

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

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

### Editor

Dr. José Manuel López Moreno

### Co-Editor Médico

Dra. Gloria López Stewart

### Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

### Traducción al inglés

Dr. Daniel Bunout Barnet

### Secretaría

Sra. Consuelo Montalva D.

### Comité Editorial Asesor

#### Endocrinología de Adultos

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

#### Endocrinología Infantil

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

#### Diabetología y Metabolismo

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

#### Ciencias Básicas

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

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

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

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

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

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

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

#### Dirección Postal Revista SOCHED

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

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

**Fax:** (56) - 02 - 753 5556

**e-mail:** [revendodiab@soched.cl](mailto:revendodiab@soched.cl)



Fundada el 4 de Junio de 1958.

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

## Directorio 2009 - 2010

### Presidente

Dr. Nelson Wohllk G.

### Past Presidente

Dr. Hernán García B.

### Vicepresidente

Dr. Néstor Soto I.

### Secretaria General

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

### Tesorero

Dr. Fernando Munizaga C.

### Directores

Dra. Marcela Barberán M.

Dr. Héctor Gajardo L.

Dra. Vinka Giadrosich R. (Pediatria)

Dr. Gilberto González V.

Dr. Renato González E. (Provincia No GES)

Dra. Ximena Lioi C.

Dra. Verónica Mujica E. (GES)

Dr. Francisco Pérez B.

Dra. María Virginia Pérez F.

Dr. Jesús Véliz L.

## Comité Científico

### Presidente

Dr. Carlos Fardella B.

### Integrantes

Dr. Sergio Brantes G.

Dra. Ethel Codner D.

Dr. Germán Iñiguez V.

Dra. Soledad Hidalgo V.

Dr. Claudio Liberman G.

Dr. José Manuel López M.

Dr. Alejandro Martínez A.

Dr. Francisco Pérez B.

Dr. Jorge Sapunar Z.

## Comité de Investigación

### Presidente

Dra. Verónica Araya Q.

### Integrantes

Dr. Gilberto González V.

Dr. Sergio Majlis D.

Dr. Francisco Pérez B.

Dra. Carmen Romero O.

Dra. Francisca Ugarte P.

Dra. Cecilia Verdugo S.

## Comité de Ética

### Presidente

Dr. Manuel García de los Ríos A.

### Integrantes

Dra. Lorena Mosso G.

Dr. Ronald Youlton R.

## Comité de Socios

### Integrantes

Dr. Renato González F.

Dra. María Virginia Pérez F.

Dr. José Adolfo Rodríguez P.

Dr. Carlos Zavala U.

## Comité Docencia

### Presidente

Dr. Gilberto Pérez P.

### Integrantes

Dra. Carmen Campino J.

Dra. Claudia Campusano M.

Dr. Hernán García B.

Dr. Jorge Sapunar Z.

Dra. Andrea Sepúlveda N.

## Comité Página Web

### Presidente

Dra. Ximena Lioi C.

### Integrantes

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Dr. Francisco Cordero A.

Dra. Karina Sotomayor A.

Dr. Nelson Wohllk G.

## Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaria: Sra. Ximena Quinteros F.

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

Bernarda Morín 488, 3<sup>er</sup> piso, Providencia. Santiago, Chile

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

## Contenido

### Editorial

- Certificación de especialistas médicos. Una historia con buen final. 80  
Dr. José Manuel López M.

### Artículos Originales

- Detección de macroprolactina en sueros con normo e 82  
hiperprolactinemia: Comparación de dos métodos.  
Sandra Solari G., Teresita Quiroga G., Manuela Goycolea M.,  
Jacqueline Parada B., Eugenio Arteaga U., Marcela Lagos L.,  
Juan Carlos Ríos B., Luis Rodríguez P. y Ana María Guzmán D.

- Pubarquia precoz: Experiencia en 173 casos. 87  
Francisca C. Eyzaguirre, Rodrigo Bancalari, Ronald Youlton,  
Rossana Román, Ricardo Silva, Hernán García y Verónica Mericq.

### Caso Clínico

- Timo persistente y su implicancia en el seguimiento del cáncer 94  
diferenciado del tiroides.  
Carolina Martínez C. y José M. López M.

- Neuropatía óptica distiroidea como manifestación de orbitopatía 98  
de Graves.  
Marisol García M., José M. López A. y José M. López M.

### Artículo de Revisión

- Psicofármacos y función gonadal. 102  
Claudia Campusano, Sergio Valdivieso, Alvaro Jeria y Pilar Del Río

### Artículo por Invitación

- Neoplasia endocrina múltiple Tipo 1. 108  
René Baudrand B.

### Ética Humanismo y Sociedad

- Hacia una salud holística. 115  
José Carlos Bermejo

### Personajes de la Endocrinología

- Frederic C. Bartter 117  
José Adolfo Rodríguez P.

### Entrevista

- Dr. David Cooper (primera parte). 119

### Rincón de la Bioestadística

- Variables aleatorias: El caso discreto. 122  
Gabriel Cavada CH.

### Educación de Pacientes

- Hipertiroidismo. 127  
Adaptado de Hormone Foundation USA.

### Autoevaluación

- Preguntas de Endocrinología, Endocrinología Infantil y 129  
Diabetes Mellitus.  
Gloria López, José Manuel López y Alejandro Martínez.

### Noticias desde SOCHED

- Calendario 2009 de Reuniones Clínicas. 132  
Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI). 132  
Calendario 2009 de Cursos Simposios y Congresos. 133

### Fe de erratas

136

## Content

### Editorial

- Specialty certification. Achieving a good result. 80  
Dr. José Manuel López M.

