

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Sumario

Editorial

Enfermedades de la modernidad: una mirada desde la disciplina biopsicosocial.
pág. 61

Artículos Originales

Factores pronósticos de fracaso terapéutico al radioyodo en Enfermedad de Graves.
pág. 62

Frecuencia del polimorfismo C1858T del gen PTPN22 y marcadores de autoinmunidad en pacientes chilenos con diabetes tipo 1 y enfermedad celíaca.
pág. 68

Caso Clínico

Hipocalcemia asociada a hiperfosfemia y PTH elevada: caso clínico.
pág. 76

Artículo por Revisión

Zinc y diabetes: un nutriente importante en su prevención y tratamiento.
pág. 82

Artículo por Invitación

Imágenes moleculares con análogos de somatostatina.
pág. 93

Summary

Editorial

Diseases of modernity: a view from the biopsychosocial discipline.
pp. 61

Original Article

Frequency and prognostic factors of radioiodine treatment failure in basedow graves disease.
pp. 62

C1858t polymorphism of protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (PTPN22) gene in diabetic and celiac patients.
pp. 68

Case Report

Hypocalcemia, vitamin D deficiency and elevated PTH levels in a patient with celiac disease. Report of one case.
pp. 76

Review Article

Zinc in the prevention and treatment of diabetes.
pp. 82

Invited Review

.
pp. 93

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.

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.

Está incluida en al base de datos Latinex-Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal.

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

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

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

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

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, 3^{er} piso, Providencia, Santiago, Chile.

Tel: (56) - 02 - 223 0386

(56) - 02 - 753 5555

Fax: (56) - 02 - 753 5556

E-mail: 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

Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

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

- | | |
|---------------------------|--|
| Dr. Fernando Cassorla G. | IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile. |
| Dra. Andreína Cattani O. | Dpto. Pediatría Pontificia Universidad Católica de Chile. |
| Dra. Ethel Codner D. | IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile. |
| Dr. Oscar Contreras O. | Dpto. Radiología. Pontificia Universidad Católica de Chile. |
| Dr. Carlos Fardella B. | Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile. |
| Dra. Cecilia Jhonson P. | IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile. |
| Dra. Gladys Larenas Y. | Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera. |
| Dr. Claudio Liberman G. | Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile. |
| Dr. Rodrigo Macaya P. | Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile. |
| Dr. Alberto Maiz G. | Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile. |
| Dra. Elisa Marusic B. | Unidad Fisiopatología Universidad de los Andes. |
| Dra. Verónica Mericq G. | IDIMI/Hospital San Borja Arriarán. Universidad de Chile. |
| Dr. Fernando Munizaga C. | Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán. |
| Dr. Santiago Muzzo B. | Dpto. Pediatría INTA, Universidad de Chile. |
| Dr. Pedro Pineda B. | Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile. |
| Dr. José A. Rodríguez P. | Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile. |
| Dr. José Luis Santos M. | Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile. |
| Dra. María J. Serón-Ferré | Lab. Cronobiología Universidad de Chile. |
| Dra. Teresa Sir P. | Lab. Endocrinología y Metabolismo Hospital San Juan de Dios. |
| Dra. Paulina Villaseca D. | Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile. |

Comité Editorial Asesor Regional

- | | |
|-------------------------|---|
| Dr. Domingo Montalvo V. | Hospital Regional Juan Noe de Arica. |
| Dra. Vinka Giadrosik R. | Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. |
| Dra. Verónica Mujica E. | Facultad de Medicina. Universidad de Talca. |
| Dra. Sylvia Asenjo M. | Facultad de Medicina. Universidad de Concepción. |
| Dr. Jorge Sapunar Z. | Facultad de Medicina. Universidad de la Frontera. |

Comité Editorial Asesor Internacional

- | | |
|-------------------------------|---|
| Dr. Antonio Fontanellas | Centro de Investigaciones Médicas Avanzadas (CIMA).
Universidad de Navarra, Pamplona. España. |
| Dr. Luis Mauricio Hurtado L. | Unidad de Cirugía General y Clínica de Tiroides.
Hospital General de México. D.F. México. |
| Dr. Camilo Jiménez | Departamento de Neoplasias Endocrinas y Desórdenes
Hormonales. División de Medicina Interna.
The University of Texas. Anderson Cancer Center. Houston, USA. |
| Dr. José Alfredo Martínez | Catedrático de Nutrición. Departamento de Fisiología y Nutrición.
Universidad de Navarra, Pamplona. España. |
| Dr. Rodolfo Rey | Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE-CONICET),
División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez,
Buenos Aires. Argentina. |
| Dr. Alfredo Reza Albarrán | Profesor de Endocrinología y Medicina Interna. Universidad
Nacional Autónoma de México (UNAM), Instituto de la Nutrición
Salvador Zubirán, D.F. México. |
| Dr. Juan Francisco Santibáñez | Professor of Research Institute for Medical Research.
University of Belgrade. Belgrado, Serbia. |
| Dr. Manuel Serrano-Ríos | Catedrático de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos.
Universidad Complutense de Madrid. España. |



Fundada el 4 de Junio de 1958.
Sociedad Filial de la Sociedad Médica de Santiago (Sociedad Chilena de Medicina Interna)

Directorio 2011 - 2013

Presidente

Dr. Néstor Soto I.

Past Presidente

Dr. Nelson Wohlk G.

Vicepresidente

Dr. Gilberto González V.

Secretaria General

Dra. Carmen Carrasco M.

Tesorera

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Directores

Dra. Raquel Burrows A.	(Representante Pediatría)
Dr. Sergio Brantes G.	(Representante Área Oriente)
Dr. Cristián Carvajal M.	(Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)
Dr. Francisco Cordero A.	(Representante Área Norte)
Dr. Héctor Gajardo L.	(Representante Clínicas Privadas y Hospitales Privados)
Dra. Roxana Gayoso N.	(Representante GES)
Dr. Renato González E.	(Provincia No GES)
Dr. Germán Iñiguez V.	(Representante Ciencias Fundamentales)
Dra. Beatriz Jiménez R.	(Representante Área Occidente)
Dra. Ximena Lioi C.	(Representante Área Centro-Sur)

Invitado

Dr. René Díaz T. (Representante Becados)

La Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes está estructurada en función de Comités de Trabajo, los cuales comprenden las siguientes áreas:

Comité Científico

Comité de Investigación

Comité de Ética

Comité de Socios

Comité de Docencia

Comité Página Web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaria: Sra. Ximena Quinteros F.

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

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

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

Contenido

Editorial

Enfermedades de la modernidad: una mirada desde la disciplina biopsicosocial.
Francisco Pérez B.

61

Artículos Originales

Factores pronósticos de fracaso terapéutico al radioyodo en Enfermedad de Graves.
Victoria Novik, Camila Villalobos, Ignacio Torrejón, Claudio Opazo, Eugenio Jouanne y Felipe Martínez.

62

Frecuencia del polimorfismo C1858T del gen PTPN22 y marcadores de autoinmunidad en pacientes chilenos con diabetes tipo 1 y enfermedad celíaca.

68

Francisca Salas-Pérez, Tamara Loeff W., Carolina Pizarro A., Karla Vásquez O., Elena Carrasco P., Magdalena Araya Q. y Francisco Pérez-Bravo.

Caso Clínico

Hipocalcemia asociada a hiperfosfemia y PTH elevada: caso clínico.
M. Consuelo Espinosa O. y Paula Rojas G.

73

Artículo por Revisión

Zinc y diabetes: un nutriente importante en su prevención y tratamiento.
Rodrigo Valenzuela B., Francisco Pérez B. y Manuel Ruz O.

76

Artículo por Invitación

Imágenes moleculares con análogos de somatostatina.
Juan Carlos Quintana F.

82

Ética Humanismo y Sociedad

Empatía terapéutica y compasión.
José Carlos Bermejo.

93

Personajes de la Endocrinología

Oskar Minkowski.
Francisco Pérez B.

95

Rincón de la Bioestadística

Tópicos de análisis de sobrevida: cuarta parte.
Gabriel Cavada Ch.

96

Autoevaluación

Preguntas de Endocrinología, Endocrinología Infantil y Diabetes Mellitus.
Francisco Pérez B., Gloria López S. y Hernán García B.

97

Noticias desde la SOCHED

100

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

100

Obituario

101

Content

Editorial

Diseases of modernity: a view from the biopsychosocial discipline.
Francisco Pérez B.

61

Original Article

Frequency and prognostic factors of radioiodine treatment failure in basedow graves disease.
Victoria Novik, Camila Villalobos, Ignacio Torrejón, Claudio Opazo, Eugenio Jouanne and Felipe Martínez.

62

C1858t polymorphism of protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (PTPN22) gene in diabetic and celiac patients.

68

Francisca Salas-Pérez, Tamara Loeff W., Carolina Pizarro A., Karla Vásquez O., Elena Carrasco P., Magdalena Araya Q. and Francisco Pérez-Bravo.

Case Report

Hypocalcemia, vitamin D deficiency and elevated PTH levels in a patient with celiac disease. Report of one case.
M. Consuelo Espinosa O. and Paula Rojas G.

73

Review Article

Zinc in the prevention and treatment of diabetes.
Rodrigo Valenzuela B., Francisco Pérez B. and Manuel Ruz O.

76

Invited Review

Juan Carlos Quintana F.

82

Ethics, Humanism and Society

Therapeutic empathy and compassion.
José Carlos Bermejo.

93

Outstanding Endocrinologists

Oskar Minkowski.
Francisco Pérez B.

95

Biostatistics Corner

Survival analysis topics: part four.
Gabriel Cavada Ch.

96

Self-Assessment

Questions about endocrinology and pediatric endocrinology.
Francisco Pérez B., Gloria López S. and Hernán García B.

97

News from SOCHED

100

Calendar of courses, symposia and meetings

100

Obituary

101

Enfermedades de la modernidad: una mirada desde la disciplina biopsicosocial

Diseases of modernity: a view from the biopsychosocial discipline

Se denominan enfermedades de la modernidad, en lugar de las enfermedades infecciosas y enfermedades crónicas. Cada vez estas “enfermedades de la modernidad” causan mayor morbilidad y mortalidad en la población. Actualmente, la obtención de resultados que mejoren la calidad de vida de las personas está siendo interpretada como un proceso multifocal de gran complejidad. Desde esta perspectiva, la biomedicina en general y la endocrinología en lo particular, expanden su abanico de interés hasta aspectos ligados a lo netamente social, es decir, cómo el cuidado y la prevención precoz en situaciones de desventaja, condicionan un comportamiento y un fenotipo en el futuro.

Estos originales enfoques necesariamente van a requerir de nuevas herramientas para dimensionar el impacto en las familias y en las comunidades de ciertos factores sociales tales como las inequidades y las desigualdades sobre patrones de salud y enfermedad. En esta nueva mirada denominada biopsicosocial, ciertos factores que se percibían lejanos hasta hace algunos años, podrían jugar un papel fundamental en determinadas modificaciones del metabolismo y del genoma lo que va a condicionar a un individuo en su desarrollo futuro (impacto del ambiente social en la presentación de fenotipos).

Las primeras luces respecto al impacto de los factores sociales sobre patrones de salud provienen del área de las neurociencias. A modo de ejemplo, ahora se sabe que ambos dominios (social y cerebral) en un niño con malos resultados en el desarrollo intelectual son un producto de las experiencias socioeconómicas y psicológicas tempranas y continuas. En la era de la epigenética (del griego *epi* que significa sobre), ahora se entiende que tanto la naturaleza biológica del individuo, como las interacciones psicosociales pueden modular el metabolismo y controlar la expresión del genoma. Intervenciones en las condicionantes sociales han demostrado una mejoría en las trayectorias de vida de estos individuos.

Un desafío inminente de esta nueva “medicina social” es conectar el enfoque proveniente de los determinantes sociales (equidad, pobreza, desigualdades, etc), el metabolismo (estado nutricional, deficiencia de vitaminas, obesidad, etc) con patrones de epigenética que puedan condicionar el estado de salud y enfermedad en un individuo.

La modulación del genoma por disruptores metabólicos ha sido un importante tema en todos los foros y congresos de los últimos dos años, temas como la restricción nutricional intraútero, el exceso de algunas hormonas como los andrógenos en la madre con Síndrome de Ovario Poliquístico, el exceso de hormonas tiroideas en la mujer gestante y el exceso de glucosa en la embarazada con diabetes gestacional, han abierto la puerta para intentar abordar este fenómeno desde la mirada de los determinantes sociales.

Hasta el día de hoy es poco lo que sabemos sobre la influencia integral de los aspectos sociales, económicos y culturales que inciden en la activación de susceptibilidades biológicas y que impactan en el patrón de enfermedad crónica poblacional. El análisis interdisciplinario en salud (básica, clínica, pública y social) sobre el desarrollo de susceptibilidades biológicas es un ámbito muy complejo, pero a la vez desafiante que debiera estimularnos a su profundización.

Referencias

1. Bedregal P, Shand B, Santos MJ, Ventura-Juncá P. 2010. Aportes de la epigenética en la comprensión del desarrollo del ser humano. Rev Med Chile 138: 366-372.
2. Gillman M. 2002. Epidemiological challenges in studying the fetal origins of the adult chronic disease. International Journal of Epidemiology 31: 294-299.
3. Weaver I, Cervoni N, Champagne F, D’Alessio A, Sharma S, Seckl J, et al. 2004. Epigenetic programming by maternal behavior. Nature Neuroscience 7: 847-854.
4. Thayer Z, Kuzawa C. 2011. Biological memories of past environments: epigenetic pathways to health disparities. Epigenetics 6: 798-803.
5. Charras K. 2011. Psychobiological processes: a gene-environment transactional hypothesis. Med Hypotheses 77: 204-205.

Dr. Francisco Pérez B.
Editor

Artículo Original

Factores pronósticos de fracaso terapéutico al radioyodo en Enfermedad de Graves

Victoria Novik A.¹, Camila Villalobos², Ignacio Torrejón², Claudio Opazo³, Eugenio Jouanne³ y Felipe Martínez⁴

Frequency and prognostic factors of radioiodine treatment failure in basedow graves disease

¹Endocrinología, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

²Internos de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

³Medicina Nuclear, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar.

⁴Becado de Medicina Interna, Hospital Naval Almirante Nef, Escuela de Medicina Universidad de Valparaíso.

Correspondencia:

Victoria Novik Assael

E-mail: victorianovik@gmail.com

Recibido: 17 de diciembre de 2011
Aceptado: 26 de diciembre de 2011

Background: Radioiodine treatment fails in 17% of patients with Basedow Graves disease (BGD). **Aim:** To assess the frequency and possible associated factors of treatment failure of the first radioiodine dose in patients with BGD. **Material and Methods:** Review of medical records of patients with BGD treated with radioiodine at a general hospital between 2004 and 2008. Normal thyroid function or hypothyroidism ensuing after treatment were considered as treatment success criteria. **Results:** According to the databases of the hospital, 298 patients received radioiodine in the study period. Of these, 254 medical records were recovered and 86 were analyzed. Treatment success and failure was recorded in 67 (78%) and 19 (22%) patients, respectively. The mean dose used was 12 ± 2 mCi. Clinically determined goiter size and a high free thyroxin level were significantly associated to treatment failure. The area under the receiver operating characteristic curve (ROC) for a thyroid weight over 60 g, estimated clinically was 0.73, rendering a sensitivity and specificity of 63 and 89% respectively, for this parameter as predictor of treatment failure. **Conclusions:** Thyroid gland size may be a predictor of radioiodine treatment failure. However the variability of the clinical estimation of this parameter casts doubts about its usefulness.

Key words:

Introducción

El I¹³¹ (I¹³¹) es una de las opciones terapéuticas para el hipertiroidismo en la enfermedad de Graves-Basedow (EGB), tanto como tratamiento de primera línea, como en los casos de fracaso al uso de drogas antitiroideas¹. En Estados Unidos, es el tratamiento más utilizado para el manejo definitivo de la EGB². En Chile, el paciente suele ser tratado inicialmente con drogas antitiroideas, pero debido a una recurrencia del 50-60%^{1,3-5} un número importante de pacientes debe recibir I¹³¹ para resolver su condición.

La dosis necesaria de I¹³¹ para lograr una respuesta terapéutica adecuada en pacientes con EGB no es fácil de determinar, ya que ante una misma dosis, existen pacientes que terminan eutiroideos o hipotiroideos, y aproximadamente un 10-20% son refractarios a este tratamiento y deben recibir una nueva dosis^{3,4}.

Se han analizado como posibles factores que influirían en

la respuesta a la terapia con I¹³¹: el género, la edad, el tamaño del tiroides, la captación de I¹³¹ por la glándula, los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas, la terapia con drogas antitiroideas pre y post tratamiento con I¹³¹, entre otros⁶⁻¹⁰. Existen estudios que han validado algunos de estos factores^{6,8,9}, y otros que han desestimado el valor pronóstico de los mismos. En un estudio se evaluó la influencia de estos factores en el tiempo que demoraban los pacientes con EGB en quedar hipotiroideos luego del tratamiento con I¹³¹, determinando que el tiempo de respuesta es impredecible¹¹.

Parece planteable que el poder utilizar dosis calculadas de I¹³¹ según alguno de estos factores predictores, pudiera tener potenciales beneficios sobre el uso de dosis fijas, sin embargo, varios estudios han fallado en demostrar mejoría en la tasa de curación¹²⁻¹⁵.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la frecuencia de fracaso terapéutico (FT) con I¹³¹ en la EGB, y los factores asociados a éste.

Pacientes y Método

Estudio de tipo cohorte retrospectiva, compuesta por pacientes con EGB, que recibieron I^{131} como tratamiento, en el Hospital Dr. Gustavo Frické (HGF), Viña del Mar.

De la Unidad de Medicina Nuclear del HGF, se obtuvo la base de datos con los pacientes que habían recibido I^{131} en la unidad, siendo en total 298 pacientes. La Unidad de Archivo del HGF entregó 254 fichas clínicas las cuales fueron sometidas a revisión.

El **criterio de inclusión** fue haber recibido I^{131} entre 01 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2008 como tratamiento para la EGB en el HGF. El diagnóstico de EGB fue corroborado en la ficha clínica con un valor de hormona tiroestimulante (TSH: Método analítico: Modular Analytics Roche (E 170) Electroquimioluminiscencia) al momento del diagnóstico bajo el mínimo de corte según el laboratorio, más al menos uno de los siguientes criterios: presencia de oftalmopatía tiroidea, cintigrama tiroideo compatible (hipercaptante difuso o hipercaptante multinodular), anticuerpos anti-receptor de TSH (TRAB: Método: enzoinmunoanálisis EIA) positivos (índice de inhibición < de 11%) o tiempo de evolución desde el diagnóstico de hipertiroidismo mayor a 2 años. Como **criterio de exclusión** fue considerado: que el paciente tuviese un diagnóstico distinto a EGB, que ingiriera fármacos que alteren la función tiroidea, que no existiesen datos suficientes en la ficha clínica para completar de manera adecuada la pauta de revisión, no haya sido consignado el valor de TSH al diagnóstico, haber sido sometido a tiroidectomía y ausencia de controles posteriores a la primera dosis de I^{131} . Se intentó contactar a estos pacientes citándolos a control, lo que sólo se logró en 3 pacientes. El análisis de datos se realizó finalmente con 86 pacientes.

El objetivo principal fue determinar la frecuencia de fracaso terapéutico a I^{131} , definido como la necesidad de una segunda dosis del fármaco, y los factores pronósticos del mismo.

Las variables recolectadas desde las fichas clínicas fueron registradas en una base de datos, clasificándolas para facilitar la recolección en las siguientes categorías: datos generales, comorbilidades, datos al diagnóstico, tratamiento con propiltiouracilo (PTU), único fármaco antitiroideo disponible en el HGF en ese período, primera dosis de I^{131} , otras dosis de I^{131} . Entre los datos generales las variables fueron edad y género; entre los datos al momento del diagnóstico: edad, TSH, T4 total y la fracción libre, T3 (Método analítico: Modular Analytics Roche (E 170) Electroquimioluminiscencia; para las determinaciones de hormonas tiroideas), presencia o no de oftalmopatía tiroidea, cintigrama compatible, TRAB y tamaño del bocio; del tratamiento con PTU, haber recibido o no, dosis máxima recibida, tiempo de tratamiento previo al I^{131} y reacciones adversas medicamentosas (RAM). En relación con la primera dosis de I^{131} : indicación de ésta, tiempo desde el diagnóstico de la EGB al momento de la indicación, dosis recibida, tipo de respuesta, tiempo de respuesta y RAM. De las siguientes dosis de I^{131} : dosis recibida, tipo de

respuesta, tiempo de respuesta, tiempo entre dosis, necesidad de dosis adicionales y RAM.

La indicación de I^{131} se categorizó en las siguientes posibilidades: no respuesta a PTU (necesidad de dosis en ascenso en cada control), RAM a PTU, contraindicación de PTU, recaída o recidiva de la EGB, mala adherencia a tratamiento con PTU, fibrilación auricular o cardiopatía, deseo del paciente e indicación no precisable. El tipo de respuesta a I^{131} fue definido como una de las siguientes: libre de enfermedad (hipotiroidismo o eutiroidismo) o la necesidad de una nueva dosis de I^{131} . El tiempo de respuesta a I^{131} se determinó desde el momento de la dosis hasta el control con endocrinólogo en el cual se confirmó ésta.

Se consideró como “caso” a todo paciente con recurrencia o no control de la Enfermedad de Graves y como “control” a todo paciente que no presentara tal evento durante su seguimiento.

El análisis estadístico fue realizado en el software STATA 10. Se realizaron pruebas en base a medidas de frecuencia (porcentajes) para variables cualitativas. Para variables cuantitativas se empleó la prueba de T student o de Mann-Whitney para muestras no pareadas en base a las características de distribución y varianzas de los datos obtenidos. Estas últimas fueron evaluadas a su vez mediante la prueba de Shapiro-wilk y Levéne, respectivamente. Se realizó una curva ROC para tamaño del bocio al examen físico. Los datos extraviados se excluyeron, así como las pérdidas de seguimiento.

Resultados

Un total de 86 pacientes con EGB que recibió radioyodo en el período de estudio fueron analizados. Los datos demográficos y morbilidades asociadas de los pacientes se resumen en la Tabla 1. Los datos clínicos, niveles hormonales y exámenes complementarios al momento del diagnóstico, se resumen en la Tabla 2. De los pacientes estudiados, la mayoría tenía registro del valor de T4 total al momento del diagnóstico, más de la mitad el valor de T3 y sólo unos pocos el de T4 libre. El tamaño del bocio no fue consignado en 9 casos. En relación al diagnóstico, existen algunos pacientes a quienes se les solicitó cintigrama tiroideo y que desarrollaron oftalmopatía tiroidea posteriormente, previo al tratamiento con I^{131} , lo que explica que la suma entre los casos con oftalmopatía tiroidea y cintigrama compatible con EGB sea mayor al número total de casos en el estudio.

Los 86 pacientes recibieron una dosis inicial de I^{131} , de los cuales 67 respondieron quedando libre de enfermedad y en 19 casos se determinó que era necesaria una segunda dosis, lo que equivale al 77,91% y 22,09% respectivamente. Para la dosis recibida se obtuvo una mediana de 12 mCi (RIC (Rango intercuartil): 12-15 mCi). Para el tiempo de respuesta, se obtuvo una mediana de 6,82 meses (RIC: 4,37-11,47 meses), siendo de 5,33 meses para los posteriormente libre de enfermedad y de 8 meses para los que requirieron una segunda dosis (RIC: 3,8-11,37 y 5,77-13,97 respectivamente).

Artículo Original

Tabla 1. Datos demográficos y comorbilidades de la población de pacientes que recibieron I¹³¹

Variables cuantitativas	Mediana	RIC
Edad	46,5	35-52
Variable cualitativas	n de casos	%
Mujeres	73	84,88
Hombres	13	15,12
Hipertensión arterial	8	9,3
Diabetes mellitus	4	4,65
Cardiopatía	4	4,65
Enfermedad pulmonar crónica	4	4,65
Enfermedad neurológica	4	4,65
Enfermedad autoinmune	3	3,49
Hepatopatía crónica	2	2,33
Insuficiencia renal crónica	2	2,33
Enfermedad neoplásica	1	1,16
Tabaquismo	10	11,63
Alcoholismo	3	3,49
Drogas	0	0
Total pacientes	86	100

RIC: rango intercuartil.

Tabla 2. Datos clínicos y exámenes de pacientes al diagnóstico de la enfermedad de Graves-Basedow

Variables cuantitativas	Mediana y RIC	Observados
Edad al diagnóstico (años)	40,56 (28,23-47,04)	86
TSH al diagnóstico (mU/lt)	0,01 (0,005-0,05)	86
T4 total (mcg/dl)	18,8 (14,9-22,7)	59
T4 libre (ng/dl)	4,45 (2,8-5,57)	16
T3 (ng/dl)	358 (225-504)	47
Bocio (gr)	40 (35-50)	77
Variables cualitativas	n y %	Observados
Oftalmopatía	69 (69,77%)	86
Cintigrama compatible	35 (40,7%)	86
TRAB +	1 (1,16%)	86
Tiempo > 2 años	5 (5,81%)	86

TSH = Hormona tiroestimulante; T4 = tiroxina; T3 = triyodotironina; TRAB = anticuerpo anti-receptor TSH; RIC = Rango intercuartil.

