Señale los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, dosis y vías de administración. Identifique a los pacientes mediante números correlativos, y no use sus iniciales ni los números de sus fichas clínicas.

Indique siempre el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para evaluar los resultados.

### 3.5 Resultados

Presente sus resultados siguiendo una secuencia lógica que facilite su comprensión en el texto y en las Tablas y Figuras. Los datos que no están incorporados en el texto pueden mostrarse en Tablas o Figuras, pero no en ambas a la vez.

En el texto, destaque las observaciones importantes, sin repetir los datos que se presentan en las Tablas o Figuras. No mezcle la presentación de los resultados con la discusión de su significado, la cual debe incluirse en la sección de Discusión, propiamente tal.

### 3.6 Discusión

Debe atenerse al análisis crítico de los resultados obtenidos en este trabajo y no transformarlo en revisión general del tema. Discuta únicamente los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones que se proponen a partir de ellos. No repita en detalle datos que aparecen en “Resultados”. Haga explícitas las concordancias o discordancias de sus hallazgos y señale sus limitaciones, comparándolas con otros estudios relevantes, identificados mediante las citas bibliográficas respectivas. Relacione sus conclusiones con los propósitos del estudio, que señaló en la “Introducción”. Evite formular conclusiones que no estén respaldadas por sus hallazgos, así como apoyarse en otros trabajos aún no terminados. Plantee nuevas hipótesis cuando le parezca adecuado, pero califíquelas claramente como tales. Cuando sea apropiado, proponga sus recomendaciones.

### 3.7 Agradecimientos

Expresa su agradecimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones substantivas a su trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían atribuir un apoyo o relación con los resultados del trabajo y sus conclusiones.

### 3.8 Referencias

Acote el número de referencias bibliográficas, idealmente a 40. Prefiera las que correspondan a trabajos originales publicados en revistas incluidas en el Index Medicus. Numere las referencias en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Identifíquelas mediante numerales arábigos, colocados (como “superíndice”) al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las Tablas o en las leyendas de las Figuras, deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que se citen en el texto dichas Tablas o Figuras.

Cuando la cita incluye dos referencias seguidas, los números que las identifican se separaran por una coma; si son más de dos, se separará la primera y la última con un guión.

Los resúmenes de presentaciones a Congresos pueden ser citados como referencias sólo cuando hayan sido publicados en revistas de circulación amplia. Si se publicaron en “Libros de Resúmenes”, pueden mencionarse en el texto entre paréntesis, al final del párrafo correspondiente.

Se pueden incluir como referencias trabajos que estén aceptados por una revista, aunque no publicados; en este caso, se debe anotar la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la revista con la expresión “en prensa”. Los trabajos enviados a publicación, pero todavía no aceptados oficialmente, pueden ser citados en el texto (entre paréntesis) como “observaciones no publicadas” o “sometidas a publicación”, pero no deben incorporarse entre las referencias.

Al listar las referencias, su formato debe ser el siguiente:

- a) Para Artículos en Revistas. Apellido e inicial del nombre y del apellido materno del o de los autores, con la primera letra de cada palabra en mayúscula; no coloque punto después de cada letra de abreviación del nombre y apellido materno.

Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis primeros y agregue “et al”. Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Luego de los nombres sigue el año de publicación y después el título completo del artículo, en su idioma original, el nombre de la revista en que apareció, abreviado según el estilo usado por el Index Medicus con el volumen de la revista y luego los números de la página inicial y final del artículo. Ejemplo: 11. Lam JE, Maragaño PL, Lépéz BQ y Vásquez LN 2007. Miocardiopatía hipocalcémica secundaria a hipoparatiroidismo posttiroidectomía. Caso clínico Rev Méd Chile 135: 359-364

- b) Para Capítulos de Libros.

Ejemplo: 12. Rodríguez JP 1994. Hipocalcemia. En: Rodríguez JP, ed. Manual de Endocrinología. Santiago, Editorial Mediterráneo, 199-202.

- c) Para artículos en formato electrónico: citar autores, título del artículo y revista de origen tal como si fuera para su publicación en papel, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ej.: Rev Méd Chile 2007; 135: 317-325. Disponible en: [www.scielo.cl](http://www.scielo.cl) [consultado el 14 de mayo de 2007].