### Original Articles

- Comparison of two techniques to detect the 82  
presence of macroprolactin in serum.  
Sandra Solari G., Teresita Quiroga G., Manuela Goycolea M.,  
Jacqueline Parada B., Eugenio Arteaga U., Marcela Lagos L.,  
Juan Carlos Ríos B., Luis Rodríguez P. and Ana María Guzmán D.

- Precocious pubarche: Experience in 173 cases. 87  
Francisca C. Eyzaguirre, Rodrigo Bancalari, Ronald Youlton,  
Rossana Román, Ricardo Silva, Hernán García and Verónica Mericq.

### Case reports

- Abnormal mediastinal radioiodine uptake due to persistent 94  
thymus. Report of one case.  
Carolina Martínez C. and José M. López M.

- Dysthyroid optic neuropathy. Report of one case. 98  
Marisol García M., José M. López A. and José M. López M.

### Review article

- Psychotropic drugs and gonadal function. 102  
Claudia Campusano, Sergio Valdivieso, Alvaro Jeria and  
Pilar Del Río

### Invited review

- Multiple endocrine neoplasia type 1. 108  
René Baudrand B.

### Ethics, Humanism and Society

- Toward a holistic health. 115  
José Carlos Bermejo.

### Outstanding Endocrinologists

- Frederic C. Bartter 117  
José Adolfo Rodríguez P.

### Interview

- Dr. David Cooper (first part). 119

### The Biostatistical corner

- Discrete random variables. 122  
Gabriel Cavada Ch.

### Patient education

- Hyperthyroidism. 127  
Adapted from Hormone Foundation USA.

### Self assessment

- Questions on endocrinology, pediatric endocrinology and Diabetes 129  
Mellitus.  
Gloria López, José Manuel López and Alejandro Martínez

### News from SOCHED

- Clinical rounds. Schedule 2009 132  
Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI) 132  
Courses, Symposia and Congress 2009. 133

### Erratum

136

## Editorial

# Certificación de especialistas médicos. Una historia con buen final

**H**a pasado un año desde que esta página editorial trató el tema de las certificaciones y recertificaciones médicas (Rev. chil. endocrinol. diabetes 2008; 2: 286-287). Volvemos sobre el tema a raíz de la promulgación del Reglamento para Certificación de Especialidades y Sub-especialidades Médicas. A fines del 2008, se conoció el articulado transitorio de ese reglamento por el cual se faculta a los directores de Servicio de Salud para reconocer como especialistas a médicos, que no requieren rendir las pruebas de suficiencia que aseguren que poseen las calidades de conocimientos y destrezas propios del concepto de especialista. Peor aún, el mismo artículo también otorga reconocimiento de especialista a aquel médico que autodefiniéndose como tal, se inscriba en los registros pertinentes de Fonasa. Estas situaciones, que contravienen la justicia y la equidad y atentan contra el bien ganado prestigio de la medicina chilena, merecen ser comentadas y conocidas por los lectores de Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes.

Al reglamento transitorio en comento, vigente desde el 6 de Noviembre 2008, se le otorgó una duración de 7 años, que aunque en estricto sentido lo hace efectivamente transitorio, otorga en la práctica un plazo de tal longitud que durante su vigencia se pueden horadar e hipotecar las bases del procedimiento actualmente en uso para el reconocimiento juicioso y ponderado de las calidades médicas; ello hace primar criterios subjetivos de autoridades unipersonales, las cuales, de acuerdo a la ley, incluso pueden no ser necesariamente médicos de profesión. Esto, de suyo, crea un horizonte potencialmente ominoso para la medicina chilena en general y la endocrinología de adultos y niños y la diabetología en particular. El camino de otorgar esta facultad de reconocimiento sin el rigor de la certificación de los méritos entra lamentablemente en consonancia con una difundida y errónea manera de actuar que tiene mucho arraigo en el alma nacional, según la cual las cosas son consideradas según como se les llama y no de acuerdo a la “substancia” aristotélica que las define. Puede que la definición legal de especialista esté correcta y ajustada a la ley, pero ella, en esencia, estará lejos de la verdad y lo verdadero. No sería la primera antinomia entre corrección legal y déficit moral.

El atropello ético subyacente tiene varias facetas en las cuales se expresa, a saber:

- a) El reconocimiento de la calidad de especialista de una disciplina o área de la Medicina constituye y es percibido como un aval ante la sociedad, que distingue y asegura que esa persona así nombrada como especialista, tiene las condiciones y la formación que le permiten hacerse cargo con propiedad de los problemas y desafíos propios del área de su definición. El receptor de estos cuidados, es decir el paciente, hace fe de esta denominación de capacidad, y solicita en ese convencimiento sus servicios. Otorgar reconocimientos laxos sin el riguroso respaldo del conocimiento y de las habilidades pertinentes, será entendido por el usuario como una suerte de fraude porque lo que se dice que se le otorga es sólo parcialmente cierto. Homologando esta situación a la ley del consumidor que castiga la publicidad engañosa, ¿qué argumento podría desvirtuar una situación tan clara de falta a la fe pública? ¿En qué pie queda la autoridad que define arbitrariamente y deja en la penumbra lo espurio del procedimiento? ¿No queda abierto el camino a dudar de otras definiciones y noticias que provengan de esa autoridad? Estas preguntas y sus derivaciones prácticas son inquietantes y abren una senda que nunca deberíamos transitar como sociedad. Sin duda, es claramente mejor reconocer limitaciones en el ámbito de la verdad “real y verdadera”, y no soslayarlas bajo un articulado sin substancia, mostrando una verdad legalmente fabricada.
- b) La equidad tampoco sale favorecida en esta concepción del artículo transitorio, y ello a dos niveles, el de los profesionales médicos y el de los miles de usuarios o pacientes de esos médicos nominados, pero no certificados como especialistas.