De los 19 pacientes que requirieron una segunda dosis, 2 se extraviaron de controles, pudiendo analizar sólo 17 casos. En relación a la respuesta a la segunda dosis, 14 pacientes (82,35%), quedaron libre de enfermedad y en 3 casos (17,65%) se determinó que necesitaban una tercera dosis. Para la dosis recibida en esta segunda oportunidad, se obtuvo una mediana de 15 mCi (RI: 12-15 mCi). En el tiempo de respuesta a la segunda dosis, la mediana fue de 4,47 meses (RI: 3,53-10,87 meses), siendo de 4,34 meses (RI: 3,53-5,97 meses) para los posteriormente libre de enfermedad. En los 3 casos en que se determinó la necesidad de una tercera dosis, los tiempos de respuesta fueron de 7,7; 13,03 y 19,6 meses. En la Figura 1 se resume la respuesta a I¹³¹ de la cohorte a 1 ó 2 dosis.

La Figura 2 muestra las indicaciones de I¹³¹. La Tabla 3 muestra los resultados de la asociación entre las distintas variables con la respuesta a la primera dosis de I¹³¹, en busca de factores pronósticos.

Las variables que resultaron tener una asociación estadísticamente significativa con la repuesta a I¹³¹ fueron: el tamaño del bocio y el valor de T4 total al diagnóstico, en que un mayor tamaño del bocio y un mayor valor de T4 total se asociaron a un mayor FT (p = 0,005 y 0,023 respectivamente). Los valores de TSH, T4 libre y T3 al diagnóstico, el haber recibido o no tratamiento con PTU previo y el género resultaron con valores de p menores de 0,2, lo que demostró tendencia, pero no significancia estadística.

Se intentó realizar una regresión de Cox con las variables significativas y aquellas con un p menor a 0,2 entre la asociación de los distintos factores y la respuesta a I¹³¹ para determinar los factores pronósticos, sin embargo, no pudo realizarse por falta de eventos.

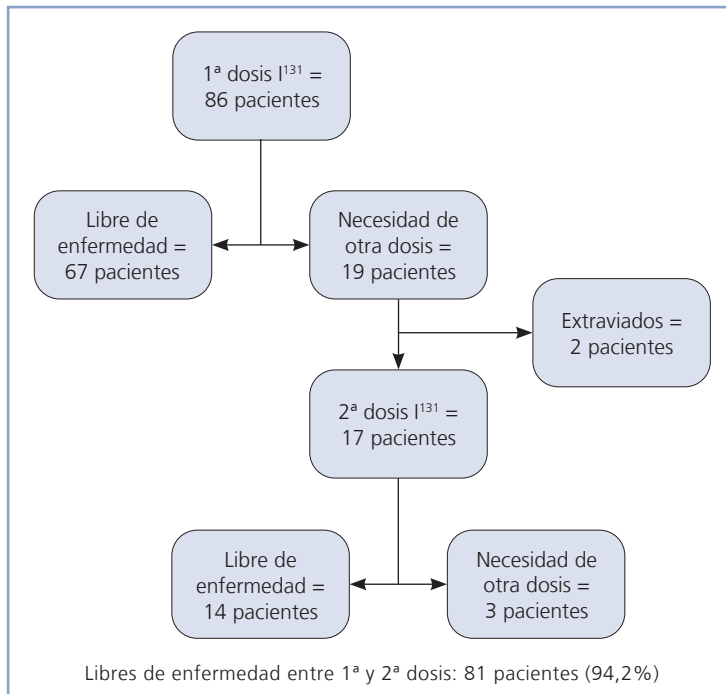


Figura 1. Respuesta a I¹³¹ de pacientes que recibieron una y dos dosis.

Se realizó una curva ROC (Figura 3) para el tamaño del bocio, resultando un área bajo la curva de 0,725 (Intervalo de confianza: IC = 0,554-0,896), determinando que un punto de corte de 60 gramos de bocio al examen físico (según criterio estadístico), es el que tuvo la mejor capacidad para clasificar a los pacientes respondedores o no respondedores a la primera dosis de I¹³¹. Las razones de verosimilitud (Likelihood ratio,

LR) fueron: LR (+) 5,45; LR (-) 0,42.

No fue posible analizar la asociación entre las variables y la respuesta a la segunda dosis por el pequeño número de casos. Tampoco se realizó el análisis de la asociación entre las distintas variables y el tiempo de respuesta al tratamiento con I¹³¹, dado que la falta de control de los pacientes, no permitió un seguimiento cercano en la mayoría de los casos.

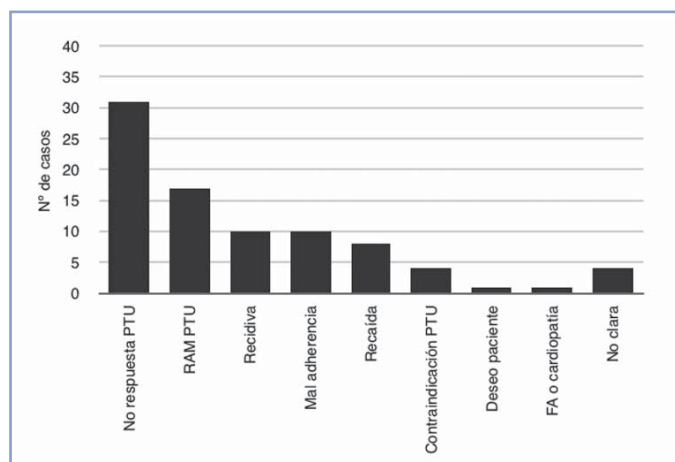


Figura 2. Indicaciones de radioyodo en cohorte de 86 pacientes con Enfermedad de Graves Basedow. PTU: propiltiouracilo; RAM: reacción adversa medicamentosa; FA: fibrilación auricular.

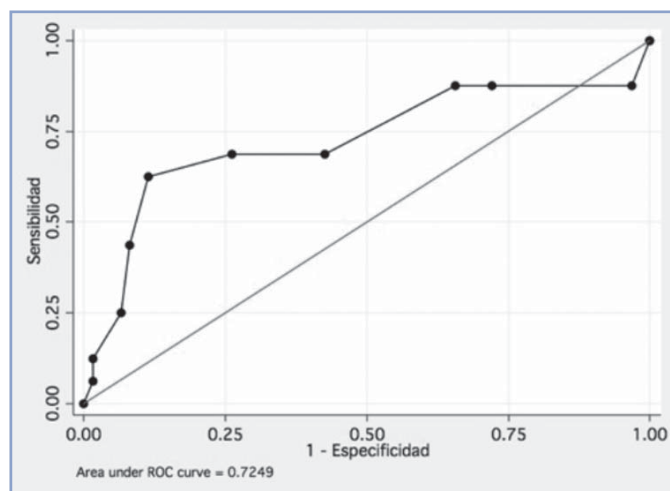


Figura 3. Curva ROC tamaño del tiroides al examen físico en cohorte de pacientes con Enfermedad de Graves.

Tabla 3. Asociación entre factores y respuesta a la primera dosis de radioyodo

Variables cualitativas	Fracaso terapéutico	n = 19	Respuesta satisfactoria	n = 67	Valor de p
	Mediana (RIC)		Mediana (RIC)		
Dosis radioyodo (mCi)	12 (12-15)		12 (12-15)		0,724
Tiempo de tratamiento con PTU (meses)	6,1 (3,33-16,47)	n = 17	11, 115 (5,8-17,37)	n = 66	0,367
Dosis máxima PTU previa (mg)	300 (300-400)	n = 17	300 (300-450) n = 66		0,808
Bocio (gr)	60 (40-75)	n = 16	40 (30-50)	n = 61	0,005
TSH al diagnóstico (mU/lt)	0,014 (0,005-0,1)		0,01 (0,005- 0,049)		0,133
T4 total al diagnóstico (mcg/dl)	21,9 (18,49-25,3)	n = 15	18 (14,85-21,9)	n = 44	0,023
T4 libre al diagnóstico (ng/dl)	7,77 *	n = 1	4,33 (2,6-5,54)	n = 15	0,104
T3 al diagnóstico (ng/dl)	456 (398-635)	n = 9	332 (220-473)	n = 38	0,148
Tiempo de demora I ¹³¹ (meses)	13,37 (7,73-24,57)		15,27 (9,27-28)		0,296
Edad de diagnóstico (años)	35,89 (27,1-45,06)		40,83 (28,56-47,26)		0,463
Variable cualitativa	n		n		Valor de p
Tratamiento con PTU previo (SI/NO)	17/2		66/1		0,121
Oftalmopatía (SI/NO)	15/4		45/22		0,405
Mujeres / Hombres	14/5		59/8		0,150

*Sin rango intercuartil por ser n=1.; PTU = Propiltiouracilo; TSH = Hormona tiroestimulante; T4 = Tiroxina; T3 = Triyodotironina; I¹³¹ = Yodo 131 o radioyodo; RIC = Rango intercuartil.

Artículo Original

Discusión

Los datos demográficos de los pacientes con EGB en esta cohorte son concordantes con lo descrito en la literatura, siendo la gran mayoría mujeres jóvenes². Se encontró una relación mujer: hombre de 5,6:1. En relación a las comorbilidades asociadas, destaca un probable subregistro en datos como tabaquismo, existiendo un promedio muy inferior al consignado en la literatura¹⁶.

Nos parece necesario hacer mención a la falta de datos existentes en todos los casos en relación a los valores de T4 total, T4 libre y T3 al diagnóstico. Es probable que la disponibilidad de la realización de los mismos durante el período de estudio, tenga un rol en la explicación de los datos faltantes.

Los pacientes que debieron recibir una segunda dosis de I¹³¹ fueron un 22,09% del total, valor levemente mayor al encontrado en la literatura³. Un resultado similar se apreció al analizar los pacientes que no respondieron a la segunda dosis y requirieron una tercera. Las dosis en ambas situaciones fueron similares, más bien altas. El porcentaje de pacientes que respondieron con 1 ó 2 dosis de I¹³¹ es similar a lo descrito en trabajos anteriores^{17, 18}.

Así como describe Allahabadia et al⁶, el tamaño del bocio resultó ser un factor pronóstico para la respuesta a I¹³¹. En este estudio, un valor mayor o igual a 60 gramos al examen físico, resultó el mejor valor como factor pronóstico de una mala respuesta a tratamiento, con la mejor relación sensibilidad y especificidad (62,5% y 88,52% respectivamente). Un sesgo de este estudio, además de los inherentes a un estudio retrospectivo, fue la medición del tamaño del bocio, dado que se realizó mediante registro de la palpación realizada por los diversos endocrinólogos del hospital. No se determinó el kappa entre ellos. Markovic en el año 2007⁹, publicó que un mayor volumen de la glándula estimado por ecografía se asoció a una peor respuesta a tratamiento con I¹³¹, lo cual concuerda con los resultados del presente estudio en cuanto a que el mayor tamaño del bocio predice una mala respuesta al I¹³¹.

En este estudio, un valor de T4 total al diagnóstico más elevado se asoció a una peor respuesta al tratamiento con I¹³¹, pero dado el bajo número de eventos, entendidos como fracaso a la primera dosis de I¹³¹, la regresión careció de potencia para detectar un factor pronóstico adicional al tamaño del bocio. A diferencia de otros estudios^{6, 19} no se observó que un mayor valor de T4 libre al diagnóstico sería un valor pronóstico de fracaso terapéutico, pudiendo ser explicado en este caso por la presencia de un único evento de fracaso al tratamiento con I¹³¹ registrado en tal grupo. Tampoco resultaron con significancia estadística el género, la edad al diagnóstico y el haber recibido tratamiento con PTU previo, a diferencia de lo reportado en la literatura^{2, 6, 10, 20, 21} pudiendo deberse a los pocos casos de este estudio.

Las limitantes más importantes para el análisis de la respuesta a la primera dosis de I¹³¹ fueron la ausencia de un control adecuado de los pacientes, considerando las reco-

mendaciones que sugieren un control cercano en los primeros 6-12 meses^{11, 22, 23}, y la falta de disponibilidad de estudio inicial cuando el paciente provenía del sistema privado, con el único fin de recibir I¹³¹ en el HGF. Otro número importante de pacientes se perdieron durante años del control, reapareciendo hipertiroideos. Otro grupo de pacientes tuvo controles post I¹³¹ muy distanciados, lo cual hace poco interpretable el tiempo de respuesta al tratamiento. Algunos de ellos debieron ser excluidos por falta de seguimiento e imposibilidad de constatar la respuesta a I¹³¹.

El bajo número de eventos hicieron poco fiables la aplicación de técnicas de análisis multivariado, por lo que se prefirió mantener la estrategia de análisis inferencial bivariable²⁵.

Finalmente, se sugiere un mejor seguimiento de los pacientes con EGB tratados con I¹³¹, considerando que un porcentaje considerable evoluciona hacia el hipotiroidismo a largo plazo^{3, 24}, y que algunos podrían requerir otra dosis de este radiofármaco. De acuerdo a los resultados de este estudio, un tamaño estimado de la tiroides de 60 gramos o más al examen físico podría orientar a la elección de una mayor dosis de I¹³¹, lo cual podría disminuir el porcentaje de FT al radiofármaco. Esto debiera ser confirmado en estudios prospectivos.

Referencias

1. In H, Pearce EN, Wong AK, Burgess JF, McAneny DB, Rosen JE, et al. 2009. Treatment options for Graves disease: a cost-effectiveness analysis. *J Am Col Sur* 209: 170-179.
2. Nayak B, Hodak SP. 2007. Hyperthyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 36: 617-656.
3. Hegedüs L. 2009. Treatment of Graves' hyperthyroidism: Evidence-Based and emerging modalities. *Endocrinol Metab Clin N Am* 38: 355-388.
4. Reid JR, Wheeler SF. 2005. Hyperthyroidism: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 72: 623-630, 635-636.
5. Benker G, Reinwein D, Kahaly G, Tegler L, Alexander WD, Fassbinder J, et al. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49: 451-457.
6. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard MC, Gough SC, Franklyn J. 2001. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-prognostic factors for outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3611-3617.
7. Alexander EK, Larsen PR. 2002. High dose of (131) I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1073-1077.
8. Törring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren J G, Taube A, et al. 1996. Grave's hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine-a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 2986-2993.
9. Markovic V, Eterovic D. 2007. Thyroid echogenicity predicts outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3547-3552.
10. Walter M, Briel M, Christ-Crain M, Bonnema S, Connel J, Cooper D, et al. Effects of antithyroid drugs on radioiodine treatment:

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.39114.670150.BE (published 20 february 2007).
11. Vijayakumar V, Ali S, Nishino T, Nusynowitz M. 2006. What Influences early hypothyroidism after radioiodine treatment for Graves' hyperthyroidism?. *Clin Nucl Med* 31: 688-689.
 12. Leslie W, Ward L, Salamon E, Ludwig S, Rowe and R, Cowden E. 2003. A randomized comparison of radioiodine doses in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 978-983.
 13. Jarlov AE, Hegedus L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. 1995. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worthwhile? *Clin Endocrinol (Oxf)* 28: 487-496.
 14. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. 1995. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: standard vs calculated 131iodine activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest* 25: 186-193.
 15. Catargi B, Leprat F, Guyot M, Valli N, Ducassou D, Tabarin A. 1999. Optimized radioiodine therapy of Graves' disease: analysis of the delivered dose and of other possible factors affecting outcome. *Eur J Endocrinol* 141: 117-121.
 16. Rojas GC, Gaete JO, González IR, Ortega M A, Figueroa AM, Fritsch RM, et al. 2003. Tabaquismo y salud mental. *Rev Med Chile* 131: 873-880.
 17. Ahmad A, Ahmad M, Young E. 2002. Objective estimates of the probability of developing hypothyroidism following radioactive iodine treatment of thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol* 146: 767-775.
 18. Franklyn JA, Daykin J, Drolc Z, Farmer M, Sheppard MC. 1991. Long-term follow-up of treatment of thyrotoxicosis by three different methods. *Clin Endocrinol (Oxf)* 34: 71-76.
 19. Allahabadia A, Daykin J, Holder R, Sheppard M, Gough S, Franklyn J. 2000. Age and gender predict the outcome of treatment for Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1038-1042.
 20. Velkeniers B, Vanhaelst L, Cytryn R, Jonckheer M. 1998. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: Adjunctive therapy with antithyroid drugs reconsidered. *Lancet* 2: 1127.
 21. Marcocci C, Giancchetti D, Masini I, Golia F, Ceccarelli C, Bracci E, et al. 1990. A reappraisal of the role of methimazole and other factors on the efficacy and outcome of radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 13: 513.
 22. Ginsberg J. 2003. Diagnosis and management of Graves' disease. *CMAJ* 168: 575-585.
 23. Kaplan MM, Meier DA, Dworkin HJ. 1998. Treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27: 205-223.
 24. Metso S, Jaatinen P, Huhtala H, Luukkaala T, Oksala H, Salmi J. 2004. Long term follow-up study of radioiodine treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol* 61: 641-648.
 25. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. 1996. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 49: 1373-1379.

Artículo Original

Frecuencia del polimorfismo C1858T del gen PTPN22 y marcadores de autoinmunidad en pacientes chilenos con diabetes tipo 1 y enfermedad celíaca

Francisca Salas-Pérez¹, Tamara Loeff W.^{1,2}, Carolina Pizarro A.¹, Karla Vasquez O.¹, Elena Carrasco P.¹, Magdalena Araya Q.² y Francisco Pérez-Bravo^{1,2}

C1858T polymorphism of protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (PTPN22) gene in diabetic and celiac patients

¹Laboratorio de Genómica Nutricional. Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
²Laboratorio de Inmuno-genética. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile.

Correspondencia a:
Dr. Francisco Pérez-Bravo
Laboratorio de Genómica Nutricional
Departamento de Nutrición
Facultad de Medicina
Universidad de Chile
Independencia 1027 (3° piso)
Santiago, Chile.
Teléfono: 56-2-978 6242
E-mail: fperez@med.uchile.cl

Recibido: 17 de enero de 2012
Aceptado: 15 de marzo de 2012

Background: A genetic polymorphism called C1858T of protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 (PTPN22) gene has been associated with autoimmune diseases **Aim:** To describe the association between two autoimmune diseases, namely type 1 diabetes (T1D) and celiac disease (CD) and tyrosine phosphatase gene polymorphisms (variant C1858T of PTPN22). **Subjects and Methods:** C1858T single-nucleotide polymorphism within the PTPN22 gene was genotyped in 209 patients with T1D, 43 celiac patients and 100 healthy controls. **Results:** CC gene frequency was 0.906 and 0.790 in CD patients and controls respectively ($p < 0.01$). All analyzed groups had a low frequency of the TT genotype. Compared with the other study groups, patients with T1D had a low frequency of CC genotype (0.636). Also, in these patients, there was a non-significant association between CC genotype and islet cell IA-2 auto antibodies ($p < 0.065$). Among CD patients, CC genotype was significantly associated with anti-transglutaminase or anti endomysial antibodies ($p < 0.03$). **Conclusions:** These results confirm the association of the genetic variant C1858T of PTPN22 with CD. In contrast to published data, this association was not found in T1D patients.

Key words: Type 1 diabetes, genetic markers, Polymorphisms, PTPN22, Autoimmunity.

Introducción

La diabetes tipo 1 (DM1) es un trastorno autoinmune dirigido a la β -células en el páncreas resultante de un proceso autoinmune mediado por células T¹. Corresponde a una de las enfermedades pediátricas más complejas desde la perspectiva epidemiológica y genética^{2,3}. Muchos estudios y recientes revisiones han demostrado que la mayoría de los países muestra un incremento progresivo y sostenido de la DM1 en los últimos años⁴. La explosión epidemiológica de nuevos casos ha centrado la atención en los múltiples factores de riesgo involucrados tales como: la predisposición genética, la dieta, la estacionalidad, los agentes virales, la geografía, la autoinmunidad y la higiene ambiental⁵⁻⁸. Desde el punto de vista inmunológico, la presencia de autoanticuerpos contra epítopes pancreáticos como anticuerpos

anti-insulina (AIA), la isoforma 65 kDa de la decarboxilasa del ácido glutámico, auto-anticuerpos (GAD65) y los anticuerpos asociados a insulinoma (IA-2) son indicadores altamente predictivos del riesgo para desarrollar DM1 cuando se presentan con títulos altos⁹. Se postula que la seroconversión podría ocurrir a edades tempranas (< 10 años de edad), sin embargo, se ha demostrado que la autoinmunidad puede ocurrir a cualquier edad^{10,11}.

En relación a la enfermedad celíaca (EC), esta corresponde a una alteración inmune intestinal crónica con un fuerte componente genético. Su manifestación está gatillada por la ingestión de gluten, proteína que se encuentra en trigo, cebada y centeno. Las manifestaciones clínicas que la caracterizan son síntomas gastrointestinales, típicamente síndrome de mala absorción intestinal (presentación clínica clásica) y manifestaciones extraintestinales (presentaciones atípicas).

Estas últimas a menudo son secundarias a un síndrome de mala absorción subclínico, como por ejemplo, episodios repetidos de anemia ferropriva u osteopenia y osteoporosis en edades tempranas, baja talla u otras en las que predominan los procesos autoinmunes¹²⁻¹⁴.

Desde el punto de vista genético, la DM1 y la EC comparten la gran mayoría de los marcadores genéticos clásicos, principalmente los marcadores HLA de clase II¹⁵. En Chile, la susceptibilidad genética de enfermos celíacos se ha asociado con la conformación DQ8. Esto es concordante con la alta frecuencia de los alelos DR4 (en desequilibrio del ligamiento con DQB1*0302) detectado en los grupos de Amerindios en Chile^{16,17}. En otros países de América Latina como Argentina, se ha visto que un 95% de los pacientes celíacos son portadores de la conformación DQ2 *versus* un 40% en controles. Tanto DQ2 como DQ8 corresponden a conformaciones HLA de clase II también muy frecuentes en población chilena con DM1 y con EC¹⁸.

Dentro de los marcadores genéticos no-HLA que se han estudiado tanto en la EC como en la DM1 se encuentra el gen de la tirosina fosfatasa linfocítica (*PTPN22*). Este gen se ubica en el cromosoma 1p13 y codifica para la proteína tirosina fosfatasa linfocítica también conocida como "Lyp". La proteína Lyp inhibe la transducción de señales del receptor de células T (TCR) por desfosforilación de quinasas importantes para la señalización del receptor¹⁹. Existe un polimorfismo genético denominado C1858T (Arg620Trp) en el gen *PTPN22*, el cual ha sido extensamente estudiado en diversas patologías autoinmunes^{20,21}. La interacción que se produce en la región de Lyp que contiene el polimorfismo genético C1858T interactúa en forma distinta de acuerdo a la carga alélica del portador, lo que produce como resultado una mayor o menor eficiencia en la supresión de la señalización del TCR. Se postula que esta ganancia de función puede predisponer a la DM1 a través de un aumento de la supervivencia de las células T auto-reactivas durante la selección en el timo. Dado que la DM1 y la EC comparten algunos rasgos genéticos, pero no existe un conocimiento acabado de ellos, el propósito de este estudio fue estimar la frecuencia del polimorfismo C1858T y evaluar la posible asociación entre este polimorfismo del gen *PTPN22* y el componente autoinmune en estas dos patologías.

Pacientes y Metodología

El estudio fue realizado en Santiago, Chile con pacientes diabéticos tipo 1 diagnosticados a través de métodos estandarizados (WHO DiaMond Project) durante el período comprendido entre enero de 2007 a diciembre de 2010. Se incluyeron 209 casos diagnosticados durante este período (edad promedio $9,5 \pm 4,2$ años, rango de edad 4 a 17 años). La edad de diagnóstico de los pacientes con DM1 fue de $6,2 \pm 3,5$ años. Además se incluyeron 43 pacientes con EC diagnosticada a través de los criterios internacionales vigentes (que incluyen biopsia intestinal), con edad promedio $25,8 \pm 8,5$ años

(rango de edad 15 a 41 años) y 100 controles, sin diabetes, ni antecedentes de patologías autoinmunes (edad promedio $14,8 \pm 3,2$ años, rango de edad 10 a 19 años). Las muestras de sangre pertenecientes a los pacientes diabéticos fueron obtenidas dentro de un período de tiempo cercano al debut (2-20 días). Todos los pacientes, controles y sus padres firmaron un consentimiento informado para participar en esta investigación. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina, IDIMI e INTA de la Universidad de Chile.

Análisis de anticuerpos

Se realizó un screening serológico para los auto-anticuerpos en las muestras obtenidas de los pacientes DM1 y celíacos y controles). Los autoanticuerpos medidos fueron: anti-ácido glutámico descarboxilasa (65KD) (anti-GAD₆₅) y anti-tirosina fosfatasa (anti-IA2), realizados mediante ELISA comercial (MEDIPAN, Medizin, Alemania). La determinación de anticuerpos anti-transglutaminasa (TTG) y anti-endomisio (EMA) se realizó en suero de pacientes celíacos, mediante ELISA, a través de un kit comercial (IMMCO DIAGNOSTICS, USA). Los coeficientes de variación intraensayo e interensayo para estas determinaciones estuvieron todas dentro de los rangos especificados por el fabricante (intraensayo < 2%; interensayo < 4%). La determinación de todos los anticuerpos se realizó en muestras de suero recolectadas con posterioridad al diagnóstico una vez que el paciente ya se encontraba estabilizado desde el punto de vista glicémico y con dosificación de insulina.

Análisis de polimorfismo genético

De cada paciente y control se obtuvo una muestra de sangre periférica de 3 ml. El suero sobrenadante y los residuos sólidos fueron separados por centrifugación. Se utilizaron 500 ml de sangre para obtener ADN genómico usando un protocolo estándar.