Para otros tipos de publicaciones, atégase a los ejemplos dados en los “Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas”.

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

### 3.9 Tablas

Presente cada tabla impresa en hojas aisladas, separando sus contenidos con doble espacio (1,5 líneas) y no envíe fotografías de ellas. Numérelas con números arábigos en orden consecutivo y coloque un título breve para cada tabla que sea explicativo de su contenido. (Título de la Tabla). Como cabeza de cada columna ponga una descripción sintética. Separe con líneas horizontales solamente los encabezamientos de las columnas y los títulos generales; en cambio, las columnas de datos deben separarse por espacios y no por líneas verticales. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la tabla y no en el encabezamiento. Use notas aclaratorias al pie de la tabla para todas las abreviaturas no estandarizadas que figuran en ella. Cite cada tabla en orden consecutivo en el texto del trabajo.

### 3.10 Figuras

Considere figura a cualquier tipo de ilustración diferente a una tabla. Tenga presente que uno de los principales parámetros de calidad de imagen utilizados para impresión es la concentración de puntos por unidad de superficie impresa, o resolución. Este parámetro se mide en puntos por pulgada (sigla inglesa dpi). A mayor concentración de estos puntos, mayor detalle en la impresión de la figura.

Los gráficos e imágenes entregados en MS Word, Power Point, Excel o Wordperfect son inadecuadas por su baja resolución (72 dpi). La excepción son los gráficos construidos en arte lineal. Tome en cuenta que las figuras con baja resolución se visualizan correctamente en un computador, pero no así al ser impresas sobre papel. En este último caso, la resolución debe situarse entre 150 y 300 dpi.

Los gráficos creados en arte lineal son clásicamente los de barra, los de torta y los de línea. Evite el uso de gris, “degradé” o de colores para el relleno estos gráficos. Alternativamente, utilice barras o sectores en negro sólido, blanco sólido o texturizados. Los gráficos de línea deben diferenciar sus series con figuras geométricas como círculos, cuadrados, asteriscos o rombos. Las líneas deben ser negras y sólidas.

Las fotocopias son inadecuadas por su baja calidad. Las impresiones hechas en impresoras de matriz de punto no sirven ya que al ser “escaneadas” aparecen patrones y tramas visualmente confusas. Usar impresora láser sobre papel fotográfico.

El material “escaneado” debe ser de 150 dpi para figuras en escalas de grises, 300 dpi para figuras a color y 1.200 dpi para figuras en arte lineal. Si la figura de arte lineal ha sido creada en el computador, entonces se debe mantener sólo a 72 dpi. Todas las figuras escaneadas deben ser entregadas en un procesador de texto en archivos apartes, en formato tiff.

## Instrucciones a los autores

Las imágenes obtenidas de internet son inadecuadas, ya que son de 72 dpi. Si ésta es la única forma de obtenerlas, adjuntar la dirección de la página para que la Revista solucione el problema. Al usar cámaras digitales, se recomienda al menos una cámara de 3 megapíxeles de resolución.

Presente los títulos y leyendas de las Figuras en una página separada, para ser compuestas por la imprenta. Identifique y explique todo símbolo, flecha, número o letra que haya empleado para señalar alguna parte de las ilustraciones. En la reproducción de preparaciones microscópicas, explique la ampliación y los métodos de tinción empleados.

Cite cada Figura en el texto, en orden consecutivo. Si una Figura presenta material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor y del editor original para reproducirla en su trabajo.

Las fotografías de pacientes deben cubrir parte de su rostro para proteger su anonimato, y debe cuidarse que en los documentos clínicos presentados (radiografías, etc.) se haya borrado su nombre.

La publicación de Figuras en colores debe ser consultada con la Revista; su costo es fijado por los Impresores y deberá ser financiado por los autores.

### 3.11 Unidades de medida

Use unidades correspondientes al sistema métrico decimal. Las cifras de miles se separarán con un punto, y los decimales con una coma. Las abreviaturas o símbolos que se emplean con mayor frecuencia, aparecen listadas al final de este instructivo.