¿Dónde se rinde tributo a la equidad cuando endocrinólogos, diabetólogos o médicos de cualquier mención, que con tesón y esfuerzo lograron el reconocimiento cumpliendo todas las exigencias de un programa universitario aprobado, o las propias de uno equivalente en el extranjero, o las de un período de formación a través de una práctica reglada, (opciones todas con el requisito de rendir exámenes de suficiencia en lo teórico y lo práctico), son rasados en igual condición con otros colegas que su único antecedente es haber sido nominado como especialista por tener años de trabajo en un determinado servicio o haberse erigido como tal ante el espejo de su propia definición. La pregunta emerge espontánea: ¿Es posible formar un especialista en propiedad tan sólo porque le cabe atender pacientes de esa disciplina, sin docente ni guía que le permita iniciarse y avanzar en las complejidades de ese saber? Obviamente la medicina es más compleja y demandante de calidades que lo que permite tal selección unipersonal.

Respecto a los pacientes ¿Dónde está la equidad con ellos, cuando estos seudo especialistas estarán destinados a surtir los cuadros de atención de los pacientes de los servicios públicos? ¿Es equitativo que esos enfermos tengan una atención

de menor calidad que aquellos de instituciones privadas que exigen y requieren el concurso de profesionales que son en certeza lo que su definición dice.

¿Porqué un toldillo de pseudo igualdad legalizada tiene que cobijar a unos y a otros para desmedro de los que más necesitan una atención de calidad por ser más desvalidos?

También, más allá de la efectividad de la atención, y sólo para dejarlo enunciado, está el mayor gasto que necesariamente acompaña las acciones de quien no tiene seguridad en su accionar y requiere de la ayuda de más tecnología y del apoyo muchas veces exagerado y repetitivo del laboratorio. A modo de ejemplo, piénsese en la negativa repercusión sobre la gestión eficiente que conlleva solicitar estudios de RM de la región selar por una hiperprolactinemia secundaria a fármacos concomitantes. Aceptado el ejemplo multiplíquese por miles. ¿Las autoridades quieren enfrentar estas repercusiones?

Estos y otros argumentos fueron expuestos en conjunto al Sr. Ministro de Salud, Dr. Alvaro Erazo, por los Presidentes de la Academia de Medicina de Chile, ASOCIMED, CONACEM y el Vice-Presidente del Colegio Médico de Chile. La autoridad solicitó una propuesta que recogiera y conformara las objeciones planteadas, lo que felizmente, de algún modo, sucedió después de más de un mes de intercambio de borradores, con la elaboración de una fórmula en que la aplicación del reglamento se hará por la vía de otorgar un “Certificado de Desempeño”, o un “Certificado de Convenio Vigente en Fonasa” en el área médica que corresponda, según sea el caso del solicitante. Esta solución permite la necesaria y clara diferenciación entre especialistas y los médicos que se atengan a esta definición reglamentaria. En prueba de la buena voluntad empeñada en la solución de esta importante disparidad de criterios, las autoridades impartieron las instrucciones pertinentes a los Servicios de Salud y Fonasa para proceder a certificar en el sentido explicitado precedentemente.

La solución alcanzada es fruto de la argumentación sólida y la convicción inquebrantable de defenderla por parte del estamento médico, y la apertura, inteligente percepción del problema y buena voluntad de las nuevas autoridades máximas de salud. Todos debemos congratularnos.

El tema es de suma importancia y los médicos, en forma individual, o a través de sus instituciones científicas, académicas y gremiales (CONACEM preferentemente) deben expresar su pensamiento para corregir deficiencias como las comentadas. Esta defensa de lo bueno, en la mirada de un horizonte de más largo plazo, será agradecido por los pacientes y por el conjunto de la medicina chilena. La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes no se restará en este esfuerzo.

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

## Artículo Original

# Presencia de macroprolactina en sueros con normo e hiperprolactinemia: Comparación de dos métodos de detección

Sandra Solari G.<sup>1</sup>, Teresita Quiroga G.<sup>1</sup>, Manuela Goycolea M.<sup>2</sup>,  
Jacqueline Parada B.<sup>2</sup>, Ana María Guzmán D.<sup>1</sup>, Marcela Lagos L.<sup>1</sup>,  
Juan Carlos Ríos B.<sup>1</sup>, Luis Rodríguez P.<sup>1</sup> y Eugenio Arteaga U.<sup>3</sup>

## Comparison of two techniques to detect the presence of macroprolactin in serum

<sup>1</sup>Departamento de Laboratorio Clínico,  
<sup>2</sup>Servicio de Laboratorios Clínicos y  
<sup>3</sup>Departamento de Endocrinología,  
Facultad de Medicina,  
Pontificia Universidad Católica de Chile,  
Santiago, Chile.