El polimorfismo C1858T se determinó utilizando un método previamente descrito²². Un fragmento de 218 pb que contiene la sustitución de nucleótido simple (SNP) se amplificó utilizando como partidor F1: 5'-ACTGATAATGTTGCTTCAACGG y el partidor reverso R1: 5'-TCACCAGCTTCCTCAACCAC. La reacción de amplificación se realizó con 20 ng de ADN genómico, buffer MgCl₂, desoxirribonucleótidos trifosfato (dNTP) (1,25 mmol/L), partidores (20 pmol/ml), dimetil sulfoxido (DMSO) y Taq polimerasa. Las muestras fueron inicialmente desnaturalizadas durante 2 min a 94° C seguido por 35 ciclos de 94° C durante 30 s, 30 s en 60° C, y 30 s en 72° C, y una extensión final de 2 minutos a 72° C. Los productos amplificados fueron digeridos con 10 unidades de RsaI (New England Biolabs, MA, EE.UU.) en una reacción de 3 horas a 37° C. Los productos digeridos fueron sometidos a electroforesis en un gel de agarosa al 2,5% y visualizados a la luz UV con bromuro de etidio. El alelo 1858T mutante no puede ser digerido y produjo un fragmento único de 218 pb, mientras que para la presencia del alelo 1858C se obtuvieron dos fragmentos, de 176 pb y 46 pb.

Artículo Original

Análisis estadístico

Las comparaciones de frecuencia alélicas y genotípicas entre casos y controles fueron analizadas mediante las pruebas de χ^2 y Prueba exacta de Fisher utilizando el programa SHE-SIS (URL: <http://202.120.7.14/analysis/myAnalysis.php>). Se evaluó la concordancia de las frecuencias genotípicas con

respecto al equilibrio de Hardy-Weinberg mediante la prueba exacta de χ^2 . Las comparaciones de las variables continuas del estudio se realizaron mediante prueba t de Student y la comparación del perfil de anticuerpos se realizó a través de análisis de proporciones. Un valor de p menor de 0,05 fue considerado como estadísticamente significativo.

Tabla 1. Características clínicas y antropométricas de ambos grupos

	Grupo DM1	Grupo EC	Grupo control
n	209	43	100
Edad (años)	17,5 ± 4,2	23,8 ± 8,5	15,8 ± 3,2
Edad Diagnóstico (años)	10,5 ± 7,5	18,3 ± 5,1	-
Hombres/mujeres	89/120	15/28	61/39
IMC (kg/m ²)	23,9 ± 1,4	22,7 ± 2,2	25,6 ± 3,4
Autoanticuerpos positivos (%)	75,7 ^a	45,8 ^b	0,0

^aGAD65 e IA-2. ^bTTG y EMA.

Tabla 2. Distribución de alelos y genotipos para el polimorfismo C1858T del gen PTPN22 en pacientes con DM1, pacientes celíacos y controles

PTPN22	DM1 (n = 209)		Celíacos (n = 43)		Controles (n = 100)	
	n	%	n	%	n	%
CC	133	63,6	39	90,6**	79	79,0
CT	75	35,9*	2	4,6	17	17,0**
TT	1	5,0	2	4,6	0	0,0
Frecuencia Alelo C	341	81,6	80	93,0	175	87,5
Frecuencia Alelo T	77	18,4	6	7,0	17	8,5
CC	133	63,6	41	95,4	79	79,0
CT + TT	76	36,4	2	4,6	17	21,0
Equilibrio HW (p-value)	0,81		0,93		0,90	

*p < 0,001 genotipo CT DM1 versus controles; **p < 0,036 celíacos versus controles (ambos genotipos).

Tabla 3. Asociación entre genotipos PTPN22 y perfil autoinmune en pacientes con DM1 y EC

	GAD65+		IA-2+		TTG+		EMA+	
	n	%	n	%	n	%	n	%
DM1								
CC	99	74,4	91	68,4*				
CT + TT	52	68,4	39	51,3*				
Celíacos								
CC					18	41,9*	18	41,9*
CT + TT					2	4,2	1	2,3

*p = 0,065 CC versus CT + TT en pacientes con DM1; p < 0,01 CC versus CT + TT en pacientes celíacos.

Resultados

La Tabla 1 muestra las características de los pacientes con DM1 y EC desde el punto de vista de su edad de diagnóstico, IMC y porcentaje de autoanticuerpos. No se observan diferencias al comparar los grupos y el título positivo de anticuerpos, como se observa en la tabla alcanza al 75,7% entre los pacientes con DM1 y al 45,8% en los pacientes con EC. La población control fue negativa para los cuatro anticuerpos analizados.

La Tabla 2 resume la información relacionada a la distribución genotípica y alélica de la variante C1858T del gen PTPN22 en los tres grupos estudiados. En todos los grupos se observa una muy baja frecuencia del genotipo TT, fenómeno que es común en todas las series publicadas para este gen en diversas poblaciones y grupos étnicos. Se observó una elevada frecuencia del genotipo CC en pacientes con EC (90,6%), lo que se encuentra dentro de las frecuencias reportadas en la literatura. Respecto al grupo con DM1, se observó una menor frecuencia para este genotipo, lo cual difiere de los trabajos publicados para la variante C1858T en pacientes con DM1, principalmente de origen caucásico. La distribución de frecuencias genotípicas en el grupo control, se situó dentro de los valores descritos en individuos sin patologías autoinmunes.

La Tabla 3 presenta la información relacionada al perfil de autoinmunidad en pacientes con DM1 y celíacos en relación al perfil de auto-anticuerpos característicos en cada patología. Para anti-GAD65 en el grupo con DM1, no se observó una distribución diferente entre los portadores del genotipo CC versus los portadores del genotipo CT. Para la distribución del auto-anticuerpo IA-2, existe una tendencia de mayor frecuencia de pacientes positivos para este anticuerpo en el grupo portador del genotipo CC (68,4% versus 51,3%; p = 0,065). En el caso de la EC, se observó una mayor frecuencia de anticuerpos TTG y EMA en los individuos portadores del genotipo CC (p < 0,01).

Discusión

Este estudio confirma la posible asociación del gen PTPN22/LYP con DM1. La variante alélica T expresada como la combinación CT + TT es significativamente más frecuente en los pacientes con DM1, en comparación con pacientes con EC y controles. Esta asociación no se observa para pacientes con EC, como ha sido publicado en otros estudios²³.

A pesar de que esta asociación entre PTPN22 y DM1 ha sido consistente en diversos estudios poblacionales, lo observado en población chilena con EC no parece seguir el mismo curso. La comparación de frecuencias alélicas para el alelo 1858T es extremadamente baja comparada con el antecedente publicado. El papel de esta variante genética fue abordado por primera vez por Onengut-Gumuscu y cols²⁴ quienes secuenciaron la región codificante del gen PTPN22 e identificaron varias variantes nuevas. El análisis de haplotipos sugirió que el alelo de riesgo 1858T está contenido en un solo haplotipo fuertemente asociado a DM1. En población asiática el sitio 1858 no es polimórfico, lo que podría dar cuenta de la baja frecuencia encontrada en nuestra población. En japoneses y coreanos, otro polimorfismo de nucleótido simple (SNP) 21123G/C ha demostrado estar débilmente asociado con DM1. En grupos caucásicos, este SNP también se asocia con DM1^{19,23,25}.

La DM1 y la EC son enfermedades multifactoriales, con una contribución genética importante. En ambas patologías, existe un amplio número de genes involucrados, siendo el complejo de histocompatibilidad mayor (HLA) de clase II el que presenta la más fuerte asociación en ambos casos, contribuyendo con un OR sobre 4, tanto para DM1 como para EC²³. Dentro de los genes no HLA, ambas enfermedades comparten algunos genes de predisposición, tales como CTLA-4 y PTPN22, pero con contribuciones mucho menores (OR = 1,5).

Este estudio no mostró una asociación fuerte entre la presencia del polimorfismo PTPN22 y el perfil de autoinmunidad en pacientes con DM1^{26,27}. Se observó una mayor tendencia de asociación entre el genotipo CC con una mayor frecuencia de autoanticuerpos IA-2 positivos. Fenómeno similar al observado con otros anticuerpos en un reciente estudio de Kordonouri y cols, en el año 2010²⁶. De forma similar, el genotipo CC mostró mayor asociación con anticuerpos característicos de la EC. Sin embargo, la asociación descrita en otros estudios para PTPN22 y EC²⁸, no se observó en nuestro análisis. En términos de frecuencia alélica para la variante menos frecuente (alelo T), las publicaciones europeas¹⁹ muestran un claro gradiente este-oeste con cifras que van desde un 15,5% en el norte de Europa (países nórdicos), frecuencias intermedias en Francia y España (7,8%) y muy baja frecuencia en Italia (2,5%). Paradojalmente, en DM1 nuestros datos de frecuencia alélica muestran valores de un 18% para el alelo T, frecuencia bastante alta si lo comparamos con las frecuencias observadas en pacientes celíacos y controles (7 y 8,5% respectivamente).

El polimorfismo C1858T del gen PTPN22 ha sido considerado el tercer locus de asociación para DM1, sin embargo, en nuestra población de pacientes con EC y DM1 parece cumplir un papel de menor importancia. Los estudios de polimorfismo genético involucrados en la etiopatogenia de la DM1 y al EC han incrementado significativamente nuestro conocimiento de las vías del sistema inmune que se ven afectadas en estas patologías. Es probable que una combinación de genes relacionados con el sistema HLA, sumado

a los efectos causados por otros genes de menor impacto como la variaciones genéticas en *PTPN22* y *CTLA-4*, permitan aproximarse al riesgo potencial de desarrollar ambas enfermedades.

Agradecimientos

Este estudio ha sido parcialmente financiado por el PROYECTO FONDECYT N° 1100075.

Referencias

- Morran MP, Omenn GS, Pietropaolo M. 2008. Immunology and genetics of type 1 diabetes. *Mount Sinai J Med* 75: 314-327.
- Concannon P, Rich S, Nepom GT. 2009. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med* 360: 1646-1651.
- Van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. 2011. Type 1 diabetes: etiology, immunology and therapeutic strategies. *Physiol Rev* 91: 79-118.
- Vehik K, Dabelea D. 2011. The changing epidemiology of type 1 diabetes: why it is going through the roof?. *Diab Metab Res Rev* 27: 3-13.
- Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, Rewers M. 2003. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 290: 1713-1720.
- Lefebvre D, Powell K, Strom A, Scott F. 2006. Dietary Proteins as Environmental Modifiers of Type 1 Diabetes Mellitus. *Ann Rev Nutr* 26: 175-202.
- van der Werf N, Kroese F, Rozing J, Hillebrands JL. 2007. Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. *Diab Metab Res Rev* 23: 169-183.
- Gale EA. 2002. A missing link in the hygiene hypothesis? *Diabetologia* 45: 588-594.
- Colman PG, McNair PD, Gellert S, Kewming K, Schmidli RS, Steele CE, Harrison LC. 2002. Development of autoantibodies to islet antigens during childhood: implications for preclinical type 1 diabetes screening. *Pediatr Diabetes* 3: 144-148.
- Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D, Krischer JP, Skyler JS, Jackson R, et al. 2009. Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diab Care* 32: 2269-2274.
- Litherland SA. 2008. Immunopathogenic interaction of environmental factors triggers and genetic susceptibility in diabetes: is epigenetic the missing link?. *Diabetes* 57: 3184-3185.
- Fasano A. 2005. Clinical presentation of coeliac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 128: S68-S73.
- Green P. 2005. The many faces of coeliac disease: Clinical presentation of coeliac disease in the adult population. *Gastroenterology* 128: S74-S78.
- Fasano A. 2011. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity and cancer. *Physiol Rev* 91: 151-175.
- Trynka G, Wijmenga C, van Hell DA. 2010. A genetic perspective in coeliac disease. *Trends Mol Med* 16: 537-550.

Artículo Original

16. Pérez-Bravo F, Araya M, Mondragón A, Ríos G, Alarcón T, Roessler JL, Santos JL. 1999. Genetic differences in HLA-DQA1* and DQB1* allelic distributions between celiac and control children in Santiago, Chile. *Hum Immunol* 60: 262-267.
17. Pérez-Bravo F, Martínez-Laso J, Martín-Villa JM, Moscoso J, Moreno A, Serrano-Vela JI, Zamora J, et al. 2006. HLA non-class II genes may confer type I diabetes susceptibility in a mapuche (Amerindian) affected family. *European Journal of Medical Genetics* 49: 37-41.
18. Araya M, Mondragón A, Pérez-Bravo F, Roessler JL, Alarcón T, Ríos G, Bergenfreid C. 2000. Celiac disease in a Chilean population carrying amerindian traits. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 31: 381-386.
19. Burn GL, Svensson L, Sánchez-Blanco C, Saini M, Cope AP. 2011. Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune diseases?. *FEBS Lett* 585: 3689-3698.
20. Bottini N, Vanq T, Cucca F, Mustelin T. 2006. Role of PTPN22 in type I diabetes and other autoimmune diseases. *Semin Immunol* 2006; 18: 207-213.
21. Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, et al. 2008. Shared and distinct genetic variants in type I diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 359: 2767-2777.
22. Steck AK, Liu SY, McFann K, Barriga KJ, Babu SR, Eisenbarth GS, et al. 2006. Association of the PTPN22/LYP gene with type I diabetes. *Pediatr Diabetes* 7: 274-278.
23. Lee YH, Rho H, Choi SJ, Ji JD, Song GG, Nath SK, Harley JB. 2007. The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases-a meta-analysis. *Rheumatology* 46: 49-56.
24. Onengut-Gumuscu S, Ewens KG, Spielman RS, Concannon P. 2004. A functional polymorphism (1858C/T) in the PTPN22 gene is linked and associated with type I diabetes in multiplex families. *Genes Immun* 5: 678-680.
25. Eyre S, Hinks A, Bowes J, Flynn E, Martin P, Wilson AG, et al. 2010. Overlapping genetic susceptibility variants between three autoimmune disorders: rheumatoid arthritis, type I diabetes and coeliac disease. *Arthritis Research* 12: R175.
26. Kordonouri O, Hartmann R, Badenhop K, Kahles H, Illonen J. 2010. PTPN22 1858T allele is associated with younger age at onset of type I diabetes and is not related to subsequent thyroid autoimmunity. *Hum Immunol* 71:731-732.
27. Lempainen J, Vaarala O, Makela M, Veijola R, Simell O, Knip M, et al. 2009. Interplay between PTPN22 C1858T polymorphism and cows milk formula exposure in type I diabetes. *J Autoimmunity* 33: 155-164.
28. Santin I, Castellanos-Rubio A, Aransay AM, Castaño L, Vitoria JC, Bilbao JR. 2008. The functional R620W variant of the PTPN22 gene is associated with celiac disease. *Tissue Antigens* 71: 247-249.

Hipocalcemia asociada a hiperfosfemia y PTH elevada: caso clínico

M. Consuelo Espinosa O.¹, Paula Rojas G.²

Hypocalcemia, vitamin D deficiency and elevated PTH levels in a patient with celiac disease. Report of one case

We report a 56 years old woman that presented a severe hypocalcemia, with a serum calcium of 4.7 mg/dl, after the intake of bisphosphonates. Laboratory examination showed elevated PTH levels (167 pg/ml), hyperphosphatemia, hypomagnesemia and normal phosphate tubular reabsorption. Therefore, the diagnosis of pseudohypoparathyroidism was considered (PHP). However, further studies showed low levels of 25 OH Vitamin D (13.6 ng/ml), osteoporosis, positive anti endomysium antibodies and an endoscopic biopsy, that confirmed the presence of a celiac disease.

Key words: Hypocalcemia, Hipomagnesemia, Hypovitaminosis D, Celiac Disease, Pseudohypoparathyroidism.

¹Becada Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile, SOCHED-Merck.

²Departamento Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.

Correspondencia a:
Dra. M. Consuelo Espinosa O.
Sección Endocrinología
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile.
Santos Dumont 999, Independencia.
Santiago-Chile.
Fono: 9788430
Fax: 7776891
E-mail: espinosa.consue@gmail.com

Recibido: 29 de septiembre de 2012
Aceptado: 15 de marzo de 2012

Caso clínico

Mujer de 56 años. Antecedente de osteopenia (diagnóstico año 2003) e histerectomía por miomatosis uterina (1992). Terapia de reemplazo hormonal por 10 años. G1P1A0. Tabaco 2 cigarrillos/día. Antecedentes Familiares: HTA.

Consultó en agosto de 2009 por astenia progresiva. Exámenes: Calcio (Ca) 6,6 mg/dl (VN 8,4-10,2), fósforo (F) 4,9 mg/dl (VN 2,4-4,1), albúmina 4,0 g/dl (VN 3,4-5,4), Fosfatasas Alcalinas (F Al) 114 UI/l (VN 44 - 147). Se indicó ibandronato 150 mg, posterior a lo cual, presentó calambres y parestesias generalizadas, consultando a urgencia. Exámenes: Ca 4,7 mg/dl, Ca iónico 0,54 mmol/l (VN 1.17-1.29), PTH 111 pg/ml (VN 12-72), magnesio (Mg) 1,52 mg/dl (VN 1,6-2,3), potasio 3,5 meq/l (VN 3,5-5), F 6,15 mg/dl, F Al 106 UI/l, creatinina 0,5 mg/dl (VN 0,5-1,2), bicarbonato 22,5 nmol/l (VN 24-34), glicemia 93 mg/dl (VN 60-100), hemoglobina 11,8 g/dl (VN 12,3-15,3), hematocrito 38,9% (VN 35-47), VHS 14 mm/h (VN 1-12). Es hospitalizada, recibiendo gluconato de Ca endovenoso. Al alta se indicó calcitriol 0,25 ug/d y carbonato de Ca (320 mg de Ca elemental) con colecalciferol (125 UI) 1/d.

En noviembre de 2009 consultó al Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Se evalúa en la anamnesis una ingesta estimada Ca 1120 mg/d y exposición solar de 45 min/d. Sin historia de molestias abdominales o diarrea. Peso 50 kg, talla 1,54 m, Chvostek y Trousseau negativos, examen segmentario normal. Se realiza calcemia de 7,1 mg/dl. Se hospitalizó para evaluación. Exámenes de ingreso: Albúmina 3,6 mg/dl, Ca iónico 1,75 meq/l, PTH 167 pg/ml, fósforo 6,7 mg/dl, Mg 1,6 mg/dl, sodio 141 meq/l (VN 135-146), potasio 4,7 meq/l (VN 3,5-5), cloro 107 meq/l (VN 98-106), calciuria 35,1 mg /24 h (VN 100-400), fosfaturia 190 mg/24 h (VN 340-1000), reabsorción tubular de fosfato (RTF): 97% (VN > 85%), Ac TPO 61,4 UI/ml (VN 0-50), TSH 2,54 uU/ml (VN 0,5-3). Ecografía cervical: Signos de tiroiditis crónica, nódulos en lóbulo izquierdo isocogénicos, bien delimitados, con vascularización periférica, de 7 y 10 mm. Radiografía de manos: Discreta osteopenia. Se manejó con gluconato de Ca endovenoso y luego con carbonato de Ca 4 g/día, calcitriol 0,5 ug/día y Mg 135 mg /día, con corrección de la calcemia y desaparición de la sintomatología. Al alta se reciben niveles de 25 OH Vitamina D de 13,6 ng/ml (VN 20-50) y densitometría ósea (L2-L4: 0,742 g/cm², T score -3,8; cuello femoral izquierdo: 0,692 g/cm², T score -2,7). Se agrega terapia

Caso Clínico

con colecalciferol (esquema de 50.000 U/semanal por 4 semanas y luego 1 dosis mensual por 6 meses). Se detecta Ac anti endomisio positivos y la endoscopia digestiva confirma diagnóstico de enfermedad celíaca. Se inicia régimen libre de gluten, con lo cual aumentó de peso 2 kilos en 3 meses. Exámenes de control (mayo 2010): Ca 8,5 mg/dl, calciuria 27 mg/24 h, fosfatúria 190 mg/24 h, 25 OH Vitamina D 51 ng/ml, RTF 96%, Mg 1,4 mg/dl, F Al 75 UI/L, PTH 74,5 pg/ml. Considerando evolución favorable se suspende calcitriol manteniendo con suplemento de Ca y colecalciferol. Exámenes posteriores (diciembre 2010): PTH 112 pg/ml, Ca 8,9 mg/dl, Mg 1,8 mg/dl, perfil hepático normal, 25 OH Vitamina D 51,6 ng/ml. Densitometría ósea de control (agosto 2011): L2-L4: 0,850 g/cm², T score -2,9 y cuello femoral izquierdo: 0,695 g/cm², T score -2,3. Se realizó PAAF de nódulos tiroideos: negativa para células neoplásicas y signos de tiroiditis crónica.

Se plantean los diagnósticos de:

1. Hipocalcemia sintomática.
2. Déficit de vitamina D.
3. Hipomagnesemia.
4. Enfermedad celíaca.
5. Osteoporosis secundaria.
6. Tiroiditis crónica.
7. Nódulos tiroideos.

Discusión

En el estudio inicial de esta paciente destacaba hipocalcemia asociada a hiperfosfemia y PTH elevada con RTF normal, lo cual nos hizo plantear un trastorno de la acción renal de la PTH, tal como se observa en el Pseudohipoparatiroidismo (PHP). El PHP es un conjunto de entidades clínicas caracterizado por resistencia renal a la hormona paratiroidea (PTH), que se expresa por hipocalcemia, fosfemia elevada o normal, PTH elevada, RTF inapropiadamente normal para los niveles de PTH y falta de generación de AMP cíclico (AMPc) urinario a la prueba de infusión de PTH¹⁻³. Según su presentación clínica y de laboratorio, el PHP se clasifica en 5 subtipos⁴. La presentación clínica de nuestra paciente nos hizo plantear el diagnóstico de PHP tipo II. Este subtipo no presenta osteodistrofia de Albright ni resistencia a otras hormonas y no es hereditario, la infusión de PTH aumenta el AMPc urinario, pero no la fosfatúria⁵. La edad de presentación es variable pudiendo ir desde la infancia hasta la edad mayor, sugiriendo que se trata de un defecto adquirido o asociado a patología intercurrente. Estas alteraciones han sido descritas en relación al déficit de vitamina D⁶. Existen escasas publicaciones de casos de PHP y déficit de vitamina D. Se reportan 3 casos clínicos con una edad de presentación muy variable (3 meses a 28 años), así como los niveles de PTH (228 a 1101 pg/ml) y 25-OH vitamina D (< 5 a 18 ng/dl). Todos presentaban RTF elevada. Recibieron terapia con calcio y vitamina D con regresión del cuadro clínico, que se mantuvo luego de la suspensión de la terapia en 2 de los 3

casos^{6,7}. Recientemente, Seki reporta los casos de 2 adultos jóvenes con déficit de vitamina D que presentaban hipocalcemia, normofosfemia y PTH muy elevada, en quienes se realizó la prueba de infusión de PTH no obteniendo respuesta en la fosfatúria, pero aumentando el AMPc urinario en sólo uno de ellos. De esta forma, se observa que la resistencia a la PTH asociada al déficit de vitamina D tiene mecanismos fisiopatológicos complejos y diversos entre los pacientes⁸.

Por otra parte, la hipomagnesemia secundaria al trastorno malabsortivo agravaría la hipocalcemia, debido a múltiples mecanismos como inhibición de la secreción de PTH, alteración de la señalización del receptor sensor de calcio, disminución de la hidroxilación renal de la vitamina D y resistencia a la acción de ambas hormonas en tejidos periféricos^{1,9,10}.

En conclusión, tanto el déficit de vitamina D como la hipomagnesemia pueden producir un trastorno funcional de la acción renal de la PTH sobre la RTF remediando un PHP, como lo observado en este caso. En ausencia de la prueba de infusión de PTH y/o test genético, no es posible confirmar el diagnóstico de un PHP. En nuestra paciente, la corrección de las alteraciones bioquímicas con la sustitución de vitamina D y el tratamiento de la enfermedad celíaca con la consiguiente normalización de la magnesemia fueron el fundamento diagnóstico de la resistencia renal transitoria a la acción de PTH secundaria hipovitaminosis D e hipomagnesemia.

El uso de bifosfonato en la paciente, constituyó un factor precipitante claro para agravar la hipocalcemia, lo cual ha sido descrito previamente¹¹. La indicación de bifosfonato en presencia de hipocalcemia es un error clínico que debemos recordar y para evitarlo, debemos realizar un completo estudio bioquímico previo a la indicación del tratamiento en la osteoporosis.

La disminución de la densidad ósea y la deficiencia de vitamina D son tan frecuentes en la post-menopausia que habitualmente no se plantea el diagnóstico de enfermedad celíaca (EC), sin embargo, debemos señalar que se ha encontrado EC en un 7 a 9% de pacientes con osteoporosis, por lo que se recomienda tener un alto índice de sospecha de esta patología¹².