### 4. Separatas

Las separatas deben ser solicitadas por escrito a la Revista, después de recibir la comunicación oficial de aceptación del trabajo. Su costo debe ser cancelado por el autor.

### 5. Guía de exigencias para los trabajos y Declaración de responsabilidad de autoría

Ambos documentos deben ser entregados junto con el trabajo, cualquiera sea su naturaleza: artículo de investigación, caso clínico, artículo de revisión, carta al editor, u otra, proporcionando los datos solicitados y la identificación y firmas de todos los autores. En la Revista se publican facsímiles para este propósito (primer número del año), pudiendo agregarse fotocopias si fuera necesario por el gran número de autores. Cuando la revisión editorial exija una nueva versión del trabajo, que implique cambios sustantivos del mismo, los Editores podrán solicitar que los autores renueven la Declaración de Responsabilidad de Autoría para indicar su acuerdo con la nueva versión a publicar.

## Guía de Exigencias para los Manuscritos

EL AUTOR RESPONSABLE DEBE MARCAR SU CONFORMIDAD APROBATORIA EN CADA CASILLERO. TODOS Y CADA UNO DE LOS AUTORES DEBEN IDENTIFICARSE Y FIRMAR EL DOCUMENTO.

AMBOS DOCUMENTOS DEBEN SER ENTREGADOS JUNTO CON EL MANUSCRITO

1.  Este trabajo (o partes importantes de él) es inédito y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión de los editores de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes.
2.  El texto está escrito usando espacios de 1,5 pts., letra Time New Roman, tamaño 12, en hojas tamaño carta, numeradas secuencialmente.
3.  El Título del trabajo se presenta en idioma castellano e inglés.
4.  Los autores son presentados por su nombre, apellido paterno e inicial del apellido materno. El autor responsable ha sido identificado, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
5.  Se explicita el lugar de pertenencia de cada uno de los autores al tiempo en que se realizó el trabajo.
6.  Se explicita la presencia o ausencia de situaciones que signifiquen conflicto de intereses. Si la hay se explica las razones que la sustentan.
7.  Se explica la o las fuentes de financiamiento del trabajo.
8.  Se ha respetado el límite máximo de palabras permitido por esta Revista: 2.500 palabras para los “Artículos de Investigación”; 1.500 palabras para los “Casos Clínicos”; 3.000 palabras para los “Artículos de Revisión” o “Artículos por Invitación”, 1.000 palabras para “Cartas al Editor”.
9.  Se ha respetado el uso correcto de abreviaturas.
10.  Se han seleccionado de 3 a 5 palabras claves.
11.  a) Incluye un Resumen de hasta 250 palabras, en castellano .  
b) Incluye traducción al inglés del Resumen.
12.  Las citas bibliográficas, libros, revistas o información electrónica, se presentan de acuerdo al formato exigido por la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, el cual se explicita en las Instrucciones a los Autores.
13.  Las referencias incluyen sólo material publicado en revistas de circulación amplia, o en libros. Estas referencias no incluyen trabajos presentados en congresos u otras reuniones científicas, publicados bajo la forma de libros de resúmenes.
14.  a) Si este estudio comprometió a seres humanos o animales de experimentación, en “Sujetos y Métodos” se deja explícito que se cumplieron las normas éticas exigidas.  
b) Se adjunta el certificado del Comité de Ética institucional que aprobó la ejecución del protocolo.
15.  La escritura del trabajo fue organizada de acuerdo a las “Instrucciones a los Autores”, y se adjuntan 3 copias del manuscrito completo, incluyendo fotografías, y una versión electrónica en CD.
16.  Las Tablas y Figuras se prepararon considerando la cantidad de datos que contienen y el tamaño de letra que resultará después de la necesaria reducción en imprenta.
17.  Si se reproducen Tablas o Figuras tomadas de otras publicaciones, se adjunta autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.
18.  Las fotografías de pacientes y las Figuras (radiografías, etc.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas. Se adjunta el consentimiento informado de los pacientes o su representante legal, para la publicación de fotografías que incluyan la cara.
19.  Se indican números telefónicos, de fax y el correo electrónico del autor que mantendrá contacto con la Revista.