Correspondencia a:  
Dra. Sandra Solari. Departamento  
de Laboratorio Clínico, Facultad de  
Medicina, Pontificia Universidad Católica  
de Chile. Vicuña Mackenna 4686,  
Piso 3, Macul, Santiago, Chile.  
Teléfono: (562) 354 8979,  
Fax (562) 552 1665.  
E-mail: ssolari@med.puc.cl

Recibido: 17 Diciembre de 2008

Aceptado: 14 Enero de 2009

**Background:** Macroprolactin is biologically inactive but may be detected by immunoassays. This leads to errors in diagnosis and inadequate treatment of patients with hyperprolactinemia. **Aim:** To assess two techniques to detect the presence of macroprolactin. **Material and Methods:** Prolactin was measured by immunoassay in 57 serum samples (from 4 males and 53 females aged  $33 \pm 13$  years), before and after precipitation with polyethyleneglycol (PEG) and separation by ultrafiltration. A significant level of macroprolactin was considered to be present when prolactin detected in the supernatant after PEG precipitation or in the ultrafiltrate was less than 40% of the initial concentration of prolactin. **Results:** Prolactin levels fluctuated from 5 to 411 ng/mL. The percentages of recuperation were independent of the initial prolactin concentration. In 12 and 14% of samples, using polyethyleneglycol and ultrafiltration respectively, there was a prolactin recuperation of less than 40%. Eight and 11% of samples with a prolactin concentration of more than 30 ng/mL, had a recuperation of less than 40% using polyethyleneglycol and ultrafiltration respectively. **Conclusions:** Approximately 10% of samples with a prolactin concentration over 30 ng/mL have recuperation values suggestive of the presence of macroprolactin. There is a good concordance between precipitation using polyethyleneglycol or ultrafiltration.

**Key words:** Macroprolactin, hiperprolactinemia, polyethyleneglycol precipitation, ultrafiltration.

## Introducción

La Prolactina (Prl) es una hormona polipeptídica sintetizada en las células acidófilas de la adeno-hipófisis; circula en varias formas moleculares de diferentes tamaños: a) "Prl monomérica", nativa o pequeña de 23 kDa, bioactiva y con gran afinidad a su receptor, que constituye aproximadamente el 85% de la PRL circulante en individuos normales; b) "Prl grande" de 50-70 kDa que puede ser Prl glicosilada o compuesta por dímeros de la nativa y que representa 10-15% del total; c) "Prl grande-grande o Macroprolactina" de PM > 100 kDa, que es principalmente un complejo con IgG, pudiendo también constituirse por agregación de Prl nativa; esta forma es biológicamente inactiva y tiene vida media más prolongada. En individuos hiperprolactinémicos, la proporción relativa de estas formas circulantes puede ser considerablemente diferente<sup>1</sup>.

En algunos, la Prl puede estar mayoritariamente en forma de macroprolactina (macro Prl), lo que debe considerarse "pseudo-hiperprolactinemia" sin trascendencia clínica<sup>2</sup>, dado que no se asocia a tumor hipofisiario y tampoco induce supresión del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Esto avala lo importante que es identificar adecuadamente la macro Prl para evitar procedimientos diagnósticos y terapéuticos inadecuados y costosos. Por ello, algunos laboratorios efectúan la detección rutinaria de macro Prl en los sueros hiperprolactinémicos, considerando que la presencia de macro Prl es probablemente la causa más común de error de diagnóstico y tratamiento inadecuado en los pacientes con hiperprolactinemia<sup>2</sup>.

Los actuales inmunoensayos usados para la detección de Prl presentan diversos grados de reactividad con macro Prl, diferencias que se explican probablemente en la disímil reactividad cruzada de los anticuerpos<sup>3,4</sup>. A pesar de que

algunos métodos dicen tener una baja reactividad cruzada con macro Prl, hay literatura que contradice esta afirmación<sup>5</sup>. Lamentablemente, no hay un método sencillo y automatizado para la detección de macro Prl y la gran mayoría de los laboratorios chilenos no ofrecen un procedimiento para esta detección. El método "gold standard" para la detección y confirmación de macro Prl es la cromatografía de filtración en gel (GFC) que consiste en la separación de las distintas formas moleculares de acuerdo al peso molecular de ellas. Este es un método laborioso, de alto costo y poco práctico para laboratorios clínicos de alta demanda y que necesitan respuesta rápida; por esto, se han desarrollado técnicas alternativas, como la de precipitación con polietilenglicol y la separación por ultrafiltración<sup>6</sup>, que permiten determinar en forma indirecta la eventual presencia de macro Prl en la muestra.

El objetivo de este estudio fue evaluar comparativamente las técnicas de precipitación con polietilenglicol (PEG) y de separación por ultrafiltración (UF) para la determinación de macro Prl en muestras propias de la rutina de un laboratorio clínico.

## Sujetos, Material y Métodos

### Muestras

Se escogieron 57 sueros anónimos de las muestras guardadas a -20 °C en que se solicitó determinación de Prl (53 mujeres, edad  $\bar{x} \pm DE = 32 \pm 13$  años y 4 hombres, edad  $\bar{x} \pm DE = 37 \pm 18$  años). Las muestras se dividieron en 3 grupos según al valor de Prl (11 sueros  $\leq 18$  ng/mL, 13 sueros  $> 18$  ng/mL y  $< 30$  ng/mL, y 32 sueros  $\geq 30$  ng/mL). Cada muestra fue descongelada, homogenizada y separada en tres alícuotas: una para medir Prl, otra que fue tratada con una solución al 25% de PEG y la tercera para ser ultrafiltrada.