Referencias

1. Kronenberg H, Melmed S, Polonsky K, Larsen P. 2008. Hormones and disorders of mineral metabolism. En: Williams Textbook of Endocrinology, 11th ed. Philadelphia Editorial Saunders Elsevier, 1224-1269.
2. Maeda S, Fortes E, oliveira U, Borba V, Lazaretti M. 2006. Hypoparathyroidism and Pseudoparathyroidism. Arq Bras Endocrinol Metab 50: 664-673.
3. Bastepe M, Jüppner H. 2000. Pseudohypoparathyroidism: New Insights into an Old Disease. Endocrinol Metab Clin North Am 29: 569-589.
4. Richard N, Abeguile G, Coudray N, Kottler M. 2010. Epigenetics and pseudohypoparathyroidism. Pathol Biol 58: 367-371.
5. Rao DS, Parfitt AM, Kleerekoper M, Puno B, Frame B. 1985. Dissociation between the effects of endogenous

- parathyroid hormone on adenosine 3',5'-monophosphate generation and phosphate reabsorption in hypocalcemia due to vitamin D depletion: an acquired disorder resembling pseudohypoparathyroidism type II. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 285-290.
6. Srivasta T, Alon U. 2002. Stage I vitamin D deficiency rickets mimicking pseudohypoparathyroidism type II. *Clin pediatr* 41: 263-268.
 7. López J, Carrasco C. 2004. ¿Pseudohipoparatiroidismo o déficit de vitamina D? *Rev Med Chile* 132: 1527-1531.
 8. Seki T, Yamamoto M, Kimura H, Tsuiki M, Ono M, Miki N, et al. 2010. Vitamin D deficiency in two young adults with biochemical findings resembling pseudohypoparathyroidism type I and type II. *Endocrine Journal* 57: 735-744.
 9. Estep H, Shaw W, Watlington C, Hobe R, Holland W, Tucker G. 1969. Hypocalcemia Due to Hypomagnesemia and Reversible Parathyroid Hormone Unresponsiveness. *J Clin Endocr* 29: 842.
 10. Rude R, Oldham S, Singer F. 1975. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clinical Endocrinology* 5: 209-224.
 11. Schussheim D, Jacobs T, Silverberg S. 1999. Hypocalcemia associated with alendronato. *Ann Intern Med* 130: 329.
 12. Collin P, Kaukinen K, Valmaki M, Salmi J. 2002. Endocrinological Disorders and Celiac Disease. *Endocrine reviews* 23: 464-483.

Artículo por Revisión

Zinc y diabetes: un nutriente importante en su prevención y tratamiento

Rodrigo Valenzuela B.¹, Francisco Pérez B.² y Manuel Ruz O.²

Zinc in the prevention and treatment of diabetes

¹Escuela de Nutrición y Dietética. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
²Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

Correspondencia a:
Rodrigo Valenzuela B.
Casilla 1227. Independencia,
Santiago, Chile.
Fono: 56-2-9786014
Fax: 56-2-9786182
E-mail: rvalenzuelab@med.uchile.cl

Recibido: 13 de diciembre de 2012
Aceptado: 26 de marzo de 2012

Zinc (Zn) is an essential micronutrient for humans and other organisms. It participates in the activity of more than 300 enzymes and in important cellular processes such as cell division and apoptosis, as well as cellular signaling. The concentration of Zn in humans is highly regulated, and alterations in Zn homeostasis have been associated with several diseases including diabetes. Zn supplementation in humans and other mammals has been associated with improved glycemic control in both type 1 and type 2 diabetes mellitus, however the underlying molecular mechanisms involved in this process have not yet been fully elucidated. Zn appears to have a key role in insulin biosynthesis and activity, mainly by decreasing the production of certain cytokines such as IL-1 β and IL-6, associated with pancreatic β cell death during the inflammatory process characteristic of type 2 diabetes. It also improves insulin mediated signal transduction in target cells, improving metabolic control. Zn could play an important role in the development of diabetes mellitus, since a genetic polymorphism of the Zn transporter ZnT-8 may be associated with an increased risk of type 2 diabetes. In this article we analyze the available information supporting the therapeutic use of Zn as a coadjutant in the metabolic control of diabetes mellitus.

Key words: Zinc, Diabetes mellitus, insulin, pancreatic β cell, Zn transporters.

Introducción

El origen de la diabetes mellitus (DM) se debe a un defecto en la secreción de insulina por parte de la célula β (islotos de Langerhans) en el páncreas, una alteración en el receptor de insulina o alteraciones a nivel post-receptor en las células blanco de los diferentes tejidos donde esta actúa¹. En el desarrollo de la DM participan diversos factores de riesgo, tales como genéticos, metabólicos y/o ambientales². Por otro lado, el zinc (Zn) es un nutriente (micronutriente) de carácter esencial para el ser humano; el Zn tiene un rol clave en un importante número de procesos fisiológicos entre los que destacan; regulador y componente de más de 300 enzimas, división, proliferación, apoptosis y señalización celular. Esta situación determina que una alteración en el estado nutricional del Zn (homeostasis) puede contribuir al desarrollo de diversas patologías, especialmente las crónicas no transmisibles³. El Zn tiene una participación relevante en la fisiología de la célula β , regulando diversas vías metabólicas; entre las que destaca la expresión génica de la insulina⁴, siendo así que diversos investigadores plantean que el Zn tendría una participación significativa en la prevención de desarrollar DM2, mediante la regulación que este ejercería en el metabolismo de la insulina^{5,6}.

En el siglo pasado, desde finales de los años 30 varias investigaciones establecieron que en el páncreas de cadáveres de diabéticos los niveles de Zn eran un 50% menos en comparación con los niveles de Zn observados en cadáveres de sujetos no diabéticos⁷. Cuarenta años más tarde, se demostró en roedores que una dieta deficiente en Zn producía una disminución en la liberación de insulina frente a una carga de glucosa, y una disminución en el contenido de pro-insulina en las células- β ⁸. En la DM es posible observar una reducción en los niveles plasmáticos de Zn, donde una deficiencia importante de este nutriente podría inducir un agotamiento en la actividad de diversas células, entre ellas las células- β ^{5,6,8,9}.

En varios modelos genéticos (roedores) para DM2 se han evidenciado disminuciones en los niveles pancreáticas de Zn¹⁰, es así como la suplementación con Zn en ratones *db/db* (mutantes para el receptor de leptina) permite aumentar los niveles de insulina pancreática, y una disminución en la hiperglicemia e hiperinsulinemia, sugiriendo un rol del Zn en la función pancreática¹¹. En el caso de los ratones *ob/ob* (mutantes para el gen de leptina) la suplementación con Zn genera resultados similares a los observados en los ratones *db/db*⁶. Además, en los ratones *db/db* cuando la dieta es deficiente en Zn se observa hiperglicemia en ayunas con bajos niveles de insulina circulante⁶. Además, el Zn podría mejorar

la sensibilidad a insulina, actuando como potenciador de las vías de señalización insulínica para el transporte de glucosa¹². Específicamente mediante la inhibición de la fosforilación del receptor de insulina (fosforilación de los aminoácidos serina y treonina), lo cual permite mantener la actividad del receptor y la cascada de señales metabólicas necesarias para lograr una respuesta adecuada frente a un aumento en la glicemia¹³.

Metabolismo del Zinc y DM2

Desde que el Zn fue relacionado con la DM2 a raíz del descubrimiento, de que el este formaba parte del complejo insulínico¹⁴ se han realizado múltiples estudios tanto en animales como humanos DM2, con el fin de comprender mejor como el metabolismo del Zn interactúa con la DM2. El hallazgo más consistente, tanto en animales como humanos DM2 es el aumento de la excreción urinaria de zinc, fenómeno descrito como hiperzincuria¹⁵. En humanos, al parecer existen diferencias de género en el metabolismo de Zn, dado que las mujeres diabéticas presentan una mayor excreción urinaria de zinc que los hombres diabéticos¹⁶. Hasta ahora, la causa de la hiperzincuria en animales y humanos diabéticos no ha sido claramente identificada, pero varios estudios indican una correlación entre el aumento en la excreción urinaria de Zn con el aumento en el volumen de orina, poliuria y diuresis osmótica, todos síntomas de la DM2^{16,17}. La hiperglicemia, glucosuria y proteinuria son otros factores asociados al hecho de que la poliuria tenga una influencia directa en la excreción urinaria de Zn, todo generado a consecuencia de la diuresis osmótica gatillada por la hiperglicemia que se observa en los individuos DM2. Estos resultados se sustentan en que individuos DM2, frente a una disminución en los niveles plasmáticos de glucosa presentan una disminución en la excreción urinaria de Zn¹⁸. Además de la hiperzincuria, otros mecanismos que podría explicar un menor contenido de Zn, corresponde a los cuadros inflamatorios crónicos a nivel intestinal, donde el Zn forma un complejo unido a proteínas, lo cual disminuye su absorción y aumenta su excreción intestinal¹⁹. Elementos como calcio, magnesio y otros cationes bivalentes, fitatos, fibra, fosfatos y otros agentes quelantes pueden interferir en la absorción de Zn y posteriormente llevar a un aumento en la excreción intestinal de Zn²⁰.

La pérdida urinaria de Zn en pacientes con DM2 sugiere que estas no pueden ser compensadas con un aumento en la absorción o una disminución en las pérdidas fecales, de hecho un estudio donde utilizaron los niveles de Zn plasmático como indicador del estado de Zn en animales y pacientes con DM2, se demuestra una disminución en su contenido²¹. Siendo posible establecer que el grado de disminución de los niveles de Zn en plasma, pueden ser utilizados como un indicador de la progresión en la enfermedad en pacientes DM1 y 2. La DM2 generalmente se asocia con una disminución en los niveles plasmáticos de Zn, mientras que en la DM1 se observan una situación distinta, donde los niveles plasmáticos están elevados²². Situación que podría ser explicada por la des-

trucción repentina de células pancreáticas β , lo cual provoca una liberación de Zn al plasma. La interpretación del aumento en los niveles plasmáticos de Zn en la DM1, a pesar de la hiperzincuria aún no esté totalmente aclarada, pero si se ha podido establecer que los niveles plasmáticos de Zn podrían depender de la duración de la DM1, observándose mayores niveles al inicio de la DM1, cuando ocurre la destrucción de las células β , y una disminución progresiva, hasta llegar a niveles donde la hiperzincuria supera la capacidad de liberación de Zn desde el páncreas, sugiriendo una pérdida de Zn desde otros tejidos²³. Esta hipótesis se apoya en el hallazgo de una correlación negativa entre la duración de la DM1 y los niveles plasmáticos de Zn²⁴. Además de tener en cuenta que los niveles de Zn plasmáticos no son un buen indicador de su estado nutricional. Sin embargo, la diferencia en los niveles plasmáticos de Zn entre la DM1 y DM2, no se observa al medir la concentración de Zn en leucocitos humanos, donde los niveles de Zn están disminuidos tanto en la DM1 como en la DM2^{22,23}. Esta diferencia en los niveles de Zn, queda demostrada no sólo a nivel plasmático, sino que también en otros tejidos, es así como un estudio en ratas, donde se indujo DM1, se observó una disminución en la concentración de Zn en hígado y riñón, pero un aumento en el tejido óseo²⁵. De acuerdo a estas diferencias, en un estudio realizado en ratones *db/db* se observó una disminución en los niveles de Zn en hueso. Estos datos fueron confirmados en otro estudio realizado en ratas (GK) donde se indujo DM2, donde además de una disminución en los niveles de Zn en hueso, se determinó esta misma situación en riñones, testículos y tejido adiposo, mientras que aumento el contenido de Zn en bazo, páncreas y próstata, lo cual indica que durante la diabetes y su evolución se produce una redistribución corporal de Zn²⁶. En todos estos modelos, la hiperzincuria disminuye cuando disminuyen los niveles plasmáticos de glucosa. La elevada concentración de Zn en algunos tejidos que se observa en los distintos tipos de DM podría ser atenuada por la insulina, lo cual conduce a la hipótesis de que la hiperglicemia sumada a otros trastornos hormonales que ocurren durante el transcurso de la DM participan directamente en la hiperzincuria y los cambios en las concentraciones de Zn en distintos tejidos, esta hipótesis fue fortalecida en varios estudios, uno de ellos demostró que los niveles de Zn plasmáticos en sujetos diabéticos y controles disminuyeron tras la administración oral de glucosa²⁷, y otro estableció una correlación negativa entre los niveles plasmáticos de Zn y la duración de la DM1 y 2. Estos datos demuestran claramente que el metabolismo del Zn se ve alterado en la DM1 y DM2, dejando como un posible blanco terapéutico la suplementación con Zn en la DM.

Rol del zinc en la fisiología de la célula β

El páncreas es un órgano que presenta un importante contenido de Zn, ubicándose en su mayoría en los islotes pancreáticos, y los cambios en los niveles intracelulares de Zn libre se producen en respuesta a estímulos externos, tales como un aumento en las concentraciones plasmáticas de

Artículo por Revisión

glucosa²⁸. Hace varias décadas se demostró que adicionar Zn en una solución intravenosa con insulina disminuía el tiempo necesario para ver el efecto de la insulina²⁹. En las células β , el Zn es esencial para el correcto procesamiento, almacenamiento y secreción de insulina³⁰. La concentración de Zn en el páncreas está considerablemente aumentada en los gránulos donde se almacena la insulina para su posterior secreción, permitiendo establecer que el Zn, está involucrado en el metabolismo de la insulina, almacenamiento y tiempo de acción³¹. Durante las primeras etapas de la DM2, el exceso de secreción de insulina, en combinación con la hiperzincuria puede agotar las reservas de Zn de la célula β ^{32,33}.

Aunque el Zn generalmente se conoce como un supresor fisiológicos de la apoptosis, un estudio realizado en células (MIN6) indicó que el Zn puede inducir apoptosis en de la célula β ³⁴. Sin embargo, en condiciones fisiológicas esta situación no ocurre, de hecho el Zn es un importante co-factor para enzimas antioxidantes (especialmente la SOD Cu/Zn), y es así como los niveles de enzimas antioxidantes están aumentados en la célula β ³⁵. Curiosamente estudios recientes en polimorfismos de metalotioneína (MT) han vinculado un inadecuado metabolismo del Zn y el desarrollo de DM2, lo que sugiere que el metabolismo adecuado de Zn es un mecanismo necesario para el control de la glicemia³⁶. Estudios realizados en ratas sugieren que complejos Zn-MT proporcionarían citoprotección a la célula β contra el daño oxidativo durante la deficiencia de Zn³⁷. Frente a estos antecedentes el Zn probablemente también regula la secreción de glucagón de las células α del páncreas, lo cual generalmente está inhibido durante la hiperglicemia y estimulado durante la hipoglicemia. El Zn inhibe la secreción de glucagón, de hecho la secreción de Zn durante la hiperglicemia, parece ser una señal para las células α para suprimir la secreción de glucagón³⁴.

Mecanismos celulares de transporte de Zinc

En las células, el contenido de Zn además de estar estrictamente regulado, sus concentraciones varían significativamente, es así como por lo general, la concentración intracelular de Zn libre es del orden pico a nano molar, mientras que en plasma el contenido de Zn total es del orden micro a molar. El contenido celular de Zn es regulado por proteínas de transporte, y hoy en día se sabe que existen diferentes proteínas involucradas en su transporte, siendo en la actualidad tema de particular interés³⁸. En bacterias y plantas en el transporte de Zn participan algunos transportadores dependientes de H^+ , Na^+ , Ca^{+2} , bomba $Na^+/K^+/ATP$ asa, pero en células de mamíferos esto aún no ha sido probado, por el contrario los antecedentes actuales sostiene la participación activa de un familia de transportadores específicos de Zn (³⁹).

Transportadores de la familia ZnT y ZIP

El nivel celular de Zn está estrictamente regulado por dos familias de transportadores. La familia ZnT (SCL30A), cuya función es exportar Zn al espacio extra celular o incorporar

Zn a determinados compartimentos celulares, lo cual reduce el contenido citoplasmático de Zn⁴⁰. La familia ZIP (SLC39A), cuya función es importar Zn al intracelular o sacar Zn de determinados compartimentos celulares, lo cual aumenta la concentración citoplasmática de Zn⁴¹. Hasta la fecha se han identificado 14 miembros en la familia de transportadores ZIP, mientras que para la familia ZnT se han identificado 10 miembros. Los transportadores ZIP presentan ocho dominios transmembrana, mientras que los transportadores ZnT tienen sólo seis. En ambos transportadores el Zn se une a la histidina, y algunas isoformas de estos transportadores también presentan afinidad por otros metales, como el cadmio, manganeso, cobre y hierro, lo cual puede inhibir el transporte de Zn³⁴. Tanto la expresión, como el traslado de estas proteínas de transporte es regulada por el propio Zn^{34,42}. La especificidad tisular de estos transportadores también varía, encontrándose algunos en más de un tejido (tanto ZIP como ZnT) y otros ubicados en tejidos específicos. Estos transportadores pueden residir tanto en la membrana plasmática, como en la membrana de distintos organelos⁴². La importancia fisiológica de estos transportadores se subraya en condiciones fisiopatológicas, tales como la acrodermatitis enteropática, trastorno autosómico recesivo, que produce una severa deficiencia en la absorción de Zn en el intestino a causa de múltiples mutaciones en el transportador ZIP4⁴³. Además, una mutación en el transportador ZnT2 ha sido relacionada con una deficiencia neonatal transitoria de Zn, caracterizada por un bajo contenido de Zn en la leche materna^{34,42,43}. En páncreas de roedores se han identificado los transportadores ZIP1-8 y ZIP14, en páncreas humano (mediante Northern blot) se ha detectado el RNAm de ZIP1 y ZIP5, en islotes de ratones se expresan ZIP1 y ZIP9, mientras que ZIP1, ZIP8, ZIP9 y ZIP14 se expresan en gran cantidad en línea celular pancreática MIN6 (ratones y humanos)⁴⁴. Del mismo modo, ZnT1 y ZnT4-9 se expresan en línea celular pancreática MIN6 (ratones y humanos), siendo ZnT5 y ZnT8 los más abundantes^{41,42}. El RNAm de ZnT1-4 se ha detectado en islotes de ratas, sin embargo, no se sabe mucho sobre su papel en el páncreas. ZnT5 se expresa ampliamente, pero es más abundante en las células β y se ha sugerido que tendría un potencial para el transporte bidireccional de Zn, y se expresa tanto en el aparato de Golgi como en los gránulos secretores de insulina⁴⁵. Hace sólo unos años atrás, se ha demostrado que una variante de empalme de ZnT5 se localiza en la membrana plasmática en células de ovario de hámster⁴⁶. Además de sugerir que ZnT5 sería importante en la maduración de osteoblastos y en la fisiología cardíaca. En contraste con ZnT5, ZnT8 tiene un perfil de expresión única que sugiere un papel fisiológico primario en las células β -pancreáticas⁴⁷.

Expresión, localización, estructura y variantes de ZnT8

SLC30A8 (ZnT8) se localiza en el cromosoma 8 en la posición q24.11. El gen contiene ocho exones, está formado por 37 kb y codifica una proteína de 369 aminoácidos. El ZnT8 de ratón y rata comparten el 80 y 76% de identidad con el ZnT8 humano respectivamente⁴⁸. ZnT8 está estrechamente relacio-

nado con ZnT2, ZnT3 y ZnT4, quienes están involucrados en el transporte vesicular de Zn. ZnT2 y ZnT8 tienen la homología más alta (53,5%). La expresión de ZnT8 se ha detectado en monocitos y páncreas, específicamente en los siendo reportada en líneas celulares de roedores y humanos mediante PCR⁴⁹, sin embargo, algunos estudios indican que ZnT8 podría ubicarse también en otros tejidos, tales como; adiposo, linfocitos, folículo de la tiroides y corteza suprarrenal⁵⁰, donde en el caso de la DM1 y 2 niveles elevados de citoquinas pueden alterar la expresión de ZnT8. Estudios recientes indican que ZnT8 es un dímero formado por dos monómeros (peso molecular aproximado de 40 y 90 kDa respectivamente), y que este transportador presentaría polimorfismos, modificando el orden aminoácido, siendo posible que triptofano (W) sea reemplazado por arginina (R) o ácido glutámico (Q), lo cual puede afectar la actividad del transportador. Donde el alelo que codifica para R325, es quien confiere mayor riesgo de desarrollar DM2, y el alelo que codifica W325 el de menor importancia. Al parecer ZnT8 se mayoritariamente se ubica en los gránulos donde se almacena insulina, pero esto aún está en discusión^{51,52}.

La DM2 es una enfermedad multifactorial, donde las variaciones genéticas juegan un papel importante. Recientemente, se identificó un polimorfismo de un solo nucleótido (Arg325Trp) en un estudio caso control realizado en pacientes DM2, donde identificaron cuatro loci que contienen variantes que confieren un alto riesgo de desarrollar DM2⁵³.

Rol de ZnT8 en las células β -pancreáticas

En un experimento, donde se utilizó una línea celular β -pancreática (MIN6) y suplementación de Zn se observó una sobreexpresión de ZnT8 y un mayor contenido celular de Zn, lo cual permite examinar el potencial uso de suplementos de Zn en enfermedades como la DM y revertir la disminución de Zn en la célula β ⁴⁵, otros autores demostraron que al interior de la célula β el Zn se encuentra en la vesículas donde se almacena la insulina, planteando una hipótesis sobre la relación entre el Zn y el almacenamiento de insulina. Además de demostrar que cuando disminuye el contenido de Zn en estas vesículas se altera negativamente la síntesis y secreción de insulina⁵⁴. Un estudio realizado en células α de ratones demostró que una sobre expresión de ZnT8 inhibe la secreción de glucagón en un 50%, mientras que una disminución en su RNAm, estimula la secreción de glucagón en un 70%⁵⁵. Por lo tanto, ZnT8 puede regular directamente la secreción de glucagón como de insulina, quedando pendiente su estudio en humanos, pasa así conocer con claridad el rol del Zn y ZnT8 en los cambios en secreción de glucagón, sensibilidad a insulina y la conversión de proinsulina en insulina. Un aspecto interesante de analizar es el papel de ZnT8 en la supervivencia de la célula β -pancreática durante la DM2, donde una sobreexpresión de ZnT8 no induce citotoxicidad adicional a este tipo de células. Sin embargo, la sobreexpresión de ZnT8 no protege a la célula β -pancreática de la muerte inducida por el agotamiento de Zn, principalmente frente a la presencia de interleuquinas inductoras de apoptosis, tales como IL-1 e IL-6.

Beneficios del zinc en la DM2

El Zn como suplemento nutricional podría tener efectos beneficiosos en la DM, teniendo en cuenta que este se encuentra disminuido a nivel plasmático^{5,6}. Donde la formación de complejos Zn-insulina, sería importante en el metabolismo de esta hormona y el posterior control de la glicemia^{4,8,9,22}. En ratas deficientes en Zn tanto la biosíntesis como la liberación están disminuidas, efecto que se puede revertir una vez corregido el déficit de Zn^{56,57}, donde además es posible observar una disminución tanto en el tiempo de respuesta como en los niveles plasmáticos de glucosa, luego de la administración oral de Zn en conjunto con glucosa⁵⁶. Un estudio realizado en modelo animal con DM2 indican un efecto positivo del Zn en el control de la glicemia, especialmente en indicadores como HbA1C, lo cual sugiere un efecto en el mediano y largo plazo del Zn en sujetos con DM2⁵⁷. Incluso la suplementación con Zn en modelos animales donde se induce DM2, permite retrasar la aparición de la enfermedad, donde se puede observar un efecto citoprotector de las células β -pancreáticas^{58,59}; otros estudios le otorgan un valor significativo a MT, pero estos resultados aún no son confiables en su totalidad. Un papel no menor del Zn en el desarrollo y transcurso de la DM2 es la protección que este ejerce a las células β -pancreáticas, siendo el Zn un componente fundamental en la citoprotección frente al estrés oxidativo que se genera en las células β -pancreáticas durante la DM2. Es así como algunos autores plantean que dentro de los factores genético ambientales una alteración en el metabolismo del Zn puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de DM1 y 2^{3,4,60}. Todos estos antecedentes se sostienen en una serie de evidencias que demuestran un importante papel del Zn en el metabolismo de la insulina, desde su biosíntesis, liberación y acción en receptores de células blanco. La suplementación con Zn también ha demostrado ser eficiente en la prevención del desarrollo de DM2 en ratones genéticamente predispuestos, incluso una vez desencadenada la enfermedad, la suplementación con Zn permite un mejor manejo de la hiperglicemia. Lo cual permite sugerir que el Zn podría ser considerado como un nutriente importante para la prevención y/o tratamiento de la DM⁶⁰⁻⁶². Sin embargo, en humanos aún es necesario realizar más estudios que permitan demostrar con claridad el posible efecto positivo de la suplementación con Zn en la DM, ya sea en su prevención o tratamiento, siendo una causa posible la dosis utilizada o el tiempo de suplementación. En conjunto, estos estudios indican efectos beneficiosos del Zn en el estado diabético, especialmente en humanos DM2, pero también hacen énfasis en la necesidad de considerar cuidadosamente los factores de riesgo y un control estricto sobre los parámetros de glicemia y el estado nutricional de Zn, cuando se contempla suplementar con Zn a individuos con alto riesgo de desarrollar o durante el transcurso de la enfermedad. Además de considerar los múltiples factores presentes en la diabetes que pueden alterar el efecto de la suplementación, destacando entre ellos inflamación elevada o el nivel de progresión de la enfermedad.

Artículo por Revisión

Conclusión

El Zn es un micronutriente que participa en múltiples e importantes procesos celulares, tales como la liberación y actividad de insulina y alteraciones en el metabolismo de este mineral se asocian con patologías tales como la diabetes. Es así como fallas en su regulación metabólica, probablemente en transportadores específicos como en el transportador ZnT8 se consideran como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad o una consecuencia de esta. Además la suplementación con Zn ha favorecido un mejor control glicémico en la DM, lo cual indica un rol no menor de este en el manejo de la enfermedad. Donde los mecanismos moleculares involucrados en este efecto benéfico atribuible al Zn aún no se conocen con claridad. Y es así como algunos investigadores plantean un rol citoprotector del Zn frente a la inflamación y el estrés oxidativo característico de la diabetes, lo cual entre otras acciones permite preservar la funcionalidad de la célula β pancreática durante el transcurso de la enfermedad. Al ser la diabetes una enfermedad con una importante prevalencia en el mundo, y especialmente en occidente el estudio del Zn como un potencial agente tanto preventivo como terapéutico resulta interesante, especialmente si se consideran los importantes costos económicos, sociales y familiares que implica esta enfermedad y sus complicaciones.