---

Nombre y Firma del autor que se relacionará con la revista:

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

## Declaración de la Responsabilidad de Autoría

El siguiente documento debe ser completado por todos los autores del manuscrito. Si es insuficiente el espacio para las firmas de todos los autores, agregar fotocopias de esta página.

TÍTULO DEL MANUSCRITO \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**DECLARACIÓN:** Certifico que he contribuido directamente al contenido intelectual de este manuscrito, a la génesis y análisis de sus datos, por lo cual estoy en condiciones de hacerme públicamente responsable de él y acepto que mi nombre figure en la lista de autores.

En la columna “Códigos de Participación” he anotado personalmente todas las letras de códigos que identifican mi participación en este trabajo, según la Tabla siguiente:

### Tabla: Códigos de Participación

- |   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| a. Concepción y diseño del trabajo.           | g. Redacción del manuscrito.          |
| b. Aporte de pacientes o material de estudio. | h. Asesoría técnica o administrativa. |
| c. Recolección y/o obtención de resultados.   | i. Revisión crítica del manuscrito.   |
| d. Obtención de financiamiento.               | j. Otras contribuciones (explicitar). |
| e. Análisis e interpretación de los datos.    | k. Aprobación de la versión final.    |
| f. Asesoría estadística.                      |                                       |

### Conflicto de intereses:

No existe conflicto de intereses en este manuscrito (ver Editorial y Artículo Especial en Rev Méd Chile, enero de 2003). Si existiera, será declarado en este documento y/o explicado en la página del título, al identificar las fuentes de financiamiento.

Nombre y firma de cada autor

Códigos de participación

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Envío de manuscritos:

Los trabajos deben enviarse directamente a:

REVISTA CHILENA DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES

Bernarda Morán 488, 3° Providencia

Santiago - Chile

## Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

La lista siguiente señala las abreviaturas o siglas más usadas internacionalmente que identifican unidades de medida, procedimientos, instituciones, etc. Estas abreviaturas o siglas se deben usar en el texto, tablas y figuras de los manuscritos enviados para su publicación en la revista. En los títulos y en la primera aparición en el resumen use la denominación completa y no su abreviación.

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Acido desoxi-ribonucleico	DNA	Hora	h
Acido ribonucleico	RNA	Hormona Antidiurética	ADH
Acido 5-hidroxi-indol-acético	5-HIAA	Hormona de Crecimiento, Somatotropina	GH
Actividad de renina plasmática	PRA	Hormona Estimulante de Melanocitos	MSH
Adenosina 5' monofosfato, bifosfato, trifosfato	AMP, ADP, ATP	Hormona Foliculo Estimulante	FSH
Adrenocorticotropina	ACTH	Hormona Liberadora de ACTH	CRH
Adrenalina, Epinefrina	E	Hormona Liberadora de Gonadotropinas	GnRH, LHRH
Análisis de Varianza	ANOVA	Hormona Liberadora de TSH	TRH
Anticuerpos	Ac	Hormona Luteinizante	LH
Anticuerpos anti peroxidasa	Ac TPO	Hormona Paratiroidea	PTH
Antígeno carcino-embriionario	CEA	Hormona Liberadora de GH	GHRH
Calcitonina	CT	Immunoglobulina	Ig
Centi- (prefijo)	c	Interferón	IFN
Centímetro	cm	Interleukina	IL
Concentración de renina plasmática	PRC	Intramuscular	im
Cortisol	F	Intravenoso	iv
Corticosterona	B	Kilo- (prefijo)	k
Cromatografía líquida de alta resolución	HPLC	Kilogramo	kg
Cuentas por minuto	cpm	Litro	l
Cuentas por segundo	cps	Metro	m
Curie	Ci	Micro- (prefijo)	μ
Deci- (prefijo)	d	Mili- (prefijo)	m
Dehidro Testosterona	DHT	Milímetro cúbico	mm <sup>3</sup>
Deoxicorticosterona	DOC	Minuto	min
Desintegraciones por minuto	dpm	Molar	M
Desintegraciones por segundo	dps	Mole	mol
Desviación Estándar	DS	Nano- (prefijo)	n
Día	d	No Significativo (término estadístico)	NS
Dopamina, Dihidroxi-fenilalanina	DOPA	Noradrenalina, Norepinefrina	NE
Ensayo inmuno enzimático en fase sólida	ELISA	Número de observaciones (término estadístico)	n
Equivalente	Eq	Osmol	osmol
Error Estándar	SE	Osteocalcina	OC
Error Estándar de la Media	SEM	PCR por transcripción reversa	RT-PCR
Estradiol	E2	Péptido Relacionado a PTH	PTHrP
Estriol	E3	Pico- (prefijo)	p
Estrona	E1	Probabilidad (término estadístico)	p
Factor de Crecimiento Símil a Insulina	IGF	Progesterona	P
Factor de Transformación de Crecimiento	TGF	Prolactina	Prl
Factor de Necrosis Tumoral	TNF	Promedio (término estadístico)	x
Fosfatasa ácida	F Ac	Radioinmunoanálisis	RIA
Fosfatasa alcalina	F Al	Reacción de polimerasa en cadena	PCR
Globulina Transportadora de Corticosteroides	CBG	Revoluciones por minuto	rpm
Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales	SHBG	Recién nacido	RN
Globulina Transportadora de Hormonas Tiroideas	TBG	Resonancia Magnética	RM
Grado Celsius	°C	RNA de Ribosomas	rRNA
Gramo	g	RNA Mensajero	mRNA