### Ensayo de Prl

La determinación de Prl fue realizada en el autoanalizador ADVIA Centaur (Siemens Diagnostics). Este es un inmunoensayo tipo emparejado de dos puntos que utiliza tecnología quimioluminométrica directa, y cantidades constantes de dos anticuerpos. Los valores de referencia son dependientes de la edad y sexo de los pacientes, con un valor superior normal para adultos hombres de 20 ng/mL y 25 ng/mL para mujeres. Los coeficientes de variación intra e interensayo son  $< 5,5\%$  a valores de 3,3 a 118 ng/mL. El ensayo mide concentraciones de Prl de hasta 200 ng/mL, con una sensibilidad analítica de 0,3 ng/mL. La fórmula de conversión provista por el ensayo es  $1 \text{ ng/mL} = 21,2 \mu\text{UI/mL}$ .

### Ensayo de precipitación con Polietilenglicol (PEG)

Se mezclan 200  $\mu\text{L}$  de suero con igual volumen de una solución acuosa al 25% de PEG 6.000 (SIGMA, cat. P2263). Se agitan vigorosamente por 2 min y se incuban a temperatura ambiente durante 10 min. La suspensión se centrifuga a 10.500 g por 15 min; el sobrenadante recuperado

se diluye 1:3 con multidiluyente 1 (provisto por el ensayo de Prl del ADVIA Centaur, Siemens) para la determinación de Prl. Los resultados de Prl del sobrenadante, después de la corrección por dilución, se comparan con los resultados de Prl obtenidos a partir del suero no tratado y se expresan como el porcentaje de recuperación de Prl.

### Ensayo de ultrafiltración (UF)

Se utilizó el dispositivo comercialmente disponible Millipore Amicon Ultra-4 (cat. UFC810096) con un punto de corte de 100 kDa. Se agregan 250  $\mu\text{L}$  de suero junto a 250  $\mu\text{L}$  de NaCl 0,9% a temperatura ambiente. Luego se centrifuga a 4.000 g por 20 min. La determinación de Prl se realiza en el ultrafiltrado y su concentración corresponde a Prl de PM  $< 100$  kDa. Estos resultados se compararon con los obtenidos a partir del suero no tratado y se expresaron como el porcentaje de recuperación de Prl.

Se consideró como nivel significativo de macroprolactinemia aquel que muestra una recuperación de Prl inferior al 40% en el sobrenadante, después de la precipitación con PEG o en el ultrafiltrado. Los resultados se expresaron como porcentaje de recuperación.

## Resultados

Las muestras analizadas presentaron valores de Prl que fluctuaron entre 4,5 y 411 ng/mL. Los porcentajes de recuperación posterior al tratamiento con PEG y UF fueron independientes de la concentración inicial de Prl. Los resultados obtenidos en 56 de las 57 muestras analizadas se observan en la Tabla 1. Se excluyó una muestra debido a que presentaba una recuperación muy baja de Prl comparado con lo encontrado normalmente en la literatura para macro Prl, (6% con PEG y 13% con UF) con valor inicial de Prl de 54 ng/mL (ver Discusión).

Al separar las muestras de acuerdo a si la recuperación era mayor o menor al 40% se encontró concordancia entre ambos métodos en 55 de las 56 muestras analizadas, presentando 7 de ellas recuperación  $< 40\%$  por precipitación con PEG y 8 por UF. La muestra discordante presentó una recuperación por precipitación con PEG de 51% y de 38% por UF. Al dividir las muestras de acuerdo al valor de la concentración inicial de Prl se encontró una recuperación bajo el punto de corte de  $< 40\%$  en los tres rangos evaluados; la muestra discordante entre ambos métodos correspondía a una Prl de 53 ng/mL (Figura 1). Si consideramos sólo las muestras con valores de Prl  $> 30$  ng/L, se observa que 3 de 32 presentaron recuperación  $< 40\%$  cuando se trataron con PEG y 4 de 32 cuando se realizó UF. Los valores de Prl y recuperaciones de estas muestras se presentan en la Tabla 2.

Al comparar los porcentajes de recuperación en cada muestra según las dos técnicas, se observa que la precipitación con PEG tiene mayor dispersión de los valores que la UF permitiendo una mejor separación de las muestras. (Figura 2).

Artículo Original

Tabla 1. Recuperación de Prl expresada porcentualmente como promedio ± DE. Número de muestras del total de 56 examinadas con recuperación < 40%, las que luego fueron separadas según la concentración de Prl en ellas.

| Prl<br>ng/mL | % Recuperación post PEG          |                    | % Recuperación post UF           |                    |
|--------------|----------------------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------|
|              | $\bar{x} \pm DE$<br>(dispersión) | recuperación < 40% | $\bar{x} \pm DE$<br>(dispersión) | recuperación < 40% |
| 4,5 – 411    | 67 ± 19<br>(17 – 106)            | 7/56<br>(12,5 %)   | 47 ± 8<br>(29 – 65)              | 8/56<br>(14,3 %)   |
| ≤ 18         | 64 ± 29<br>(23 – 106)            | 3/11<br>(27,3 %)   | 50 ± 13<br>(29 – 65)             | 3/11<br>(27,3 %)   |
| > 18 y < 30  | 72 ± 17<br>(33 – 93)             | 1/13<br>(7,7 %)    | 48 ± 5<br>(38 – 57)              | 1/13<br>(7,7 %)    |
| ≥ 30*        | 65 ± 16<br>(17 – 98)             | 3/32<br>(9,4 %)    | 45 ± 6<br>(29 – 56)              | 4/32<br>(12,5 %)   |

\*Hubo sólo una muestra discordante con recuperación de 51% post PEG y 38% post UF