Agradecimientos

Esta revisión es parte de los productos generados con la adjudicación del Proyecto SOCHED 04-2010.

Referencias

- D'Alessio D. 2011. The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab Suppl 1*: 126-132.
- Dabelea D, Crume T. 2011. Maternal environment and the transgenerational cycle of obesity and diabetes. *Diabetes* 60: 1849-1855.
- King JC. 2011. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am J Clin Nutr* 94: 679S-84S.
- Robertson RP, Zhou H, Slucca M. 2011. A role for zinc in pancreatic islet β -cell cross-talk with the α -cell during hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 1: 106-111.
- Jeffrey L, Clark JL, Donald F. 1969. Steiner. Insulin biosynthesis in the rats: demonstration of two proinsulins. *Proc Natl Acad Sci* 62: 278-285.
- Begin-Heick N, Dalpe-Scott M, Rowe J, Heick HM. 1958. Zinc supplementation attenuates insulin secretory activity in pancreatic islets of the ob/ob mouse. *Diabetes* 34: 179-184.
- Scott DA, Fisher AM. 1938. The insulin and the zinc content of normal and diabetic pancreas. *J Clin Invest* 17: 725-728.
- Quanterman J, Mills CF, Humphries WR. 1966. The reduced secretion of and sensitivity to insulin in zinc-deficient rats. *Biochem Biophys Res Commun* 25: 354-358.
- Ripa S, Ripa R. 1965. Zinc and diabetes mellitus. *Minerva Med* 86: 415-421.
- Engelbart K, Kief H. 1970. The functional behavior of zinc and insulin contained in the pancreatic beta-cells of rats. *Virchows Arch B Cell Pathol* 4: 294-302.
- Simon SF, Taylor CG. 2001. Dietary zinc supplementation attenuates hyperglycemia in db/db mice. *Exp Biol Med* 226: 43-51.
- Tang X, Shay NF. 2001. Zinc has an insulin-like effect on glucose transport mediated by phosphoinositol-3-kinase and Akt in 3T3-L1 fibroblasts and adipocytes. *J Nutr* 131: 1414-1420.
- Haase H, Maret W. 2003. Intracellular zinc fluctuations modulated protein tyrosine phosphatase activity in insulin/insulin-like growth factor-1 signaling. *Exp Cell Res* 291: 289-298.
- Scott DA. 1934. Crystalline insulin. *Biochem J* 28: 1592-1502.
- McNair P, Kiilerich S, Christiansen C, Christensen MS, Madsbad S, Transbol I. 1981. Hyperzincuria in insulin treated diabetes mellitus-its relation to glucose homeostasis and insulin administration. *Clin Chim Acta* 112: 343-348.
- Canfield WK, Hambidge KM, Johnson LK. 1984. Zinc nutrition in type I diabetes mellitus: relationship to growth measures and metabolic control. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 3: 577-584.
- Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, Silvis SE, Mc Clain CJ. 1983. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *Am J Med* 75: 273-277.
- Lau AL, Failla ML. 1984. Urinary excretion of zinc, copper and iron in the streptozotocin-diabetic rat. *J Nutr* 114: 224-233.
- Overbeck S, Rink L, Haase H. 2008. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Arch Immunol Ther Exp* 56: 15-30.
- Prasad AS. 1979. Clinical, Biochemical, and Pharmacological Role of Zinc. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 19: 393-326.
- Wastney ME, House WA. 2002. Development of a compartmental model of zinc kinetics in mice. *J Nutr* 139: 2148-2155.
- Kruse-Jarres JD, Rügauer M. 2000. Trace elements in diabetes mellitus. Peculiarities and clinical validity of determinations in blood cells. *J Trace Elem Med Biol* 14: 21-27.
- Halim D, Khalifa K, Awadallah R, El-Hawary, El-Dessouky EA. 1979. Serum mineral changes in dithizone-induced diabetes before and after insulin treatment. *Z Ernährungswiss Suppl* 16: 22-26.
- Pedrosa LFC, Ferreira SRG, Casarini PR, Cozzolino SMF. 1999. Influence of glycemic control on zinc urinary excretion in patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 22: 362-363.
- Rosholt MN, Hegarty PV. 1981. Mineralization of different bones in streptozotocin-diabetic rats: study on the concentration of eight minerals. *Am J Clin Nutr* 34: 1980-1985.
- Feng W, Qian Q, Ding W, Chaiz. 2001. Tissue contents and subcellular distribution of chromium and other trace metals in experimental diabetic rats after intravenous injection of Cr 50-enriched stable isotopic tracer solution. *Metabolism* 50: 1168-1174.
- Donaldson DL, Smith CC, Walker MS, Rennert OM. 1988. Tissue zinc and copper levels in diabetic C57BL/KsJ (db/db) mice fed a zinc-deficient diet: lack of evidence for specific depletion of tissue zinc stores. *J Nutr* 11: 1502-1508.
- Juan P, Liuzzi J, Robert J. 2004. Cousins. Mammalian zinc transporters. *Annual Rev of Nutrition* 24: 151-172.
- Sherrill JW. 1938. Clinical experiences and experiments with

Artículo por Revisión

- protainm-zinc insulin: The potential danger of hypoglycemia. *Cal West Med* 49: 13-20.
30. Emdin SO, Dodson GG, Cutfield JM, Cutfield SM. 1980. Role of zinc in insulin biosynthesis. *Diabetologia* 19: 174-182.
 31. Foster MC, Leapman RD, Li MX, Atwater I. 1993. Elemental composition of secretory granules in pancreatic islets of Langerhans. *Biophys J* 64: 525-532.
 32. Ishihara H, Maechler P, Gjinovci A, Herrera PL, Wollheim CB. 2003. Islet beta-cell secretion determines glucagon release from neighbouring alpha-cell. *Nat Cell Biol* 5: 330-335.
 33. Sprietsma JE, Schuitemaker GE. 1994. Diabetes can be prevented by reducing insulin production. *Med Hypotheses* 42: 15-23.
 34. Gyulkhandanyan AV, Lu H, Lee SC, Bhattacharjee A, Wijesekara N, Fox JE, et al. 2008. Investigation of transport mechanisms and regulation of intracellular Zn²⁺ in pancreatic alpha-cells. *J Biol Chem* 283: 10184-10187.
 35. Sharma R, Rensing C, Rosen BP, Mitra B. 2000. The ATP hydrolytic activity of purified ZntA, a Pb(II)/Cd(II)/Zn(II)-translocating ATPase from *Escherichia coli*. *J Biol Chem* 275: 3873-3878.
 36. Mocchegiani E, Giacconi R, Malavolta M. 2008. Zinc signalling and subcellular distribution: emerging targets in type 2 diabetes. *Trend Mol Med* 14: 419-428.
 37. Taylor CG. 2005. Zinc, the pancreas, and diabetes: insights from rodent studies and future directions. *Biometals* 18: 305-312.
 38. Kambe T, Yamaguchi-Iwai Y, Sasaki R, Nagao M. 2004. Overview of mammalian zinc transporter. *Cell Mol Life Sci* 61: 49-68.
 39. Lichten LA, Cousins RJ. 2009. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Ann Rev Nutr* 29: 153-176.
 40. Wang K, Zhou B, Kuo YM, Zemansky J, Gitschier J. 2002. A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet* 71: 66-73.
 41. Liuzzi JP, Babo JA, Lichten LA, Samuelson DA, Cousins RJ. 2004. Responsive transporter genes within the murine intestinal-pancreatic axis form a basis of zinc homeostasis. *Proc Natl Acad Sci* 101: 14355-14360.
 42. Valentine RA, Jackson KA, Christie GR, Mathers JC, Taylor PM, Ford D. 2007. Znt5 variant B is a bidirectional zinc transporter and mediates zinc uptake in human intestinal Caco-2 cells. *J Biol Chem* 282: 14389-14393.
 43. Inoue K, Matsuda K, Itoh M, Kawaguchi H, Tomoike H, Aoyagi T, et al. 2002. Osteopenia and male-specific sudden cardiac death in mice lacking a zinc transporter gene, *Znt5*. *Hum Mol Genet* 11: 1775-1784.
 44. Seve M, Chimienti F, Devergnas S, Favier A. 2004. In silico identification and expression of SLC30 family genes: an expressed sequence tag data mining strategy for the characterization of zinc transporters' tissue expression. *BMG Genomics* 5: 32-40.
 45. Chimienti F, Devergnas S, Pattou F, Schuit F, Garcia-Cuena R, Vandewalle B, et al. 2006. In vivo expression and functional characterization of the zinc transporter Znt8 in glucose-induced insulin secretion. *J. Cell Sci* 119: 4199-4106.
 46. Jackson KA, Helston RM, McKay JA, O'Neill ED, Mathers JC, Ford D. 2007. Splice variants of the human zinc transporter Znt5 (SLC30A5) are differentially localized and regulated by zinc through transcription and mRNA stability. *J Biol Chem* 282:1 0423-10431.
 47. Murgia C, Devirgillis C, Mancini E, Donadel G, Zalewsky P, Perozzi G. 2009. Diabetes-linked zinc transporter Znt8 is a homodimeric protein expressed by distinct rodent endocrine cell types in the pancreas and other glands. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19: 431-439.
 48. Lu M, Fu D. 2007. Structure of the zinc transporter Ynt5P. *Science* 31: 1746-1748.
 49. Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. 2007. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 445: 881-885.
 50. Ruchat SM, Elks CE, Loos RJ, Vohl MC, Weisnagel SJ, Rankinen T, et al. 2009. Association between insulin secretion, insulin sensitivity and type 2 diabetes susceptibility variants identified in genome-wide association studies. *Acta Diabetol* 46: 217-226.
 51. Brorsson C, Bergholdt R, Sjögren M, Eising S, Sørensen KM, Hougaard DM, et al. 2008. A non-synonymous variant in SLC30A8 is not associated with type 1 diabetes in the Danish population. *Mol Genet Metab* 94: 386-388.
 52. Qu HQ, Grant SF, Bradfield JP, Kim C, Frackelton E, Hakonarson H, et al. 2008. Association analysis of type 2 diabetes Loci in type 1 diabetes. *Diabetes* 57: 1983-1986.
 53. Pound LD, Sarkar SA, Benninger RK, Wang Y, Suwanichkul A, Shadoan MK, et al. 2009. Deletion of the mouse *Slc30a8* gene encoding zinc transporter-8 results in impaired insulin secretion. *Biochem J* 2009; 421: 371-376.
 54. Williams NR, Rajput-Williams J, West JA, Nigdikar SV, Foote JW, Howard AN. 1995. Plasma, granulocyte and mononuclear cell copper and zinc in patients with diabetes mellitus. *Analyst* 120: 887-890.
 55. Takita S, Wakamoto Y, Kunitsugu I, Sugiyama S, Okuda M, Houbara T. 2004. Altered tissue concentration of minerals in spontaneous diabetic rats (Goto-Kakizaki rats). *J Toxicol Sci* 29: 195-199.
 56. Huber AM, Gershoff SN. 1973. Effect of zinc deficiency in rats on insulin release from the pancreas. *J Nutr* 103: 1739-1744.
 57. Sprietsma JE, Schuitemaker GE. 1994. Diabetes can be prevented by reducing insulin production. *Med Hypotheses* 42: 15-23.
 58. Hollander PH, Asplin CM, Kniaz D, Hansen JA, Palmer JP. 1982. Beta-cell dysfunction in nondiabetic HLA identical siblings of insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 31: 149-153.
 59. Smidt K, Jessen N, Petersen AB, Larsen A, Magnusson N, Jeppesen JB, et al. 2009. SLC30A3 responds to glucose- and zinc variations in beta-cells and is critical for insulin production and in vivo glucose-metabolism during beta-cell stress. *PLoS One* 25: e5684.
 60. Marreiro DN, Geloneze B, Tambascia MA, Lerário AC, Halpern A, Cozzolino SM. 2006. Effect of zinc supplementation on serum leptin levels and insulin resistance of obese women. *Biol Trace Elem Res* 112: 109-118.
 61. Song Y, Wang J, Li XK, Cai L. 2005. Zinc and the diabetic heart. *Biometals* 18: 325-332.
 62. Gupa R, Garg VK, Mathur DK, Goyal RK. 1998. Oral zinc therapy in diabetic neuropathy. *J Assoc Physicians India* 46: 939-942.

Artículo por Invitación

Imágenes moleculares con análogos de somatostatina

Juan Carlos Quintana F.

Las imágenes moleculares son aquellas capaces de detectar un determinado aspecto de un proceso biológico o metabólico *in vivo*, traducido en una señal espacialmente localizable. La mayoría de las moléculas biológicas de interés se encuentran en muy bajas concentraciones, del orden de nano o picomolar, por lo que se requiere de sistemas capaces de generar una señal detectable a estos niveles de concentración sin alterar el funcionamiento del microambiente en estudio. Actualmente, existen sólo dos modalidades capaces de obtener este tipo de imágenes: fluorescencia y tomografía con emisores gamma. La primera sólo es posible en animales pequeños y en cultivos celulares, debido a la escasa penetración del fotón de luz a través de los tejidos vivos. La radiación gamma es, por otra parte, mucho más energética que la luz, lo que permite su uso en animales grandes intactos y seres humanos. Con ambos sistemas es posible localizar, con el uso de trazadores apropiados, epítopes moleculares en concentraciones nanomolares o menores¹.

Los emisores gamma pueden ser subdivididos en dos grandes grupos: aquellos que emiten un solo fotón por desintegración radiactiva y los que emiten dos (esto últimos opuestos en 180° a partir de la aniquilación del positronium). Cuando se tiene dos eventos simultáneos que viajan en dirección diametralmente opuesta, la localización de la desintegración es mucho más precisa debido a que la trayectoria de los fotones puede ser calculada con gran fiabilidad mediante tomografía por emisión de positrones (PET). Con los emisores de un solo fotón, es necesario "filtrar" por medios físicos los rayos incidentes para determinar su trayectoria, lo que disminuye considerablemente la cantidad de eventos disponibles para la imagen y la precisión de la ubicación de la desintegración: se trata de tomografía por emisión de fotón único o SPECT. Debido a la enorme sensibilidad del PET, su capacidad de obtener imágenes cuantitativas y conside-

rable resolución temporal (del orden de segundos), se han desarrollado una miríada de trazadores moleculares marcados con emisores de positrones; lamentablemente la disponibilidad de la mayoría de estos radiofármacos es escasa. Si bien MR tiene excelente resolución espacial, no requiere el uso de trazadores radiactivos y posee considerable resolución temporal, su sensibilidad intrínseca es baja (0,1-0,01 mM)² por lo que, por el momento, es menos competitiva para imágenes moleculares. Últimamente han surgido sistemas híbridos donde dos o más modalidades de imagen se obtienen en un mismo sujeto, equipo y sesión: por ejemplo PET con tomografía computada (PET/CT), PET con resonancia magnética (PET/MR), SPECT/CT y equipos multimodales para animales pequeños (PET, MR, CT y SPECT). Al momento de escribir este artículo, en nuestro medio están en operación siete tomógrafos PET, cinco de los cuales son híbridos (PET/CT) y se dispone comercialmente de cuatro radiotrazadores distintos marcados con emisores de positrones.

Somatostatina

La somatostatina es una hormona ciclopeptídica de 14 ó 28 aminoácidos que se expresa en muchos tejidos incluyendo el sistema nervioso central (SNC), hipotálamo, hipófisis anterior, tiroides, páncreas, tracto gastrointestinal, suprarrenales y el bazo^{3,4}. Es un importante regulador de secreción endo y exocrina y afecta a muchas hormonas, tales como: hormona del crecimiento, glucagón, insulina, gastrina, secretina y TSH. En el SNC actúa como neuromodulador y neurotransmisor⁵. La actuación de la somatostatina es mediada por 5 receptores (sst1-5) que están relacionados con un gran número de efectos biológicos. La somatostatina natural se une con gran afinidad a los 5 subtipos, sin embargo, su vida media es muy corta (2 minutos) por degradación proteolítica en el plasma, lo que limita su uso clínico⁶. Se han sintetizado un número de análogos sintéticos entre los que se cuentan: octreotide, lanreotide, octreotate, phe3-tyr3-octreotide (TOC), etc⁷. A diferencia de la somatostatina natural, la vida media de estos análogos es más larga, sin embargo, presentan distintas afinidades para cada subtipo de receptor: todos se unen al subtipo 2, siendo octreotate es el que presenta mayor

Correspondencia:
Juan Carlos Quintana F.
E-mail:

Recibido: 16 de marzo de 2012
Aceptado: 16 de marzo de 2012

afinidad y lanreotide es el único que tiene buena afinidad por los subtipos 3, 4 y 5⁸. Muchos tumores neuroendocrinos sobreexpresan el receptor sst2 y también pueden sobreexpresar los receptores sst3 y/o sst5, lo que los convierten en buenos blancos para terapia e imágenes moleculares⁹. In¹¹¹-DTPA-octreotide (Octreoscan®) fue el primer análogo marcado con un emisor gamma para fines diagnósticos, aprobado en EE.UU. en 1994. Posteriormente, con el uso de diferentes quelantes, particularmente DOTA (ácido 1,4,7,10, tetranza-ciclododecano N,N'',N''',N''''-tetracético), fue posible marcar una variedad de análogos con diferentes tipos de radionúclidos, tanto para fines diagnósticos como terapéuticos¹⁰.

- Emisores β^- para terapia tales como Itrio⁹⁰ (Y⁹⁰-DOTA-TOC) o Lutecio¹⁷⁷ (Lu¹⁷⁷-DOTA-octreotate)²
- Emisores β^+ para PET, v.gr. Galio⁶⁸ (Ga⁶⁸-DOTATATE) o Cobre⁶⁴ (Cu⁶⁴-CPTA-octreotide)¹¹.
- Otros emisores gamma para SPECT, ejemplo: Tecnecio^{99m} (Tc^{99m}-HYNIC-TOC)¹².

Tumores neuroendocrinos

Las neoplasias endocrinas pueden dividirse en dos grupos: aquellas que secretan (glico)-péptidos y aminos biogénicas y las que secretan hormonas esteroidales. El primer grupo corresponde a los tumores neuroendocrinos, así llamados porque comparten marcadores proteicos con las neuronas (sinaptofisina y enolasa específica de neuronas). Los tumores neuroendocrinos surgen del sistema celular neuroendocrino que conforma agregados celulares (organoides) o que se haya como células dispersas en varios órganos del cuerpo¹³. Algunas de las características clínicas y patológicas de estos tumores dependen del órgano de origen, pero otras son compartidas por todos estos tumores independientemente de su ubicación anatómica. En general el estudio de tumores neuroendocrinos se ha concentrado en neoplasias de órganos y sistemas específicos, lo que ha generado multiplicidad de clasificaciones y nomenclaturas. Los diferentes criterios usados han generado mucha confusión debido a que tumores morfológicamente similares pueden ser designados en forma distinta dependiendo de su sitio de origen o algunas terminologías usadas en un sistema pueden sugerir importantes diferencias en la biología del tumor cuando se usan en otras clasificaciones. En general los tumores neuroendocrinos pueden dividirse en bien y mal diferenciados, estos últimos designados como carcinomas neuroendocrinos de alto grado o grado 3. Los tumores bien diferenciados tienen un curso más bien indolente, mientras que los indiferenciados son altamente agresivos¹⁴. Los tumores bien diferenciados son los de mayor interés para las imágenes metabólicas porque expresan una gran variedad de marcadores neuroendocrinos.

A continuación se ejemplificará algunas aplicaciones diagnósticas o terapéuticas con análogos de somatostatina radiomarcados en tumores neuroendocrinos escogidos.

Tumores gastroenteropancreáticos

Este grupo (GEP) constituyen un grupo heterogéneo de tumores neuroendocrinos del estómago, páncreas e intestino. El más frecuente es el tumor carcinoide. El tratamiento primario es la cirugía aún en los pacientes con enfermedad metastásica, debido a que la resección parcial puede mejorar la calidad de vida, supervivencia y estado funcional. Las imágenes cumplen un papel importante para determinar la extensión de la enfermedad al inicio y en el seguimiento. Los estudios realizados con ¹¹¹In pentatreotide muestran elevada sensibilidad para la detección de GEP a excepción del insulinoma. La sensibilidad para el gastrinoma metastásico, carcinoide y otros GEP son generalmente sobre 80% hasta 94%. La sensibilidad para la enfermedad metastásica tiende a ser superior a la de los tumores primarios (Figura 1) y en muchas ocasiones se encuentran lesiones no detectables por imágenes anatómicas. Utilizando Ga⁶⁸ análogos de somatostatina se han obtenido excelentes resultados, con sensibilidades entre 82-100% (Figuras 2 y 3). El FDG tiene baja sensibilidad para la detección de estos tumores de lento crecimiento, bien diferenciados y bajo Ki-67, en cambio las imágenes con análogos de somatostatina presentan un patrón opuesto (Figura 4 y 5). Los tumores neuroendocrinos indiferenciados y agresivos presentan marcada avidéz por la glucosa y pobre expresión de receptores de somatostatina y viceversa. Se ha visto que los pacientes con tumores con mayor expresión de Ki-67 evolucionan peor que aquellos con bajo Ki-67¹⁵. Los tumores neuroendocrinos que captan FDG tienen por lo tanto peor pronóstico¹⁶. En un estudio que comparó el rendimiento de cintigrafía con Octreoscan y FDG en pacientes con tumor carcinoide encontró que el 86% de los tumores primarios se localizaban con pentatreotide mientras que sólo el 57% con FDG. Pacientes con metástasis, el 69% fue positivo con el análogo de somatostatina, 47% con FDG y 56% con imágenes anatómicas¹⁷. Figuras similares se han obtenido con el uso de PET y Ga⁶⁸análogos de somatostatina^{18,19}.

Cáncer medular de tiroides

El tumor medular de tiroides es una neoplasia poco frecuente (3-5% de todos los cánceres de tiroides) proveniente de las células C parafoliculares (Figuras 6 y 7). La mayoría ocurre en forma esporádica (70-80% de los casos) pero existen formas familiares (solos o como parte del síndrome NEM 2A y 2B)²⁰. Este tumor metastatiza precozmente a los ganglios cervicales (55-75% de los casos), principalmente el compartimiento central del cuello. Metástasis a distancia se encuentran en 10-15% de los pacientes, principalmente mediastino, pulmones, hígado y hueso²¹ (Figuras 8 y 9). Debido a la producción de calcitonina por las células C, esta hormona es usada como marcador tumoral al diagnóstico y durante el seguimiento. La resección quirúrgica completa (tiroidectomía total y disección cervical amplia) es la única forma de curación. A pesar de la agresividad de este trata-

Artículo por Invitación

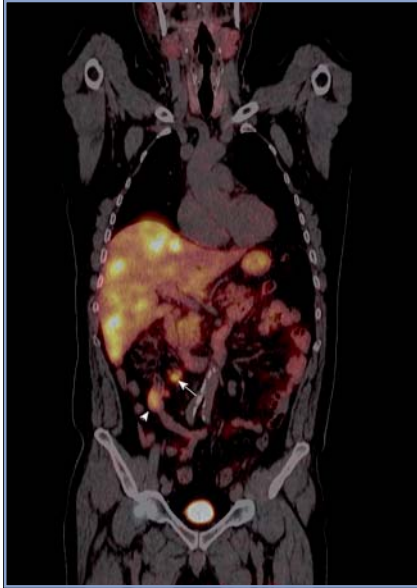


Figura 1. PET/CT con Ga⁶⁸ DOTATATE, imagen fusionada coronal. Se muestra tumor neuroendocrino primario en íleon (cabeza de flecha), adenopatías mesentéricas (flecha) y múltiples metástasis hepáticas con sobreexpresión de receptores de somatostatina. La intensidad de la expresión de receptores es variable y se demuestra por la intensidad del color.

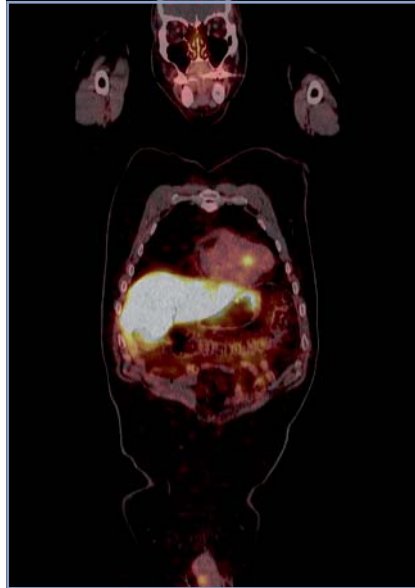


Figura 2. PET/CT con Ga⁶⁸ DOTATATE, imagen fusionada coronal. Metástasis cardíaca de tumor neuroendocrino.