## Abreviaturas

<b>Término</b>	<b>Abreviatura o Sigla</b>	<b>Término</b>	<b>Abreviatura o Sigla</b>
Somatostatina	SS	Virus de Inmunodeficiencia Humana	VIH
Segundo	s	Vitamina D2, Ergocalciferol	Vit D2
Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida	SIDA	Vitamina D3, Colecalciferol	Vit D3
Sistema Nervioso Central	SNC	1,25-dihidroxi-vitamina D2,	1,25 (OH)2 D2
Subcutáneo	sc	1,25-dihidroxi-ergocalciferol	1,25 (OH)2 D2
Sulfato de Dehidro Epi Androsterona	DHEA-S	1,25-dihidroxi-vitamina D3,	1,25 (OH)2 D3
Testosterona	T	1,25-dihidroxi-colecalciferol	1,25 (OH)2 D3
Tiroglobulina	Tg	3,5,3'-triyodotironina	T3
Tirotropina	TSH	3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa	rT3
Tiroxina	T4	3',5'-adenosina monofosfato cíclico	cAMP
Tiroxina Libre	T4L	17-hidroxi progesterona	17OHP
Tomografía Axial Computarizada	TAC	25-hidroxi-vitamina D2	25OHD2
Tuberculosis	TBC	25-hidroxi-ergocalciferol	25OHD2
Ultravioleta	UV	25-hidroxi-vitamina D3	25OHD3
Unidad Internacional	IU	25-hidroxi-colecalciferol	25OHD3
Valor Normal o de referencia	VN	24,25-dihidroxi-vitamina D3	24,25 (OH)2 D3
Velocidad de Sedimentación Eritrocítica	VHS	24,25-dihidroxi-colecalciferol	24,25 (OH)2 D3
Versus	vs		

### Abreviaturas de Instituciones

American Diabetes Association	ADA
Food and Drug Administration (EEUU)	FDA
Instituto de Salud Pública (Chile)	ISP
Ministerio de Salud (Chile)	MINSAL
Nacional Institute of Health (EEUU)	NIH
Organización Mundial de la Salud	OMS
Organización Panamericana de la Salud	OPS
Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes	SOCHED

Nótese que a ninguna abreviatura o sigla se le agrega "s" para indicar plural.