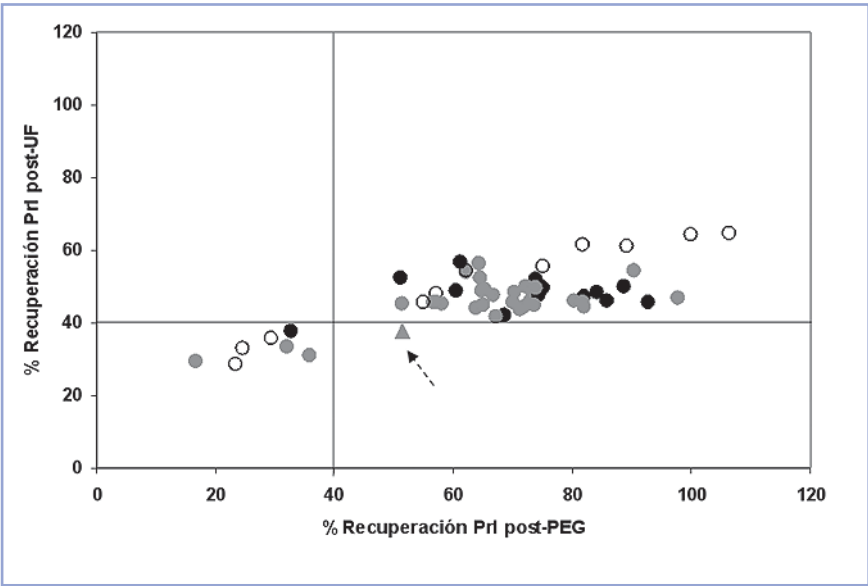


Figura 1. Correlación entre los métodos de precipitación con PEG y UF. Las muestras fueron separadas de acuerdo a su valor inicial de Prl (○ ≤ 18 ng/mL, • > 18 y < 30 ng/mL, • ≥ 30 ng/mL). La flecha indica la única muestra discordante considerando 40% el punto de corte.

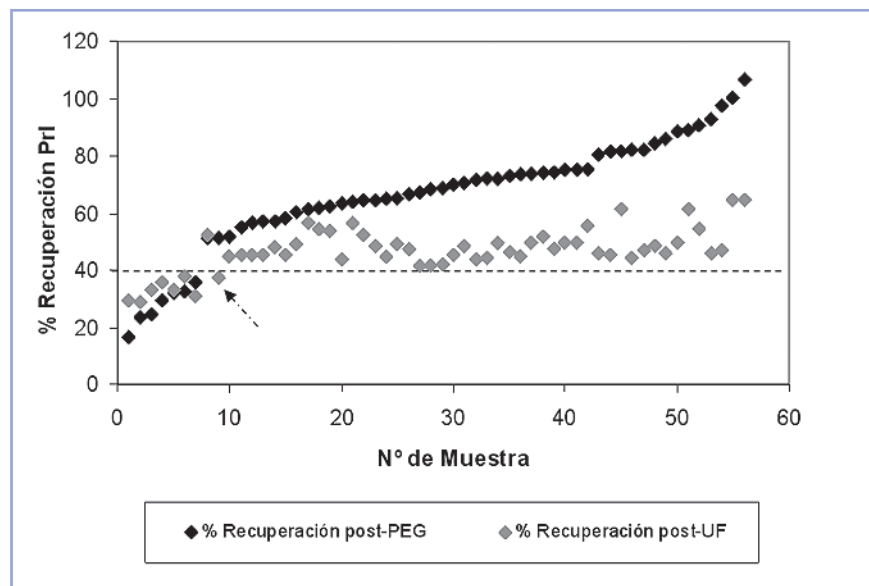
Tabla 2. Concentración y porcentaje de recuperación de Prl en muestras con Prl inicial > 30 ng/mL

| Prl<br>(ng/mL) | Recuperación post-PEG<br>(%) | Recuperación post-UF<br>(%) |
|----------------|------------------------------|-----------------------------|
| 32             | 17                           | 29                          |
| 41             | 32                           | 33                          |
| 53             | 51                           | 38                          |
| 143            | 36                           | 31                          |

Discusión

Estos resultados demuestran que los porcentajes de recuperación de Prl fueron independientes de los valores iniciales de Prl y que un 12,5% de las muestras analizadas con la técnica PEG y 14,3% con la técnica UF presentaron recuperación de prolactina < 40%, sugerente de la presencia de macro Prl. Con las técnicas de precipitación con PEG y UF sólo se puede hablar de porcentaje de recuperación y no se puede determinar el porcentaje de macro Prl, debido a que su precipitación así como su separación por UF, es

## Artículo Original



**Figura 2.** Porcentaje de recuperación de Prl de cada muestra post tratamiento con PEG y UF. La flecha indica la única muestra discordante considerando 40% el punto de corte.

inespecífica. En este estudio no fue posible comprobar la presencia de macro Prl en los sueros analizados debido a la escasez de la muestra y a la falta de disponibilidad de la técnica GFC.

La mayoría de los estudios anteriores han demostrado que recuperaciones menores del 40% determinan confiabilidad respecto de la presencia de importantes cantidades de macro Prl y que recuperaciones de más del 50% señalan la ausencia de macro Prl, con un área gris en las recuperaciones entre el 40 y el 50% que requerirían GFC para confirmar o refutar la presencia de macro Prl. Otros han sugerido que las muestras con recuperación entre 30 y 65% deberían ser clasificadas como indeterminadas y requieren efectuar GFC para un diagnóstico definitivo<sup>2,6-8</sup>. En las muestras analizadas, sólo un pequeño número de pacientes pertenecían a esta categoría "gris", con 7 de los 56 pacientes en la cohorte con recuperaciones menores al 40% con precipitación con PEG y 8 con UF. Si consideramos sólo las muestras con valores de PRL > 30 ng/mL, se observa que un 12,5% (4 de 32) y un 9,4% (3 de 32) de los sueros post PEG y UF, respectivamente, tenían una recuperación < 40%, haciendo importante investigar la presencia de macroprolactinemia en dichas muestras.