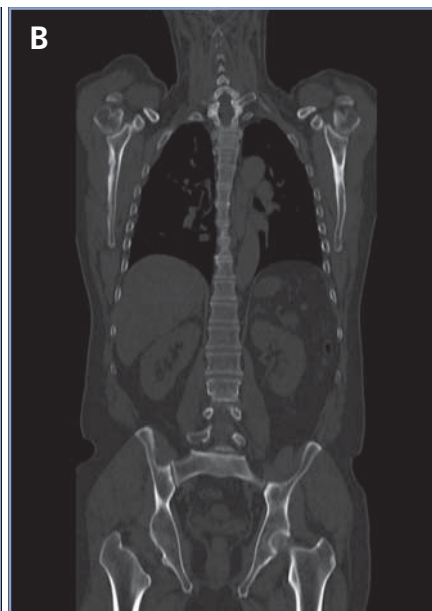
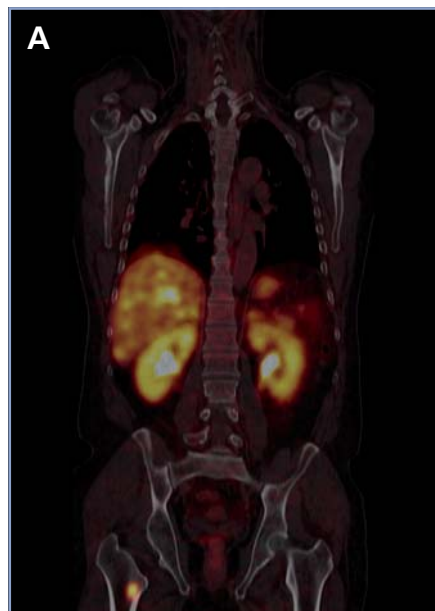


Figura 3. PET/CT con Ga⁶⁸ DOTATATE, imagen fusionada (A) e imagen CT (B) coronal. Metástasis ósea en el fémur derecho de tumor neuroendocrino, no visualizada en imagen de tomografía computada.

miento, 40% de los pacientes operados mantienen niveles de calcitonina medibles y otro 10% inicialmente negativo, recurrirá en el tiempo². Por esta razón, la localización de cualquier cúmulo tumoral existente mediante imágenes es de extrema importancia. Los criterios usados en imágenes diagnósticas para el tumor primario son similares a los usados en el cáncer diferenciado de tiroides, sin embargo, la localización de adenopatías y metástasis a distancia es generalmente difícil²². Convencionalmente se ha usado ecografía, tomografía computada y cintigrafía (In¹¹¹-pentatreotide, Tc^{99m}-DMSA-V y Tc^{99m}-MIBI) para evaluar pacientes con enfermedad recurrente. Tc^{99m}(V)-DMSA (ácido dimercaptosuccínico pentavalente) es un marcador tumoral inespecífico. El mecanismo de captación es sólo parcialmente conocido y tendría relación con la presencia de grupos fosfatos y el pH del medio. Su uso en esta enfermedad fue descrito por primera vez en 1984 por Ohta²³. La sensibilidad reportada de la cintigrafía con DMSA-V se encuentra entre 50-80% y su uso combinado con In¹¹¹-pentatreotide alcanza 86%²⁴. F¹⁸-FDOPA es un aminoácido (dihidroxifenilalanina) marcado con Flúor¹⁸ usado originalmente para el estudio de pacientes con enfermedad de Parkinson. Los tumores neuroendocrinos pueden captar y decarboxilar precursores de aminoácidos tales como la DOPA y ser visualizados con PET-FDOPA. Las series reportan sensibilidades entre 44 y 90% para este método². Desafortunadamente para la síntesis de F¹⁸-FDOPA se requiere de blancos especiales en el ciclotrón (diferentes a los usados para la producción de FDG) y de módulos de síntesis dedicados, lo que hace que este radiofármaco aún no esté disponible en nuestro medio. Si bien el 85% de los tumores medulares de tiroides expresan algún tipo de receptores de somatostatina y 75% expresan los tipos 2,3 ó 5 (que son los afines por octreotide), el subtipo 2 es expresado sólo en 43%²⁵, que es el blanco principal de los análogos disponible para imagen y terapia. La afinidad de estas moléculas por los subtipos 3 y 5 es típicamente menor. Esto explica la variabilidad de resultados en la literatura en relación con la sensibilidad tanto de la cintigrafía con In¹¹¹-pentatreotide (Octreoscan) como para el PET con derivados de la somatostatina para la detección de esta neoplasia. Las series publicadas con In¹¹¹-pentatreotide reportan sensibilidades entre 50-75% para cáncer medular de tiroides y sugieren que este método es mejor para metástasis ganglionares en el cuello

Artículo por Invitación

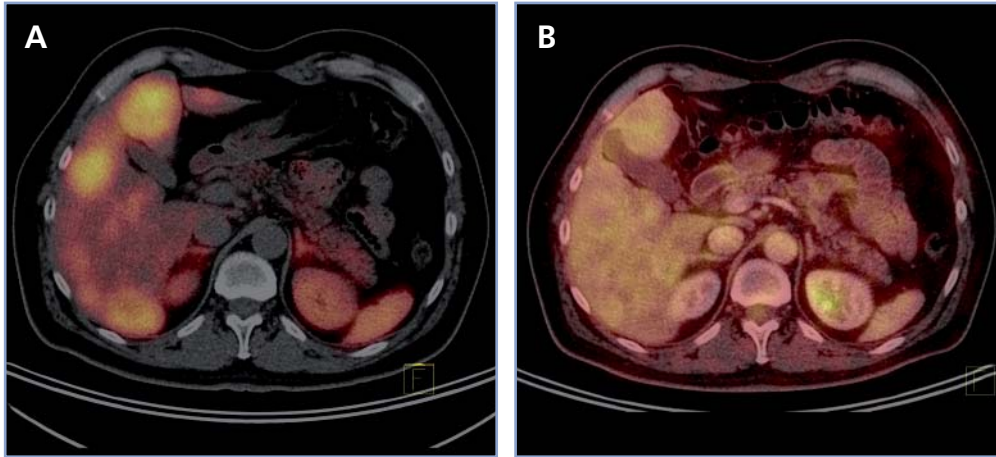


Figura 4. PET/CT: imagen fusionada transaxial. Ga⁶⁸ DOTATATE (A) y F¹⁸-FDG (B). Las imágenes pertenecen al mismo paciente con tumor neuroendocrino intestinal metastásico, el cual presenta intensa sobreexpresión de receptores de somatostatina en numerosas metástasis hepáticas. En contraste, las mismas lesiones no tienen gran avidéz por la glucosa. Este patrón sugiere tumor neuroendocrino bien diferenciado.

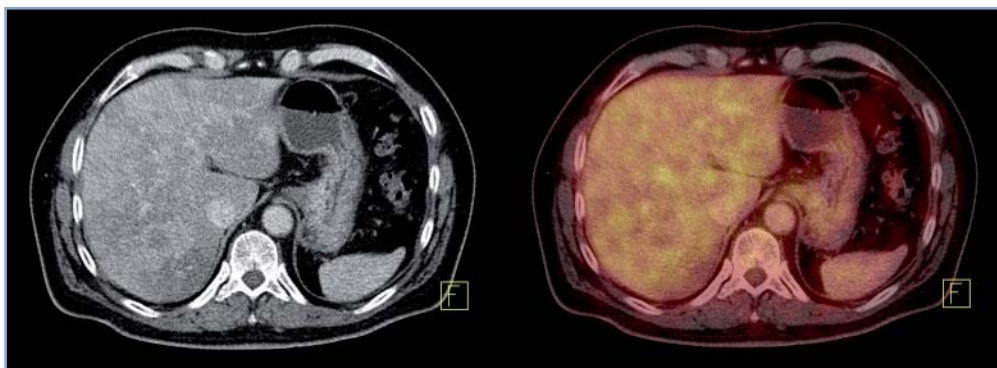


Figura 5. PET/CT con F¹⁸-FDG. CT e imagen fusionada transaxial. Se muestra la escasa avidéz de la glucosa por innumerables metástasis hepáticas. Este patrón corresponde a un tumor neuroendocrino bien diferenciado.

o mediastino que para metástasis a distancia². Estudios con PET y análogos de somatostatina son escasos para esta enfermedad. La limitada información disponible sugiere que la sensibilidad de PET-análogos de somatostatina es inferior al PET-FDOPA en cáncer medular de tiroides tanto a nivel de paciente como de lesión y similar a los resultados de estudios realizados con PET-FDG. En el trabajo retrospectivo de Conry et al², se estudiaron 18 pacientes con recidiva de cáncer medular de tiroides a los que se le realizó PET con Ga⁶⁸-DOTATATE y F¹⁸-FDG. La sensibilidad encontrada por paciente fue 72% para DOTATATE y 78% para FDG. FDG encontró 28 metástasis mientras que DOTATATE 23. Treglia et al²⁶ recientemente publicó una serie prospectiva de 18 pacientes con recurrencia de cáncer medular de tiroides estudiados PET y Ga⁶⁸-análogos de somatostatina, F¹⁸-FDOPA y F¹⁸-FDG. En este trabajo la sensibilidad por paciente fue 72% para FDOPA, 33% para análogos de somatostatina y 17% para FDG. A nivel de lesiones la sensibilidad fue: 85% para FDOPA, 20% para análogos de somatostatina y 28% para FDG.

Insulinoma

Es un tumor endocrino del páncreas muy poco frecuente, se calcula su incidencia anual en 0,5-3 casos por millón de habitantes. Casi siempre está ubicado en el páncreas (1/3 en la cabeza, 1/3 en el cuerpo y 1/3 en la cola) aunque puede tener localizaciones ectópicas: duodeno, divertículo de Meckel, vía biliar, ovario y omento. Generalmente son pequeños: 40% son menores de 1 cm y 50% entre 1 y 5 cm y generalmente solitarios. Menos del 10% son múltiples, en cuyo caso debe descartarse síndrome de NEM tipo 1. Menos del 10% son malignos y 5% se presentan con metástasis, generalmente en el hígado o adenopatías regionales²⁷ (Figura 10). Los insulinomas benignos y malignos suelen expresar receptores de somatostatina, el más frecuente es el subtipo 4 (80-90% de los casos), de moderada (10-50%) a gran intensidad (> 50% de las células tumorales) en los estudios inmunohistoquímicos. Los subtipos 1, 2 y 3 se expresan esporádicamente (40-50% de los casos) en los insulinomas benignos y malignos, generalmente en menos del 10% de las células neoplásicas.

Artículo por Invitación

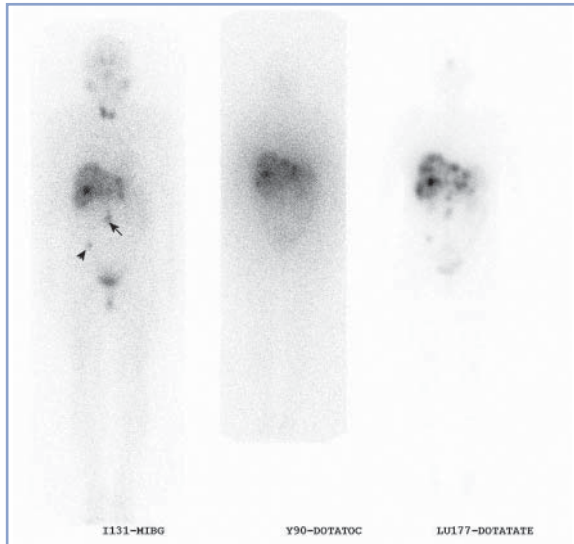


Figura 6. Cintigrafía de cuerpo entero en proyección anterior. Las tres imágenes pertenecen al mismo paciente con un tumor neuroendocrino intestinal con adenopatías mesentéricas y metástasis hepáticas. La figura de la derecha corresponde a una imagen obtenida luego de la administración de una dosis terapéutica de ^{131}I -MIBG. Se identifica claramente el tumor primario (cabeza de flecha), adenopatías mesentéricas (flecha) y metástasis hepáticas. Se visualiza además distribución normal del radiofármaco con captación en plexos coroideos, glándulas salivares, tiroides y excreción renal. En el centro, imagen de Bremsstrahlung (radiación de frenado) luego de la administración de una dosis terapéutica de ^{90}Y -DOTATOC. Debido a la ausencia de emisión gamma por parte del ^{90}Y la imagen obtenida es mucho más ruidosa. La imagen de la derecha corresponde a ^{177}Lu -DOTATATE post terapia. Nótese la diferencia de captación entre el ^{131}I -MIBG y el DOTATOC/DOTATATE lo que refleja la disparidad del mecanismo de incorporación de los radiofármacos (gránulos de secreción para MIBG y receptores de somatostatina para DOTATOC/DOTATATE). Es notorio además la mayor afinidad del DOTATATE por las lesiones que el DOTATOC.

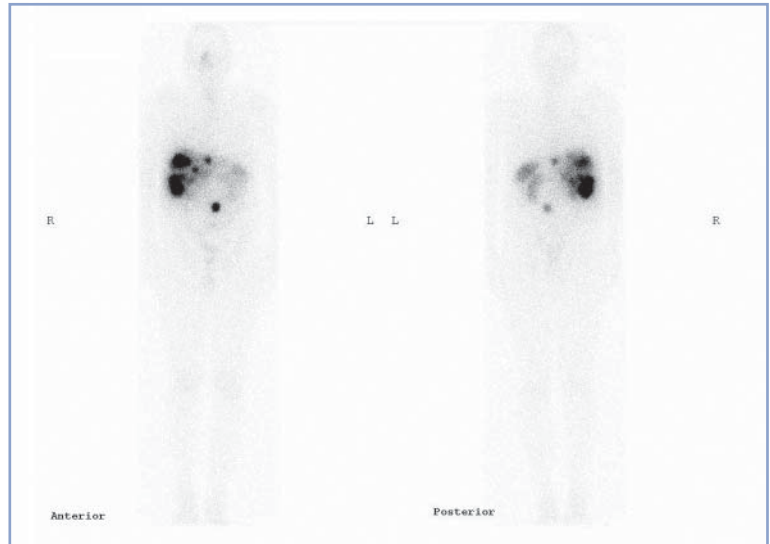


Figura 7. Imagen de cuerpo entero en proyección anterior y posterior con ^{177}Lu -DOTATATE post terapia. En este paciente el tumor primario no es visible, sólo las adenopatías mesentéricas y las metástasis hepáticas con intensa sobreexpresión de receptores de somatostatina.

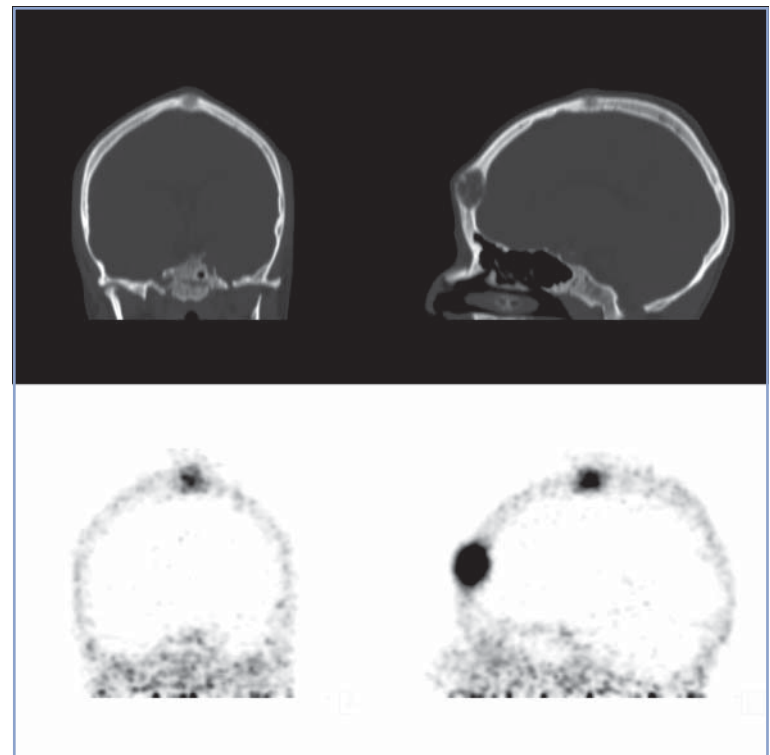
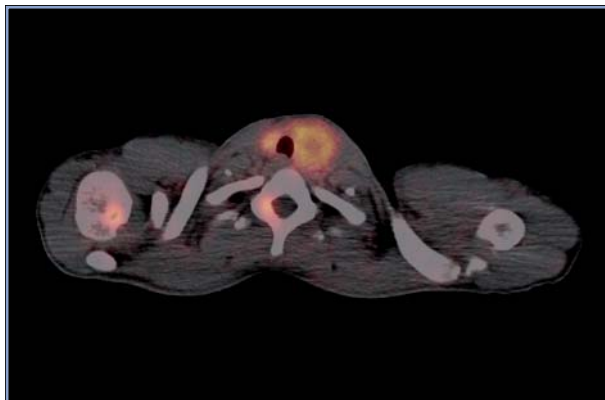


Figura 8. PET/CT con ^{68}Ga DOTATATE. Imagen fusionada transaxial (A) muestra el tumor primario en lóbulo tiroideo izquierdo (cáncer medular de tiroides) y metástasis óseas en columna dorsal y cabeza humeral derecha. Imagen PET y CT de cráneo en proyección coronal y sagital que muestra lesiones osteolíticas con sobreexpresión de receptores de somatostatina correspondientes a metástasis óseas de cáncer medular de tiroides.

Artículo por Invitación

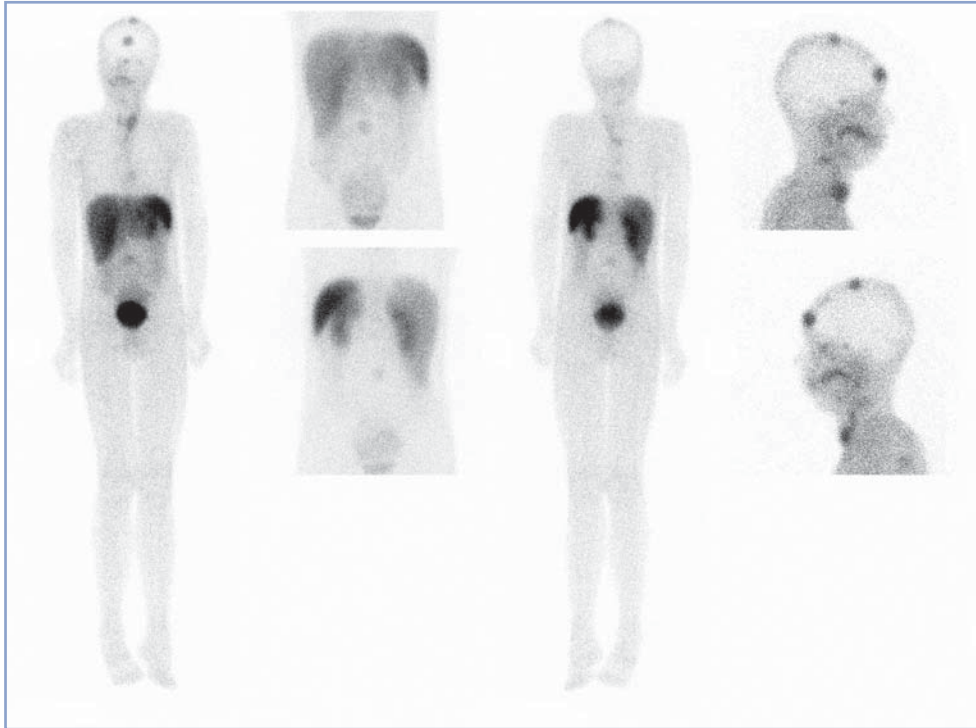


Figura 9. Cintigrafía de cuerpo entero con Tc^{99m} HYNIC-TOC. En el mismo paciente que en la figura 8, es visible el tumor primario y algunas metástasis óseas. Debido a las diferencias en el perfil de afinidad de este análogo por los subtipos de receptores de somatostatina, algunas metástasis óseas se visualizan mejor con éste (base de cráneo) y otras mejor con DOTATATE (húmero derecho).

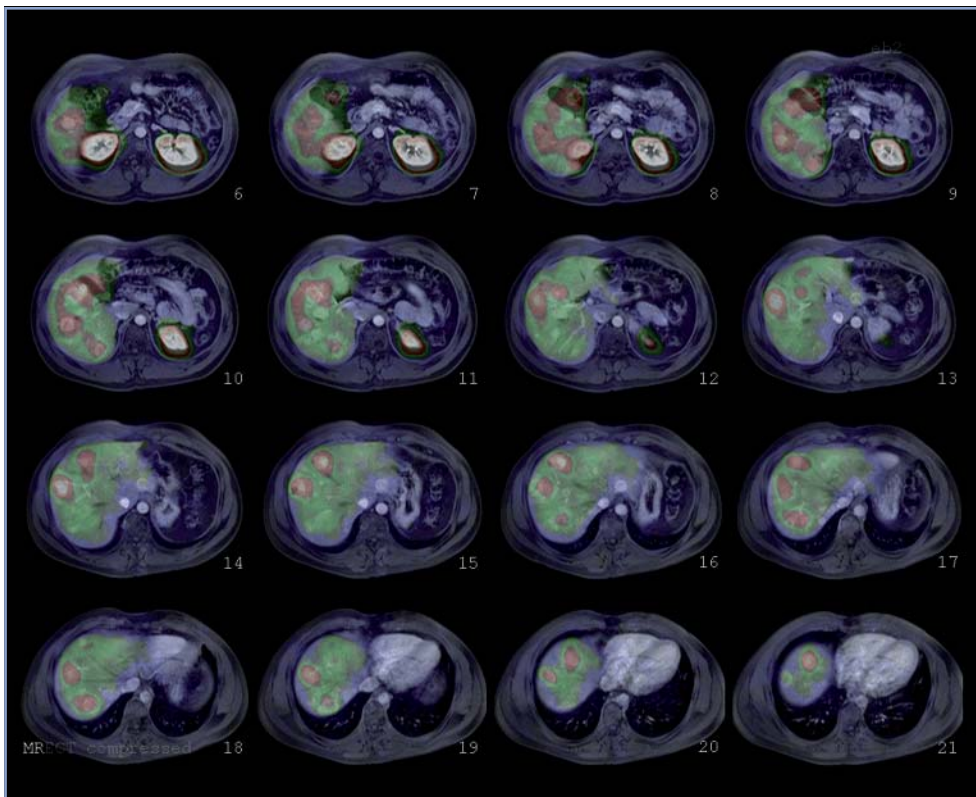


Figura 10. Fusión SPECT/RM. Imágenes transaxiales de RM y SPECT con In^{111} -pentatrotide. Paciente con insulinoma metastásico. Se demuestra intensa sobreexpresión de receptores de somatostatina en metástasis hepáticas múltiples.

Artículo por Invitación

Los insulinomas benignos no expresan sstr 5 mientras que algunos malignos sí lo hacen²⁸. Estos hallazgos están en línea con la experiencia clínica: aproximadamente el 50% de los insulinomas son positivos en la cintigrafía con pentatreotide y el tratamiento con radiopéptidos análogos de somatostatina (Lu¹⁷⁷-DOTATATE o Y⁹⁰-DOTATOC) es paliativo y sirve para ayudar al control de la hipoglicemia de estos enfermos²⁹ (Figura 11).

Gastrinoma

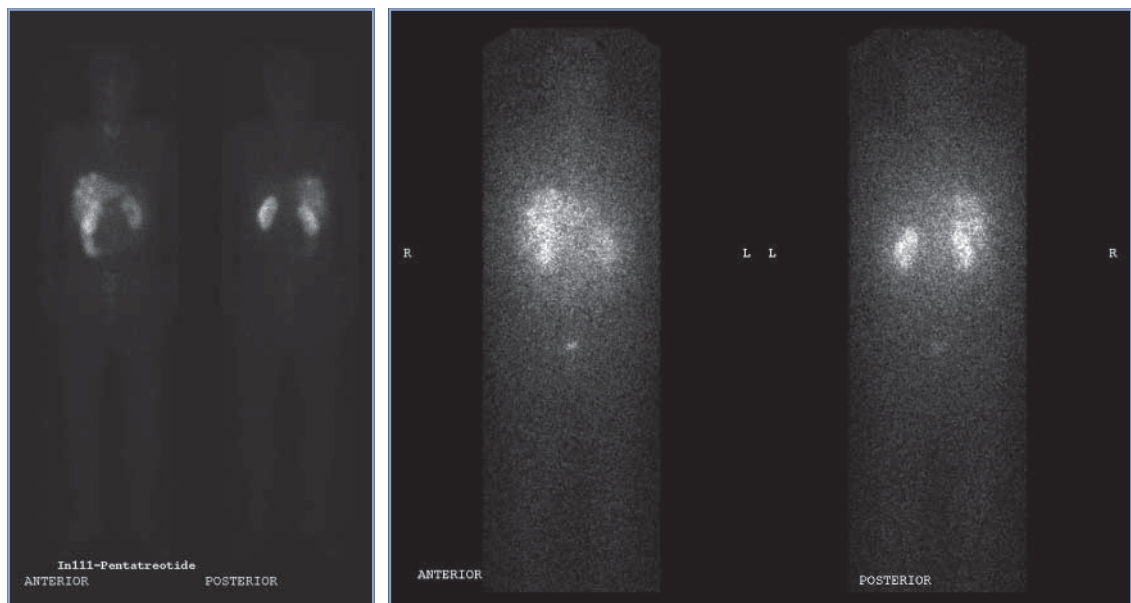
Es un tumor de baja frecuencia (1/1.000.000-1/3.000.000)³⁰. La probabilidad de metástasis se relaciona con el tamaño del tumor (6% cuando el tumor es menor de 3 centímetros y 36% cuando mide más de 3 cm) y la presencia de metástasis hepáticas es un factor de mal pronóstico³¹. Los gastrinomas se localizan en el páncreas y la pared duodenal y raramente en el antro gástrico. 60% son malignos y 20% se asocian a NEM-I. Clínicamente se caracterizan por el síndrome de Zollinger Ellison³². Los gastrinomas expresan diferentes receptores peptídicos, entre los que se cuentan: el subtipo 2 del receptor de somatostatina se expresa con alta densidad y alta incidencia³³, receptor de péptido 1 tipo glucagón con alta incidencia pero baja densidad y con menor frecuencia el receptor del péptido vasoactivo intestinal, el receptor del péptido liberador de gastrina y el receptor 1 de colecistokinina³⁴. Los gastrinomas son tumores difíciles de localizar mediante imágenes: en un estudio de 80 pacientes, sensibilidad global de la cintigrafía con Pentatreotide (Octreoscan) fue 70%, lo que fue significativamente superior a otras modalidades como ecografía (19%), tomografía computada (38%), resonancia magnética (45%)

y angiografía (40%)³⁵. Series más grandes del mismo grupo confirman la sensibilidad del método para la detección de este tumor³⁶. Existe muy escasa información en la literatura sobre la sensibilidad y especificidad de otros métodos tales como PET con análogos de somatostatina, pero muy probablemente el rendimiento es mejor que con Octreoscan debido a la mejor resolución espacial del PET y la adición de CT en el mismo examen, lo que permite mejorar la especificidad (Figura 12).