## Índice de temas publicados el año 2009

Ácidos Biliares y Glucosa	1: 29	Hormona de Crecimiento	3: 173
ACTH	1: 13	Humanización de la Medicina	1: 45; 2: 115; 3: 179; 4: 249
Adenoma Hipofisiario	3: 162; 4: 215; 4: 241	Información Médica, Análisis	3: 166
Adolescencia	1: 5; 1: 24; 2: 87; 4: 215	Insulina, Medicación	4: 223
Cáncer Diferenciado de Tiroides	2: 94; 4: 204	Marcadores Tumorales	4: 204
Cortisol	1: 13	Masa y Arquitectura Ósea	1: 36
Diabetes Mellitus Tipo 1	3: 142; 4: 228	Melatonina	1: 13
Diabetes Mellitus Tipo 2	1: 19; 4: 210; 219	NEM Tipo 1	2: 108
Educación de Pacientes	1: 56; 2: 127; 3: 191; 4: 258	Obesidad Infantil	1: 5
Embarazo, Autoinmunidad tiroidea	3: 147	Orbitopatía de Graves	2: 98
Estadística, Cálculo de Probabilidades	1: 52	Personalidades de la Endocrinología	1: 47; 2: 117; 3: 181; 4: 251
Estadística, Docimacia de Hipótesis	4: 256	Prolactina, medición	2: 82
Estadística, Variables Aleatorias	2: 122; 3: 185	Pubarquia Precoz	2: 87
Gen <i>CIP17</i>	3: 142	Resistencia a Insulina	4: 223
Gónadas y Psicofármacos	2: 102	Retardo de crecimiento	3: 173
Hemibalismo	4: 219	Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes	1: 64
Hígado Graso No Alcohólico	4: 235	Síndrome Metabólico	4: 235
Hiperaldosteronismo Primario	3: 154	Timo	2: 94
Hiperplasia Suprarrenal Congénita	1: 24	Tomografía Computada Cuantitativa Tridimensional	1: 36
Hipertiroidismo	2: 98	Tumor Testicular	1: 24
Hipotiroidismo subclínico	3: 147		

## Índice de Autores año 2009 (Números 1, 2, 3 y 4)

<b>A</b>		Cavada Gabriel	5 <sup>a</sup> , 52 <sup>e</sup> , 122 <sup>e</sup> , 185 <sup>e</sup> , 256 <sup>e</sup>	Guzmán Ana María	82 <sup>a</sup>
Acuña Maribel	210 <sup>a</sup>	Codner Ethel	142 <sup>a</sup>	Guzmán Sergio	13 <sup>a</sup>
Aninat Felipe	19 <sup>a</sup>	Cordero Francisco	215 <sup>e</sup> , 219 <sup>e</sup>	<b>H</b>	
Araya Verónica	223 <sup>b</sup>	Cosentino Marcela	5 <sup>a</sup>	Hernández María Isabel	173 <sup>b</sup>
Arab Juan Pablo	235 <sup>b</sup>	<b>D</b>		<b>I</b>	
Arias Macarena	215 <sup>e</sup> , 219 <sup>e</sup>	Del Río Pilar	102 <sup>b</sup>	Iñiguez Germán	142 <sup>a</sup>
Arrese Marco	235 <sup>b</sup>	Durán-Sandoval Daniel	29 <sup>b</sup>	<b>J</b>	
Arteaga Eugenio	13 <sup>a</sup> , 82 <sup>a</sup> , 147 <sup>a</sup>	<b>E</b>		Jeria Alvaro	102 <sup>b</sup>
<b>B</b>		Eyzaguirre Francisca	5 <sup>a</sup> , 87 <sup>a</sup> , 142 <sup>a</sup>	<b>L</b>	
Bancalari Rodrigo	87 <sup>a</sup>	Espinoza Jaime	223 <sup>b</sup>	Lagos Marcela	82 <sup>a</sup>
Barberán Marcela	215 <sup>c</sup>	<b>F</b>		Lanas Alejandra	204 <sup>a</sup> , 219 <sup>c</sup>
Baudrand René	108 <sup>b</sup>	Fardella Carlos	154 <sup>b</sup>	Liberman Claudio	215 <sup>c</sup>
Bermejo José Carlos	115 <sup>b</sup> , 179 <sup>b</sup> , 249 <sup>b</sup>	Fernández Cristina	204 <sup>a</sup>	López Patricia	142 <sup>a</sup>
Bolte Lilian	228 <sup>b</sup>	Flores Juan Carlos	5 <sup>a</sup>	López A. José Manuel	98 <sup>c</sup>
<b>C</b>		<b>G</b>		López M. José Manuel	4 <sup>f</sup> , 80 <sup>f</sup> , 94 <sup>c</sup> , 98 <sup>c</sup> , 140 <sup>f</sup> , 162 <sup>c</sup> , 181 <sup>b</sup> , 202 <sup>f</sup>
Cabané Patricio	204 <sup>a</sup>	Gac Patricio	204 <sup>a</sup>	<b>M</b>	
Campino Carmen	13 <sup>a</sup> , 147 <sup>a</sup>	García Cristián	24 <sup>c</sup> , 36 <sup>b</sup>	Martínez Carolina	24 <sup>c</sup> , 94 <sup>e</sup> , 147 <sup>a</sup>
Campusano Claudia	102 <sup>b</sup>	García Gabriela	5 <sup>a</sup>	Meriq Verónica	87 <sup>a</sup>
Cardemil Felipe	19 <sup>a</sup>	García Hernán	5 <sup>a</sup> , 87 <sup>a</sup> , 228 <sup>b</sup>	Mohr Jacqueline	142 <sup>a</sup>
Carrasco Carmen	162 <sup>c</sup> , 241 <sup>b</sup>	García Marisol	98 <sup>c</sup> , 147 <sup>a</sup> , 162 <sup>c</sup>	Molina Marcela	24 <sup>c</sup>
Carvajal Cristián	154 <sup>b</sup>	García-Férez José	45 <sup>h</sup>	Mosso Lorena	147 <sup>a</sup> , 154 <sup>b</sup>
Carvajal Jorge	147 <sup>a</sup>	Goycolea Manuela	82 <sup>a</sup>		
Cassorla Fernando	142 <sup>a</sup> , 173 <sup>b</sup>				
Castillo Carmen	147 <sup>a</sup>				
Cattani Andreina	24 <sup>c</sup>				