Está claramente demostrado que el ensayo de precipitación con PEG no es específico para la eliminación de macro Prl, ya que las Prl grandes y alrededor de un 20% de la Prl monomérica pueden quedar atrapadas en el precipitado. El carácter no específico de la precipitación con PEG es una de las principales limitaciones de la técnica, ya que podría confundir una hiperprolactinemia causada sólo por presencia de macro Prl de una hiperprolactinemia real en que puede haber además, presencia de macro Prl<sup>2</sup>. Un ejemplo de la

precipitación inespecífica podría ser la muestra excluida de los análisis en que la extremadamente baja recuperación de Prl (6% con PEG y 13% con UF), pudiera explicarse por el hecho de que se encontró aumento en la fracción gama en la electroforesis de proteínas de esa muestra. En este caso, la Prl monomérica sería co-precipitada por gammaglobulinas con PEG y la cantidad de Prl precipitada está relacionada con la concentración de globulinas del suero; así las altas concentraciones de globulinas pueden ser una causa de baja recuperación de Prl después de la precipitación con PEG y llevar a la errónea interpretación de que se está en presencia de macro Prl<sup>9</sup>. Por otro lado, puede haber interferencia en algunos inmunoensayos para la determinación de Prl post precipitación con PEG, hecho que es importante considerar al momento de implementar la determinación de macro Prl.

No obstante, la precipitación con PEG es simple, rápida y de bajo costo para la detección de macro Prl y se correlaciona bien con cromatografía de filtración en gel<sup>5</sup>, por lo que resulta ser un método conveniente con buena relación costo-efectividad como tamizaje, donde una recuperación de PRL en el sobrenadante < 40%, sugiere la presencia de macroprolactina<sup>2</sup>. El método de UF es bastante sensible para la detección de macro Prl ya que separa las isoformas de Prl de acuerdo al peso molecular y puede ser especialmente valioso cuando PEG interfiere en algunos ensayos; sin embargo, tiene como inconveniente el alto costo económico<sup>10</sup>.

Al comparar las técnicas de precipitación con PEG y UF para detectar la presencia de macro Prl, se encontró una buena correlación entre ellas cuando se consideraba una recuperación < 40% como punto de corte para diferenciar hiperprolactinemia de macroprolactinemia; sin embargo, la

## Artículo Original

precipitación con PEG permite una mejor diferenciación de los pacientes que la UF, lo que la hace muy apropiada para la búsqueda de macro Prl en casos de hiperprolactinemia asintomática, ya que trabaja con una escala más amplia, lo que redundaría en mayor sensibilidad para la pesquisa. Dado lo anterior, se ha favorecido al ensayo de precipitación con PEG como el mejor método para la detección de macro Prl y ha sido ampliamente adoptado para este fin<sup>11</sup>.

En resumen, estos resultados demuestran que alrededor de un 10% de las muestras con Prl > 30 ng/mL presentaban valores de recuperación de Prl < 40%, sugerentes de la presencia de macro Prl, lo que avala el uso más extendido e incluso rutinario de alguna de estas técnicas en pacientes con hiperprolactinemia. La precipitación con PEG permite la detección de macro Prl en forma fácil y con un costo razonable, permitiendo su implementación como técnica de uso habitual en un laboratorio clínico. Sin embargo, los autores consideran que la determinación de macro Prl no debe realizarse automáticamente, sino que debe estar sujeta a la solicitud expresa del médico tratante.

### Referencias

1. Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. 2002. Gross variability in the detection of Prolactin in sera containing big big Prolactin (Macroprolactin) by commercial immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 5410-5415.
2. Suliman AM, Smith TP, Gibney T, McKenna TJ. 2003. Frequent Misdiagnosis and Mismanagement of hyperprolactinemic patients before the introduction of Macroprolactin screening: Application of a new strict laboratory definition of Macroprolactinemia. *Clin Chem* 49: 1504-1509.
3. Fahie-Wilson MN, John R. 2000. Detection of Macroprolactin causing hyperprolactinemia in commercial assays for Prolactin. *Clin Chem* 46: 2022-2023.
4. Schneider W, Marcovitzb S, Al-Shammarib S, Yagoa S, Chevalier S. 2001. Reactivity of macroprolactin in common automated immunoassays. *Clinical Biochemistry* 34: 469-473.
5. Kavanagh L, McKenna TJ, Fahie-Wilson MN, Gibney J, Smith TP. 2006. Specificity and clinical utility of methods for the detection of Macroprolactin. *Clin Chem* 52: 1366-1372.
6. Smith TP, Kavanagh L, Healy M-L, McKenna TJ. 2007. Technology insight: measuring prolactin in clinical samples. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3: 279-289.
7. Sapin R, Gasser F, Grucker D. 2002. Free prolactin determinations in hyperprolactinemic men with suspicion of macroprolactinemia. *Clin Chim Acta* 316: 33-41.
8. Vilar L, Naves LA, Freitas MC, Lima M, Canadas V, Albuquerque JL, et al. 2007. Clinical and laboratory features greatly overlap in patients with macroprolactinemia or monomeric hyperprolactinemia. *Minerva Endocrinol* 32: 79-86.
9. Ram S, Harris B, Fernando JJR, Gama R, Fahie-Wilson MN. 2008. False-positive polyethylene glycol precipitation tests for macroprolactin due to increased serum globulins. *Ann Clin Biochem* 45: 256-259.
10. Landberga E, Wahlberg J, Rydén I, Arvidsson B-M, Ekman B. 2007. Detection of molecular variants of prolactin in human serum, evaluation of a method based on ultrafiltration. *Clinica Chimica Acta* 376: 220-225.
11. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, et al. 2006. Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol* 65: 265-273.