Feocromocitoma

Los feocromocitomas son tumores secretores de catecolaminas que provienen de las células cromafines de la médula adrenal y de sitios extra adrenales. Los feocromocitomas extra adrenales se denominan paragangliomas, los que pueden estar en cualquier lugar entre la región cervical y la cavidad pelviana. El diagnóstico se sospecha por síntomas paroxísticos característicos, hipertensión arterial inusual o refractaria, incidentaloma suprarrenal en una imagen de CT/MR, historia familiar de feocromocitoma o paraganglioma o en asociación con otros síndromes genéticos (NEM 2A o B, neurofibromatosis tipo 1 y la enfermedad de Von Hippel-Landau). Estudios recientes muestran que 25% de los pacientes tiene mutaciones germinales en genes que codifican subunidades de la succinil dehidrogenasa (SDHB, SDHC y SDHD), en genes relacionados con el síndrome Von Hippel-Landau (VHL), neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y NEM tipo 2 (RET). 10% de los feocromocitomas y 20% de los paragangliomas son malignos. CT tiene elevada sensibilidad para detectar tumores intra y extra adrenales, con sensibilidad superior al 90%. La sensibilidad de MR sería un poco más alta. La especificidad

Figura 11. Cintigrafía de cuerpo entero con In¹¹¹-pentatreotide (A) e imagen de Bremsstrahlung con Y⁹⁰-DOTATOC (B) en el paciente de la figura anterior, con insulinoma metastásico. Se observa expresión anormal de receptores de somatostatina en numerosas metástasis hepáticas y la captación en las mismas luego de la dosis terapéutica con Y⁹⁰-DOTATOC.



Artículo por Invitación

de estos métodos varía entre 50 – 90% según las series, con un número significativo de falsos positivos. En este contexto las imágenes moleculares son de utilidad para caracterizar estos tumores, especialmente los tumores extraadrenales, enfermedad maligna, cuando hay cambios post quirúrgicos y sospecha de recurrencia, etc. Los tumores derivados de células cromafines expresan el transportador de norepinefrina (NET) a través del cual el precursor de catecolaminas metayodobencilguanidina (MIBG) es transportado al interior de la célula y almacenado en gránulos citoplasmáticos utilizando los transportadores vesiculares de monoaminas. La sensibilidad del MIBG para la detección de estos tumores es 83-100% con especificidades de 95-100%, sin embargo, en el subgrupo con la mutación SDHB, que se asocia con malignidad, es aproximadamente la mitad: 65-80%. Los feocromocitomas y paragangliomas malignos expresan receptores de somatostatina, predominantemente sst2, 3 y 5. Utilizando cintigrafía con pentatreotide las sensibilidades son cercanas al 90% para la localización de paragangliomas y feocromocitomas malignos o metastásicos. Los feocromocitomas y paragangliomas benignos expresan en menor porcentaje receptores de somatostatina (25-28%). En general los estudios con PET-Ga⁶⁸ análogos de somatostatina han demostrado ser superiores a la cintigrafía con Octreoscan. Una desventaja de los análogos de somatostatina es que presentan captación fisiológica en las glándulas suprarrenales, claramente visible en los estudios PET, lo que podría enmascarar pequeños tumores in situ. El transportador de norepinefrina también es utilizado por el precursor de catecolaminas dihidrofenilalanina (DOPA) y la dopamina los que pueden ser marcados con F¹⁸ como trazadores PET. Con estos trazadores se han reportado excelentes valores de sensibilidad y especificidad para feocromocitomas y paragangliomas malignos (sensibilidad 88-100% por paciente y 70-97% por lesión). La F¹⁸-DOPA estará próximamente disponible en nuestro medio. Al igual que con MIBG, el problema son los tumores con la mutación SDHB en los cuales la sensibilidad es menor (F¹⁸-dopamina: 70-88%). En este subgrupo en particular el uso de PET con FDG es de gran utilidad por que estos tumores presentan elevada avidéz por la glucosa por lo que las sensibilidades reportadas varían entre 97-100%³⁷⁻⁴⁰.

La única forma de curar a los pacientes con feocromocitomas malignos y paragangliomas es con cirugía. Sin embargo, en enfermedad metastásica y en tumores inoperables, se utiliza tratamiento con radiofármacos. Actualmente, se puede utilizar emisores β unidos a MIBG o análogos de somatostatina. I131-MIBG se usa como terapia adyuvante, en diferentes protocolos (dosis únicas o fraccionadas, con dosis totales variables entre 200 y 1400 mCi). Del 60% de las lesiones que muestran captación ávida por el radiofármaco, 30% muestran respuesta objetiva y otro 40% presentan enfermedad estable. Aquellos tumores que presentan expresión de receptores de somatostatina se pueden beneficiar con el uso de análogos de esta hormona unida a emisores β tales como Y90 y Lu177. Se ha publicado el uso de varios análogos (DOTATOC, DOTA-lanreotide y DOTATATE)

marcados con Y90 y numerosos protocolos diferentes, con respuestas parciales y completas hasta 37%. La experiencia publicada con Lu177 es menor³⁸. En nuestro medio disponemos tanto de Y90 DOTATOC como Lu177 DOTATATE para terapia.

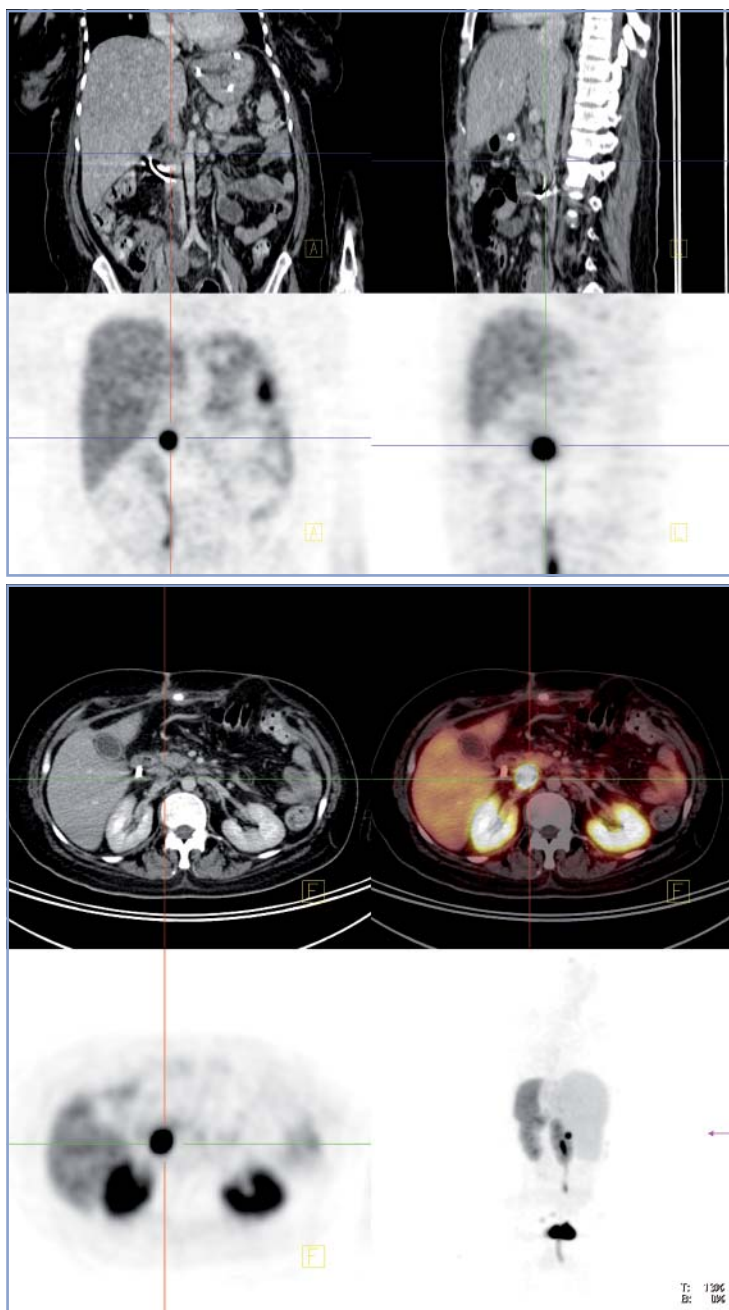


Figura 12. PET/CT con Ga⁶⁸ DOTATATE, reconstruidas en tres planos. El estudio demuestra muy alta sobreexpresión de receptores de somatostatina en una pequeña lesión duodenal en un paciente con síndrome de Zollinger Ellison, correspondiente a un gastrinoma.

Artículo por Invitación

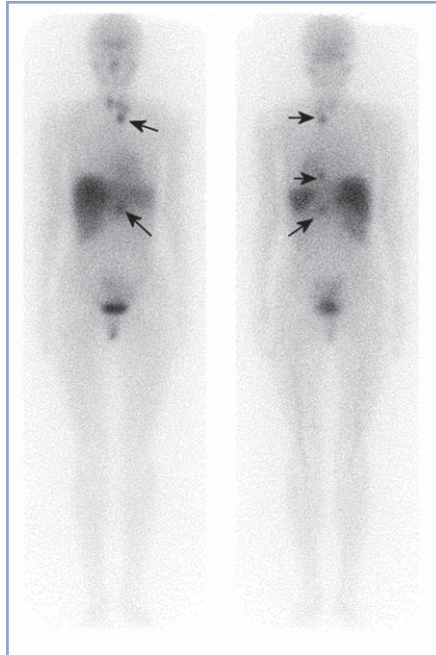


Figura 13. Cintigrafía de cuerpo entero con ^{131}I MIBG en proyección anterior y posterior. Imagen obtenida luego de una dosis terapéutica en un paciente con feocromocitoma maligno con metástasis paravertebrales dorsal alta, retrocardíaca y dorsolumbar (flechas).

Tumor mesenquimal fosfatúrico

La osteomalacia oncogénica es un síndrome paraneoplásico caracterizado por dolor óseo y muscular, pérdida de densidad mineral ósea, marcada disminución del nivel plasmático de 1,25 dihidroxicolecalciferol, hipofosfatemia e hiperfosfatemia (Figura 13). La causa puede ser un tumor mesenquimal oculto que secreta una hormona llamada factor de crecimiento fibroblástico-23 (FGF-23), que pertenece a una clase de factores u hormonas conocidos como fosfatoininas^{41,42}. Puede darse también en asociación con otras enfermedades tales como: cáncer de próstata, cáncer de células pequeñas, neurofibromatosis, cánceres hematológicos, síndrome del nevus epidérmico y displasia fibrosa poliostótica. El tumor mesenquimal, desde el punto de vista histológico, puede ser parecido a un variado número de neoplasias muchas de ellas benignas (hemangiopericitomas, hemangiomas, sarcomas, fibromas osificantes, granulomas, tumores de células gigantes y osteoblastomas)⁴³. La resección quirúrgica del tumor es generalmente curativa. Sin embargo, muchos de estos tumores son pequeños y de ubicación inusual por lo que su localización suele ser muy difícil. Pueden aparecer en huesos o tejidos blandos, en cualquier parte del cuerpo. PET/

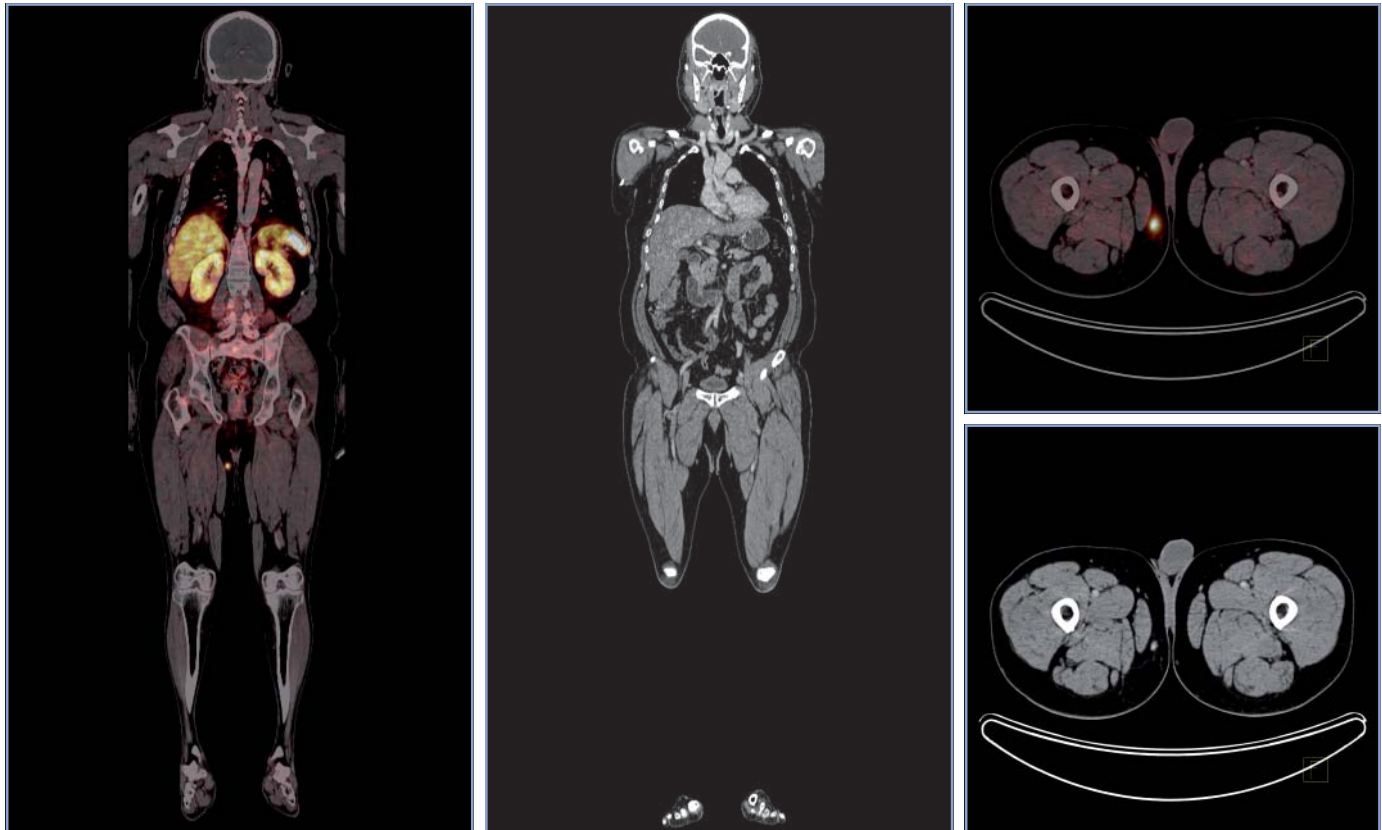


Figura 14. PET/CT con ^{68}Ga DOTATATE, imagen CT y fusionada coronal y transaxial. Muestra un pequeño nódulo subcutáneo localizado en la cara interna de la raíz del muslo derecho que expresa anormalmente receptores de somatostatina, en un paciente con osteomalasia e hiperfosfatemia, consistente con tumor mesenquimal fosfatúrico.

Artículo por Invitación

CT con F¹⁸-FDG es el método más sensible para su localización, sin embargo, de baja especificidad debido a la captación de F¹⁸-FDG por lesiones no neoplásicas tales como reparación de fracturas óseas, que son muy frecuentes en estos pacientes. Debido a que numerosos tumores mesenquimales expresan receptores de somatostatina, tales como tumores óseos, vasculares y perivasculares (osteosarcomas, tumor de células gigantes, angiosarcomas, hemangiopericitomas), sarcomas sinoviales, histiocitomas y tumores de origen muscular (leiomiomas, leiomiomasarcomas y raiomiosarcomas)⁴⁴, el uso de trazadores para receptores de somatostatina es útil en estos pacientes. Tanto el SPECT con In¹¹¹-pentatrotide como el PET con Ga⁶⁸-DOTATATE u otros análogos han sido usados exitosamente para localizar estos tumores (Figura 14). La adición de imágenes estructurales (SPECT/CT y PET/CT) mejoran aún más el rendimiento del examen. Particularmente en estos casos es necesario realizar un examen de cuerpo total, desde el vértex craneal hasta los pies, incluyendo las extremidades superiores completas, debido a que el tumor puede estar en cualquier parte. Por el momento no hay estudios que comparen el rendimiento del In¹¹¹-Octreoscan con PET con Ga⁶⁸-octreotide.

Referencias

- Bergström M, Grahnén A, Långström B. 2003. Positron emission tomography microdosing: a new concept with application in tracer and early clinical drug development. *Eur J Clin Pharmacol* 59 (5-6): 357-366.
- Aime S, Castelli DD, Crich SG, Gianolio E, Terreno E. 2009. Pushing the sensitivity envelope of lanthanide-based magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents for molecular imaging applications. *Acc Chem Res* 42(7): 822-831.
- Reichlin, S. Somatostatin. 1983 *N Engl J Med* 309 (24): 1495-1501.
- Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Scheidhauer K, Lewington V, Lebtahi R, Grossman A, et al. 2009. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: somatostatin receptor imaging with (111)In-pentetreotide. *Neuroendocrinology* 2009; 90 184-189.
- Epelbaum J. 1986. Somatostatin in the central nervous system: Physiology and pathological modifications. *Prog Neurobiol* 27 (1): 63-100.
- Culler MD, Oberg K, Arnold R, Krenning EP, Sevilla I, Díaz JA. 2011. Somatostatin analogs for the treatment of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev* 30 Suppl 1: 9-17.
- Chen K, Chen X. 2011. Positron emission tomography imaging of cancer biology: current status and future prospects. *Semin Oncol* 38 (1): 70-86.
- Druce MR, Lewington V, Grossman AB. 2010. Targeted Radionuclide Therapy for Neuroendocrine Tumours: Principles and Application. *Neuroendocrinology* 91: 1-15.
- Buscombe, JR, Caplin ME, Andrew, Hilson AJ. 2003. Long-Term Efficacy of High-Activity 111In-Pentetreotide Therapy in Patients with Disseminated Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med*; 44: 1-6.
- Antunes P, Ginj M, Zhang H, Waser B, Baum RP, Reubi JC, et al. 2007. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34: 982-993.
- Anderson CJ, Pajeau TS, Edwards WB, Sherman EL, Rogers BE, Welch MJ. 1995. In vitro and in vivo evaluation of copper-64-octreotide conjugates. *J Nucl Med* 36 (12): 2315-2325.
- Grimes J, Celler A, Birkenfeld B, Shcherbinin S, Listewnik MH, Piwowarska-Bilska H, et al. 2011. Patient-specific radiation dosimetry of 99mTc-HYNIC-Tyr3-octreotide in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 52 (9): 1474-1481.
- Klöppl G. 2011. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocrine-Related Cancer* 18: S1-S16.
- Klimstra DS, Modlin IR, Cappola D, Lloyd R, Suster S. 2010. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A review of nomenclature, grading and staging systems. *Pancreas*; 39: 707-712.
- Clarke MR, Baker EE, Weyant RJ, Hill L, Carty SE. 1997. Proliferative Activity in Pancreatic Endocrine Tumors: Association with Function, Metastases, and Survival. *Endocr Pathol* 8 (3): 181-187.
- Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard AS, Bouriel C, et al. 2009. Predictive value of 18F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med* 50 (6): 858-864.
- Belhocine T, Foidart J, Rigo P, Najjar F, Thiry A, Quatresooz P, et al. 2002. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosing and staging carcinoid tumours: correlations with the pathological indexes p53 and Ki-67. *Nucl Med Commun* 23 (8): 727-734.
- Carrasquillo JA, Chen CC. 2010. Molecular imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 37 (6): 662-679.
- Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Valkema R, Krenning EP. 2011. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 18 Suppl 1: S27-51.
- Ambrosini V, Marzola MC, Rubello D, Fanti S. 2010. 68Ga-somatostatin analogues PET and 18F-DOPA PET in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37: 46-48.
- Conry BG, Papanthasiou ND, Prakash V, Kayani I, Caplin M, Mahmood S, et al. 2010. Comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT in the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37 (1): 49-57.
- Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Brink I, Moser E, Nitzsche E. 2001. 18F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur J Nucl Med* 28 (1): 64-71.
- Ohta H, Yamamoto K, Endo K, Mori T, Hamanaka D, Shimazu A. 1984. A new imaging agent for medullary carcinoma of the thyroid. *J Nucl Med* 25: 323-325.
- Bozkurt MF, Uğur O, Banti E, Grassetto G, Rubello D. 2008. Functional nuclear medicine imaging of medullary thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 29 (11): 934-942.
- Papotti M, Kumar U, Volante M, Pecchioni C, Patel YC. 2001.

Artículo por Invitación

- Immunohistochemical detection of somatostatin receptor types 1-5 in medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Endocrinol* 54: 641-649.
26. Treglia G, Castaldi P, Villani MF, Perotti G, de Waure C, Filice A, et al. 2012. Comparison of (18)F-DOPA, (18)F-FDG and (68)Ga-somatostatin analogue PET/CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. Jan 6. [Epub ahead of print].
 27. Oberg K. 2010. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol* 37 (6): 594-618.
 28. Portela-Gomes GM, Stridsberg M, Grimelius L, Rorstad O, Janson ET. 2007. Differential expression of the five somatostatin receptor subtypes in human benign and malignant insulinomas - predominance of receptor subtype 4. *Endocr Pathol* 18 (2): 79-85.
 29. van Schaik E, van Vliet EI, Feelders RA, Krenning EP, Khan S, Kamp K, et al. 2011. Improved control of severe hypoglycemia in patients with malignant insulinomas by peptide receptor radionuclide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (11): 3381-3389.
 30. Meko JB, Norton JA. 1995. Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Annu Rev Med* 46 (1): 395-411.
 31. Wu PH, Pan CC, Huang ZL, Li W, Zhao M, Zhou ZW. 2010. Percutaneous radiofrequency ablation approach through the spleen: initial case report for pancreatic tail gastrinoma. *Chin J Cancer* 29 (9): 836-841.
 32. Virgolini I, Traub-Weidinger T, Decristoforo C. 2005. Nuclear medicine in the detection and management of pancreatic islet-cell tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 19 (2): 213-227.
 33. Kulaksiz H, Eissele R, Rössler D, Schulz S, Höllt V, Cetin Y, Arnold R. Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. *Gut* 50 (1): 52-60.
 34. Béhé M, Gotthardt M, Behr TM. 2007. Imaging of gastrinomas by nuclear medicine methods. *Wien Klin Wochenschr* 119 (19-20): 593-596.
 35. Gibril F, Reynolds JC, Doppman JL, Chen CC, Venzon DJ, Termanini B, et al. 1996. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas. A prospective study. *Ann Intern Med* 125 (1): 26-34.
 36. Gibril F, Reynolds JC, Chen CC, Yu F, Goebel SU, Serrano J, et al. 1999. Specificity of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study and effects of false-positive localizations on management in patients with gastrinomas. *J Nucl Med* 40 (4): 539-553.
 37. Donckier JE, Michel L. 2010. Pheochromocytoma: state-of-the-art. *Acta Chir Belg* 110 (2): 140-148.
 38. Andersen KF, Altaf R, Krarup-Hansen A, Kromann-Andersen B, Horn T, Christensen NJ, et al. 2011. Malignant pheochromocytomas and paragangliomas - the importance of a multidisciplinary approach. *Cancer Treat Rev* 37 (2): 111-119.
 39. Pacak K, Eisenhofer G, Ilias I. 2009. Diagnosis of pheochromocytoma with special emphasis on MEN2 syndrome. *Hormones (Athens)* 8 (2): 111-116.
 40. Ambrosini V, Rubello D, Nanni C, Al-Nahhas A, Fanti S. 2008. 68Ga-DOTA-peptides versus 18F-DOPA PET for the assessment of NET patients. *Nucl Med Commun* 29 (5): 415-417.
 41. Mendoza-Ramírez S, Gutiérrez-Mijangos O, Sánchez-Silva AC, de Jesús Navarro-Córdoba F, Murguía-Pérez M. 2012. Tumor mesenquimal fosfatúrico con rosetas gigantes: causa poco frecuente de osteomalacia oncogénica. *Rev Esp Patol* 45: 53-57.
 42. Roarke MC, Nguyen BD. 2007. PET/CT localization of phosphaturic mesenchymal neoplasm causing tumor-induced osteomalacia. *Clin Nucl Med* 32 (4): 300-301.
 43. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. 2011. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer* 18 (3): R53-77.
 44. Reubi JC, Waser B, Laissue JA, et al. 1996. Somatostatin and vaso-active intestinal peptide receptors in human mesenchymal tumors: in vitro identification. *Cancer Res* 56: 1922-1931.

Empatía terapéutica y compasión

Dr. José Carlos Bermejo

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

Therapeutic empathy and compassion

En su libro “Los límites de perdón”, Simon Wiesenthal relata un interesante ejemplo de compasión. Durante la Segunda Guerra Mundial, en un campo de concentración, se ordena a un judío que acuda a la habitación de un miembro de las SS. Simon Wiesenthal es conducido al lecho de muerte de ese alemán, quien le relata las torturas que ha infligido a los judíos y por las que siente grandes remordimientos. Su intención es pedir perdón a un judío como representante de todo su pueblo. Wiesenthal, cuyo estado es tan lamentable que tan sólo es capaz de sentir indiferencia, con un gesto de su mano espanta a una mosca del rostro ensangrentado del alemán.