## Índice de Temas y Autores

<b>N</b>					
Novik Victoria	19 <sup>a</sup> , 210 <sup>a</sup>	Riquelme Arnoldo	235 <sup>b</sup>	Tapia Verónica	204 <sup>a</sup>
		Rodríguez Luis	82 <sup>a</sup>	Torres-Farfán Claudia	13 <sup>a</sup>
<b>P</b>		Rodríguez José Adolfo	117 <sup>h</sup>	Trucco C.	13 <sup>a</sup>
Parada Jacqueline	82 <sup>a</sup>	Rodríguez Ricardo	47 <sup>h</sup>		
Pérez Francisco	142 <sup>a</sup>	Román Rossana	5 <sup>a</sup> , 87 <sup>a</sup>	<b>V</b>	
Pineda Pedro	204 <sup>a</sup> , 219 <sup>c</sup>	Romero Carmen	223 <sup>b</sup>	Valderrama Horacio	19 <sup>a</sup>
				Valdivieso Sergio	102 <sup>b</sup>
<b>Q</b>		<b>S</b>		Valenzuela Francisco	13 <sup>a</sup>
Quiroga Teresita	82 <sup>a</sup>	Sapunar Jorge	166 <sup>d</sup>	Valenzuela María José	210 <sup>a</sup>
		Serón-Ferré María	13 <sup>a</sup>	Vega Vanesa	5 <sup>a</sup>
<b>R</b>		Silva Ricardo	5a, 87 <sup>a</sup>	Velasco Andrés	13 <sup>a</sup>
Ramírez Carolina	235 <sup>b</sup>	Solari Sandra	82 <sup>a</sup>	Villanueva Pablo	162 <sup>c</sup>
Reyes M. Loreto	36 <sup>b</sup>				
Ríos Juan Carlos	82 <sup>a</sup>	<b>T</b>		<b>Y</b>	
		Tapia Joaquín	5 <sup>a</sup>	Youlton Ronald	87 <sup>a</sup> , 251 <sup>h</sup>

a: Artículo Investigación

b: Artículo Temático

c: Caso Clínico

d: Docencia

e: Estadística

f: Editorial

h: Humanismo e Historia

o: Otro