Sí algunos creen que ya pasó la época de hablar de empatía que se puso de moda alguna década atrás. Otros creen que aún estamos por aclararnos en cuanto a su significado. Y no falta quien desea profundizar sobre su relación con la compasión.

Empatía terapéutica

Lo que hay detrás de la empatía es el arte de mirar desde el punto de vista del otro para comprender. La literatura científica reciente presenta una diversidad sorprendente y compleja a la hora de determinar el significado, la naturaleza, los elementos integrantes y la dimensión comportamental de la empatía. Así lo muestra Manuel Marroquín, por ejemplo, en un estudio sobre la compleja evolución del concepto empatía.

Marroquín, en su trabajo, se centra en el aspecto de la empatía que denomina “empatía terapéutica” (Bohart y Greenberg, 1997), distinguiéndola de esa otra empatía, de carácter más simple y vulgarizado, mínimo necesario del entramado personal. Esta distinción, dice él, no supone el reconocimiento de dos clases de empatía, sino la intención de estudiarlos grados de su existencia más compleja. “La empatía terapéutica es un proceso interactivo destinado a conocer y comprender a otra persona con el fin de facilitar su desarrollo, su crecimiento personal y su capacidad para resolver sus problemas”.

Estamos con este autor cuando dice que el concepto de “empatía terapéutica” puede empezar a ser clarificado a partir de una distinción muy básica. En ocasiones, esta empatía ha sido considerada como una mera variable creadora de una

relación preliminar, de manera que el ayudado pudiera ser inducido más eficazmente a cumplir con determinadas prescripciones, que eran las consideradas “verdaderamente terapéuticas”. De ese modo se consideraba a la empatía como prerrequisito relacional más que una auténtica variable terapéutica de intervención.

Quizás, en los ambientes en los que hablamos de relaciones de ayuda debemos usar, pues, la expresión empatía terapéutica para ir aclarándonos en medio del bosque conceptual.

Las neuronas espejo

Es posible percibir el germen de la empatía desde la primera infancia. De hecho, podemos comprender cómo un niño reacciona ante el llanto del otro y muy pronto imitan el sufrimiento ajeno. Tichner llamó a esta habilidad, en los años veinte, “mimetismo motorio” y, según él, es el precursor de la empatía.

A principios de la década de los noventa, Giacomo Rizzolatti, junto con un grupo de neurocientíficos de la universidad de Parma, dieron a conocer el hallazgo de un tipo de neuronas en los monos que se activan cuando realizan un acto motor, pero también cuando el animal observa a otro realizado.

Los investigadores llamaron a estas neuronas “espejo”, y el descubrimiento dio pie a una enorme cantidad de especulaciones e hipótesis sobre el papel funcional que podrían tener estas neuronas, y muchos investigadores emprendieron experimentos para determinar si el ser humano y otros animales tenían un sistema de neuronas espejo. La importancia de estos descubrimientos es de tal categoría que Ramachandran no tiene ningún reparo en afirmar que “Las neuronas espejo harán por la psicología lo que el ADN hizo la biología: proporcionarán un marco unificador y ayudarán a explicar una multitud de capacidades mentales que hasta ahora han permanecido misteriosas e inaccesibles a los experimentos”. El mismo autor llama a las neuronas espejo “neuronas de la empatía” por ser las implicadas en la comprensión de las emociones de los otros. De algún modo, si la observación de una acción llevada a cabo por otro individuo activa las neuronas que permitirían al observador realizar la misma acción, estaríamos ante una suerte de “lectura de la mente”. Buena

Ética Humanismo y Sociedad

noticia para quienes buscan evidencias y fundamentos biológicos, pero otra cosa más comprometida y actitudinal será la empatía terapéutica como expresión de la compasión.

Aproximación al concepto de compasión

Dice Maurice Blondel que el corazón del ser humano se mide por su capacidad para acoger el sufrimiento. Hoy no falta quien se pregunta si es culturalmente posible la compasión, si somos capaces de interpretar el modo como nos comportamos con los demás con el lenguaje de la compasión.

Podemos decir que los rasgos del encuentro compasivo serían la suma de tres elementos que se han de producir en el campo propio de la compasión, que es el encuentro personal: la gratuidad (nunca tenemos nada que ofrecer a cambio de quien se muestra compasivo, siempre se puede “pasar de largo”); la proximidad (tocar, ver, acercarse, dejarse afectar, son requisitos de la compasión); la hondura (entramos a compartir la herida más profunda de la otra persona).

En la tradición bíblica, comparecerse se expresa como un estremecimiento de las entrañas que comporta, según los estudiosos del verbo griego correspondiente (*Splagnizomai*), la misericordia y tiene diferentes momentos: ver, es decir, entrar en contacto con alguna realidad de sufrimiento mediante los sentidos; estremecerse, es decir, el impulso interior o movimiento íntimo de las entrañas; y actuar, es decir, que no es un impulso infecundo, sino que mueve a la acción. Se trata,

pues, de una voluntad de “volver del revés el cuenco del corazón” y derramarse compasivamente sobre el sufrimiento ajeno sentido en uno mismo. Hoy no está de moda hablar de compasión en estos términos si no es en espacios particularmente especializados.

La compasión y la misericordia añaden la actitud de una cierta inclinación del ánimo hacia la persona desgraciada, cuyo mal se desearía evitar. Nos da compasión y nos produce misericordia ver a una persona en duelo, un enfermo mal atendido, una persona mayor abandonada, una mujer víctima de la violencia... Pues bien, la misericordia es un movimiento interno que parte del sentimiento de pena o indignación por los que sufren, que impulsa a ayudarles o aliviarles; en determinadas ocasiones, es la virtud que impulsa a ayudarles o aliviarles; en determinadas ocasiones, es la virtud que impulsa a ser benévolo en el juicio.

García Roca habla de “inteligencia compasiva”. Al fin y al cabo, la compasión no es mero sentimiento, sino una transformación activa de la persona hacia la vida gozosa, cuidada, atendida en su fragilidad, tanto física como espiritual. Es frágil la vida, es fuerte la compasión. Quizás por eso Agustín de Hipona a la misericordia la llamó “el lustre de alma”, que la enriquece y la hace aparecer buena y hermosa; y Tomás de Aquino llamó la atención sobre el serio riesgo de que la “justicia sin misericordia es crueldad”.

Así pues, si puede haber empatía sin compasión, entiendo que la empatía terapéutica es una de las expresiones nobles de la compasión, un modo concreto de aliviar el sufrimiento ajeno.

Personajes de la Endocrinología

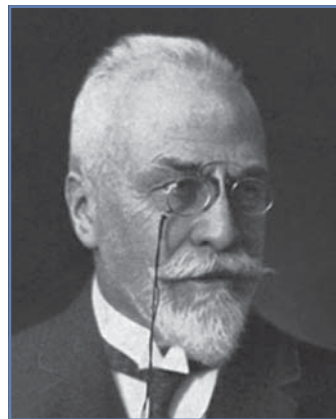
Oskar Minkowski (1858-1931)

El período comprendido entre los años 1848 y 1914 se ha denominado como la edad dorada de la medicina alemana. Durante estos 65 años, se desarrollaron las tres disciplinas básicas de la patología científico-natural como son: la anatomía patológica, la fisiología y la microbiología, así como una medicina clínica ligada expresamente al laboratorio, denominada también medicina de laboratorio. A este período glorioso pertenece Oskar Minkowski quien fue un destacado Internista y fisiólogo alemán, que nació en Aleksotas cerca de Kovno, Rusia (ahora en Kaunas, Lituania) el 13 de enero 1858.

En sus inicios en la medicina, Minkowski, perteneció al grupo de estudiantes del connotado Bernhard Naunyn (1839-1935) quien ha sido calificado como la primera figura de Medicina interna alemana. Luego de recibir su doctorado en medicina en Königsberg en el año 1881, continuó como ayudante de investigación en Naunyn en clínica médica desde 1882 hasta 1892. En 1888 se convirtió oficialmente en Profesor de Medicina. Cuando Bernhard Naunyn se fue a Estrasburgo, Minkowski trabajó ligado a él hasta el año 1904. Fue catedrático de medicina en Estrasburgo entre 1882 y 1904 y en el año 1905 se trasladó a Greifswald como catedrático de medicina interna.

En la ciudad de Estrasburgo es cuando Oskar Minkowski comienza a desarrollar su interés científico en los estudios sobre las bases químicas de la diabetes, investigaciones que culminarían en el año 1884 con una descripción del fenómeno de la acidosis diabética. Además, en este período demuestra experimentalmente que el coma diabético se acompaña de una disminución en la cantidad de carbono del CO₂ presente en la sangre e introduce la terapia con álcali para su tratamiento.

Uno de los logros más reconocidos de Minkowski a través de sus contribuciones científicas, fue unir la medicina clínica y la patología experimental. Desarrolló importantes trabajos que describieron fenómenos estrechamente ligados al funcionamiento del hígado y el páncreas. Conceptos tan universales como “colangitis” y “acidosis” se deben a sus investigaciones, gracias a su visión, la patología experimental se convirtió en una disciplina de desarrollo sistemático en toda Europa.



En el año 1889, junto al fisiólogo alemán von Mering (1849-1908), descubre que los perros sometidos a la remoción del páncreas desarrollan los síntomas de la diabetes, este hallazgo hace a Minkowski postular que “el páncreas es el sitio de la secreción de una sustancia contra la diabetes”. El experimento de pancreatectomía realizada por Minkowski en perros le permitió realizar la conexión entre el fenómeno de poliuria resultante de la operación y la diabetes. Para este período de la medicina, este hecho constituía un verdadero hito, ya que Claude Bernard había señalado que la pancreatectomía era imposible. Años antes, en 1885, mediante la escisión del hígado de las aves, demostró que este órgano era el responsable de la fabricación de pigmentos biliares y constituía el sitio de la formación de ácido úrico.

Oskar Minkowski se convirtió en el internista más famoso fines del siglo XVIII, dentro de sus pacientes figuraron personalidades tan connotadas como Lenin.

Oskar Minkowski murió en Fürstenberg, Mecklenburg, el 18 de junio de 1931. Fue sepultado en el cementerio de la calle Heerstrase de Berlín junto a su hermano Hermann, conocido matemático que fue uno de los maestros de Albert Einstein.

Referencias

1. Houssay BA. 1952. The discovery of pancreatic diabetes. The role of Oscar Minkowski. *Diabetes* 1: 112-116.
2. Luft R. 1889. Oskar Minkowski: discovery of the pancreatic origin of diabetes, 1889. *Diabetologia* 32 (7): 399-401.

Tópicos de análisis de sobrevivida: cuarta parte

Gabriel Cavada Ch.^{1,2}

¹Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.

²División de Bioestadística, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

Survival analysis topics: part four

Recordando los conceptos de función de riesgo ($h(t)$) y función de riesgo acumulados, los que fueron expuestos en “Tópicos de Análisis de Sobrevida: Primera parte” es posible introducir los Modelos Riesgos Proporcionales:

Modelo de riesgos proporcionales

Con el objetivo de poder identificar los potenciales factores de riesgo, se ilustra la metodología de los riesgos proporcionales, que se puede formular como sigue:

Si se considera que cada individuo tiene un particular perfil o conjunto de variables explicativas que son independientes del tiempo y se denotan por el vector $\mathbf{X}=(X_1, X_2, \dots, X_p)$, así la función de riesgo condicional es proporcional a la función de riesgo no condicionada:

$$h(t | X) = h(t) \cdot e^{X\beta}$$

se llama función de razón de riesgos (Hazard Risk) a la expresión:

$$HR = e^{X\beta} = \frac{h(t | X)}{h(t)}$$

La función HR permite comparar dos sujetos con perfiles distintos, en efecto, si se consideran los perfiles \mathbf{X} y \mathbf{X}^* , se tiene que:

$$\frac{h(t | X)}{h(t | X^*)} = \frac{h(t) \cdot e^{X\beta}}{h(t) \cdot e^{X^*\beta}} = e^{(X-X^*)\beta}$$

Expresión que representa la razón de riesgos del perfil \mathbf{X} sobre el perfil \mathbf{X}^* . Se deduce de inmediato que:

e^β , representa la razón de riesgos si los perfiles contienen componentes indicatrices y representa el cambio de la razón de riesgos por unidad de componente si ésta es una variable continua.

También es posible plantear el modelo de riesgos proporcionales a partir de la función de riesgo acumulado, $H(t)$, que se define como:

$$H(t) = \int_0^t h(t) \cdot dt$$

En efecto, al integrar la ecuación:

$$h(t | X) = h(t) \cdot e^{X\beta}$$

el modelo puede plantearse como sigue:

$$H(t | X) = H(t) \cdot e^{X\beta}$$

Y de la relación

$$S(t) = e^{-H(t)}$$

Se deduce:

$$S(t | X) = e^{-H(t) \cdot e^{X\beta}} = [S(t)]^{e^{X\beta}}$$

de donde se concluye que la función de razón de riesgos se puede escribir en términos de la función de sobrevivida y de las funciones de sobrevivida condicionales como:

$$e^{X\beta} = \frac{\ln(S(t | X))}{\ln(S(t))}$$

La estimación máximo-verosímil de los parámetros del modelo se hace maximizando la función de verosimilitud:

$$\ln L = \sum_{i \text{ no censurados}} \ln(h(t_i) \cdot e^{X_i\beta}) - \sum_{i=1}^n H(t_i) \cdot e^{X_i\beta}$$

En general, no es posible encontrar las estimaciones de los parámetros algebraicamente y se debe usar el método de Newton-Raphson.

La teoría asintótica asegura que para n suficientemente grande los parámetros estandarizados siguen una distribución normal de media cero y varianza 1:

$$\frac{\hat{\beta}_j - \beta_j}{\sqrt{\text{Var}(\hat{\beta}_j)}} \sim N(0,1)$$

Lo que permite realizar test de hipótesis sobre el HR asociado a variables de naturaleza categórica o numérica.

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. Respecto al tratamiento de la enfermedad de Graves, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA?:

- a) Tras el tratamiento con metimazol puede producirse la remisión de la enfermedad.
- b) Es correcto añadir tiroxina al tratamiento con antitiroideos para prevenir el hipotiroidismo.
- c) El riesgo de recurrencia del hipertiroidismo es mayor tras el tratamiento con yodo radiactivo que con antitiroideos.
- d) El tratamiento de elección de la enfermedad de Graves durante el embarazo es el propiltiouracilo.
- e) Se debe evitar el embarazo durante 6 a 12 meses después de administrar radioyodo.

2. La determinación de tiroglobulina sérica tiene su mayor utilidad en el seguimiento de pacientes:

- a) Tratados con tiroidectomía total por cáncer diferenciado de tiroides.
- b) Tratados con hemitiroidectomía por cáncer diferenciado de tiroides.
- c) Tratados con tiroidectomía total por cáncer anaplásico de tiroides.
- d) Con tiroiditis de Riedel.
- e) Con hipertiroidismo tratados con yodo radiactivo.

3. ¿Qué circunstancia, de las siguientes, indica la presencia de TSH elevada en un paciente con tiroiditis de Hashimoto?:

- a) Presencia de un linfoma.
- b) Coexistencia con una enfermedad de Graves.
- c) Necesidad de administrarle levotiroxina.
- d) Presencia de anemia perniciosa.
- e) Necesidad de tiroidectomía.

4. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es FALSA respecto a la enfermedad de Graves?:

- a) Su causa es desconocida.
- b) Se caracteriza por hipertiroidismo, bocio difuso y oftalmopatía.
- c) Es más frecuente en la mujer que en el varón.
- d) No existe predisposición familiar.
- e) Es la causa más frecuente de hipertiroidismo.

5. ¿Cuál es la variedad de cáncer de tiroides que tiene mejor pronóstico?:

- a) Anaplásico.
- b) Papilar.
- c) Folicular.
- d) De células de Hürthle.
- e) Medular.

Autoevaluación

6. La administración de 1 mg de dexametasona a las 24 horas del día anterior a una extracción de sangre para una prueba, se hace habitualmente para el diagnóstico:

- a) Diabetes de tipo 1.
- b) Síndrome de Cushing.
- c) Enfermedad de Addison.
- d) Hiperprolactinemia.
- e) Diferencial entre panhipopituitarismo e insuficienciasuprarrenal.

7. Desde el punto de vista genético, la IR se describe como:

- a) Patología monogénica.
- b) Patología heterogénea, con la presencia de un gen mayor.
- c) Patología poligénica, con la presencia de algunos genes mayores.
- d) Patología dominante en el ser humano.
- e) Patología recesiva, gatillada por el ambiente.

8. El concepto predisposición genética en la IR, lo aplicamos en:

- a) Genes asociados a adipogénesis.
- b) Genes asociados al consumo de energía.
- c) Genes asociados al gasto energético.
- d) Genes asociados al consumo de energía.
- e) Todos son aplicables.

9. Los efectos deletéreos de la inflamación crónica se relacionan con la IR por:

- I) Producción elevada de citoquinas anti-inflamatorias.
 - II) Incremento de la insulinosensibilidad periférica.
 - III) Aumento de la circulación portal de ácidos grasos libres (FFA).
 - IV) Disminución de la utilización de glucosa muscular.
- a) Sólo I
 - b) I y II
 - c) II y III
 - d) III y IV
 - e) Ninguna de las anteriores.

10. El Síndrome Metabólico (SM) (señale la falsa):

- a) Fue descrito por primera vez por Kylin, un médico sueco en 1921.
- b) En niños es un predictor demostrado de riesgo cardiovascular en adultos.
- c) Niños con SM tienen más riesgo de ser adultos con SM.
- d) Considera para su diagnóstico, las cifras correspondientes a prehipertensión de la Task Force.
- e) Considera Glicemia para su diagnóstico > 101 mg%.

Autoevaluación

11. La Diabetes MODY: (señale la falsa):

- a) Las formas más comunes en nuestro medio son MODY 2 y MODY 3.
- b) Requiere diagnóstico de diabetes en 3 generaciones.
- c) Es la segunda causa de diabetes infanto-juvenil, después de la DM tipo 1, en poblaciones sin epidemia de obesidad.
- d) Corresponde al 10% de los cuadros de DM del niño y el adolescente.
- e) No necesita Insulina en su tratamiento.

12. Considerar Diabetes Monogénica ante (señale la falsa):

- a) DM diagnosticada en los primeros 6 meses de vida.
- b) Presencia de DM en uno de los progenitores.
- c) Hiperglicemia leve de ayuno.
- d) Período de luna de miel muy prolongado en DM1.
- e) Individuos con ancestros medio-orientales.

Noticias



Queremos destacar en este número de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes la participación de la Dra. Ethel Codner en la septuagésima segunda Reunión Anual de la Asociación Americana de Diabetes (ADA 2012), reunión que se realizará en la ciudad de Philadelphia, Pennsylvania, USA, entre los días 8 y 12 de junio.

La Dra. Codner participará en el Simposio titulado “Epidemiological Perspectives on Women’s Health Issues” a realizarse el día martes 12 de junio de 8 a 10 horas. Su conferencia lleva por título: “Polycystic Ovary Syndrome and Insulin Therapy in Type 1 Diabetes-What is the Role of Tight Control in the Etiology of Polycystic Ovary Syndrome?”.

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

Joint 15th International Congress of Endocrinology and 14th European Congress of Endocrinology

Fecha: 5 al 9 de mayo de 2012

Lugar: Florencia, Italia

Página Web: www.ice-ece2012.com

Curso “Epigenética y enfermedades endocrinas. Desde la vida intrauterina a la senescencia”

Fecha: 1 y 2 de junio 2012

Lugar: Auditorio Edificio Movistar. Santiago

Página Web: www.soched.cl

Curso “Patología endocrina en el adulto mayor”

Fecha: a fines de agosto

Lugar: por definir

Página Web: www.soched.cl

Congreso 2012 Valdivia

Fecha: 11, 12 y 13 de octubre de 2012

Lugar: Hotel Dreams, Valdivia

Página Web: www.soched.cl

Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas

- **ETA** (European Thyroid Association)
www.eurothyroid.com
- **LAST** (Latin America Thyroid Society)
www.last.org
- **ATA** (American Thyroid Society)
www.thyroid.com
- **AACE** (American Association of Clinical Endocrinologists)
www.aace.com
- **The Endocrine Society**
www.endo-society.org
- **EANM** (European Association of Nuclear Medicine)
www.eanm.org
- **SAEM** (Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo) www.saem.org.ar
- **SNM** (Society of Nuclear Medicine)
www.snm.org
- **AAES** (American Association of Endocrine Surgeons)
www.endocrinesurgery.org
- **AHNS** (American Head and Neck Society)
www.headandneckcancer.org

Dr. Harold Michelsen Délano



Lamentamos profundamente la partida de nuestro colega y amigo, el Dr. Harold Michelsen Délano.

Conocí a Harold hace unos 25 años y pude apreciar desde el inicio sus grandes cualidades como ser humano, médico y docente del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Su carácter reservado, algo tímido y casi exento de figuración no impedía reconocer su alma generosa y sensible. Siempre estaba dispuesto a compartir sus conocimientos y experiencias con alumnos y colegas. Sus opiniones médicas eran muy valoradas y en muchas oportunidades nos apoyó en el manejo de pacientes difíciles y complejos.

Justamente por ese carácter reservado es poco lo que conocemos de su vida personal. Sabemos que nació en la ciudad de Valdivia y estudió medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, entre los años 1961 y 1967. Ganó una Beca de Medicina Interna que desarrolló en la Cátedra del Prof. Valdivieso en nuestro Hospital y una vez terminada esta formación fue contratado como médico internista en el Hospital Higuera de Talcahuano.

En 1972, volvió al Hospital Clínico y se incorporó en la Sección de Endocrinología, en ese entonces a cargo del Prof. Jorge Litvack. Posteriormente, bajo la dirección del Prof. Hugo Pumarino inició una destacada carrera como en-

docrinólogo y docente de pre y postgrado. Aparece esta gran disposición a enseñar y entregar sin mezquindad sus conocimientos. No sólo sus alumnos lo reconocen y valoran sino también muchos colegas a lo largo del país y especialmente sus compañeros de trabajo.

También cumple funciones como Prof. Encargado del Curso de Fisiopatología, Semiología y Medicina. A partir del año 1973 hace clases en las Escuelas de Enfermería y Medicina de la Universidad de Chile. Entre los años 1990 y 1995 es nombrado Profesor Encargado de Curso del 3 y 4º Año de Medicina.

En el año 2000 es elegido el Mejor Docente de Semiología del Hospital Clínico y en el 2006 recibe el Premio Prof. Balmaceda por su destacada trayectoria docente. Este premio constituye un merecido reconocimiento de sus numerosos alumnos formados durante su vida académica.

En nombre de la Sección de Endocrinología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile hago llegar mis más sentidas condolencias a sus familiares, colegas y amigos.

Dr. Claudio Liberman G.
Sección de Endocrinología y Diabetes
Hospital Clínico Universidad de Chile

Respuestas de la autoevaluación

PREGUNTA 1: c)

Referencias:

PREGUNTA 2: a)

Referencia:

PREGUNTA 3: c)

Referencia:

PREGUNTA 4: d)

Referencia:

PREGUNTA 5: b)

Referencia:

PREGUNTA 6: b)

Referencias:

PREGUNTA 7: c)

Referencia:

Clinical Science 2009, 116: 99-111.

PREGUNTA 8: e)

Referencia:

Clinical Science 2009, 116:99-111.

PREGUNTA 9: d)

Referencia:

Clinical Science 2009, 116:99-111.

PREGUNTA 10: e)

Referencia:

PREGUNTA 11: e)

Referencia:

PREGUNTA 12: e)

Referencia:

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
Ácido desoxi-ribonucleico	DNA	Hora	h
Ácido ribonucleico	RNA	Hormona Antidiurética	ADH
Ácido 5-hidroxi-indol-acético	5-HIAA	Hormona de Crecimiento, Somatotropina	HC
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 ³
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, Dihidroxifenilalanina	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)	\bar{x}
Fosfatasas ácidas	F Ac	Radioinmunoanálisis	RIA
Fosfatasas alcalinas	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

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Segundo	s	Virus de Inmunodeficiencia Humana	VIH
Semana	sem	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
Somatostatina	SS	1,25-dihidroxi-ergocalciferol	1,25 (OH)2 D2
Subcutáneo	sc	1,25-dihidroxi-vitamina D3,	1,25 (OH)2 D3
Sulfato de Dehidro Epi Androsterona	DHEA-S	1,25-dihidroxi-colecalciferol	1,25 (OH)2 D3
Testosterona	T	3,5,3'-triyodotironina	T3
Tiroglobulina	Tg	3,3,5'-triyodotironina, T3 reversa	rT3
Tirotropina	TSH	3',5'-adenosina monofosfato cíclico	cAMP
Tiroxina	T4	17-hidroxi progesterona	17OHP
Tiroxina Libre	T4L	25-hidroxi-vitamina D2	25OHD2
Tomografía Axial Computarizada	TAC	25-hidroxi-ergocalciferol	25OHD2
Tuberculosis	TBC	25-hidroxi-vitamina D3	25OHD3
Ultravioleta	UV	25-hidroxi-colecalciferol	25OHD3
Unidad Internacional	IU	24,25-dihidroxi-vitamina D3	24,25 (OH)2 D3
Valor Normal o de referencia	VN	24,25-dihidroxi-colecalciferol	24,25 (OH)2 D3
Velocidad de Sedimentación Eritrocítica	VHS		
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.