## Pubarquia precoz: Experiencia en 173 casos

Francisca Eyzaguirre<sup>1,2</sup>, Rodrigo Bancalari<sup>3</sup>, Ronald Youlton<sup>4</sup>,  
Rossana Román<sup>1,5</sup>, Ricardo Silva<sup>5</sup>, Hernán García<sup>5,6</sup>, Verónica Mericq<sup>1,4</sup>

## Precocious pubarche: Experience in 173 cases

**Background:** Precocious pubarche (PP), defined as the development of sexual pubic hair before 8 years of age in females and before 9 years in males, is usually a benign condition but it can also be the first sign of an underlying disease. **Aim:** To analyze the etiology and perform a short term follow up in a cohort of patients with PP. **Material and methods:** A group of 173 patients (158 females) consulted for PP with a mean age of  $7.4 \pm 0.1$  years. These patients were followed between 15 to 60 months. Anthropometric measurements, bone age, serum levels of total testosterone, 17 OH progesterone (17 OHP) and dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) were evaluated. **Results:** Mean birth weight and length was  $3024.1 \pm 50.5$  g and  $48.5 \pm 0.3$  cm, respectively. Ten percent of children were small for gestational age at birth. Bone age was accelerated by  $1.1 \pm 0.01$  years. One hundred and twelve patients were classified as having idiopathic PP (64.7%; 105 females), 29 as central precocious puberty (16.8%; only females), 16 as exaggerated adrenarche (EA 9.2%; 13 females) and 16 as non classical adrenal hyperplasia (9.2%; 11 females). **Conclusions:** PP represents a common and usually benign sign. However, 26% of cases had a pathologic underlying condition. Therefore, all children with PP should be evaluated by a pediatric endocrinologist. Low birth weight was not frequent in this cohort and these patients did not show EA (Rev Méd Chile 2009; 137: 31-8).

**Key words:** Adrenarche; Pubarche, precocious; Puberty.

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Pediatría, Unidad de Endocrinología, Clínica las Condes, Chile.

<sup>4</sup>Departamento de Pediatría, Unidad de Endocrinología, Clínica Santa María, Chile.

<sup>5</sup>Departamento de Pediatría, Unidad de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

<sup>6</sup>Becada Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED)

Correspondencia a: Dra. Francisca Eyzaguirre Croxatto.  
Javier de la Rosa 4377, Las Condes.  
Teléfonos: 56-2-4248280 - 09-2388477. Fax: 56-2-4247240.  
E-mail: panquisca@yahoo.com

Reproducido con autorización de la Revista Médica de Chile. (Rev. Méd. Chile 2009; 137: 31-38).

La pubarquia precoz (PP) se define por la presencia de vello púbico de carácter sexual antes de los 8 años en las niñas y de los 9 años de edad en los niños<sup>1-3</sup>. Este signo puede presentarse asociado a olor o vello axilar y acné, y asimismo, cada uno de estos eventos puede ocurrir como un fenómeno aislado que generalmente representa la adrenarquia fisiológica entre los 6 y 8 años de edad. Esta condición representa un cambio en el patrón de respuesta secretora en la zona reticularis suprarrenal a la hormona corticotrófica (ACTH), caracterizada por una elevación en los niveles de 17-hidroxipregnenolona y dehidroepiandrosterona (DHEA) en relación con el cortisol y un relativo descenso en la actividad de la 3 βhidroxiesteroide-deshidrogenasa<sup>4</sup>. Generalmente es considerada una condición benigna, asociada en algunos casos a un crecimiento acelerado o avance en la edad ósea<sup>5-10</sup>,

que no afecta el inicio ni la progresión de la pubertad<sup>11,12</sup>. Sin embargo, puede ser el primer signo de una hiperplasia suprarrenal no clásica (HSCNC)<sup>13</sup> o de una pubertad precoz central (PPC). También se ha relacionado con el desarrollo futuro de hiperandrogenismo ovárico funcional<sup>14,15</sup>, disminución en la sensibilidad a la insulina<sup>15-17</sup> y bajo peso de nacimiento<sup>5-10</sup>. Actualmente, el síndrome de ovario poliquístico (SOP) es considerado un factor de riesgo para enfermedades endocrino-metabólicas en etapas más avanzadas de la vida y por lo tanto, la PP podría ser un marcador precoz de riesgos futuros<sup>2,5-8,14</sup>.

El objetivo de este estudio fue analizar una cohorte de pacientes con PP, atendiendo a su etiología y su seguimiento a corto plazo. También se estudió la correlación entre el peso de nacimiento y la presencia de PP.

## Artículo Original

### Sujetos y Método

Estudio retrospectivo, incluyendo todos los niños con pubarquia precoz que consultaron entre los años 1998 y 2004 en el Centro Endocrinológico de la Clínica Santa María y en la Unidad de Endocrinología Pediátrica de la Clínica Las Condes, Santiago, Chile. Se incluyó un grupo de 9 pacientes mujeres que consultaron después de los 8 años de edad y hombres después de los 9 años, siempre y cuando hubiesen desarrollado la PP antes de esa edad, cumpliendo así con la definición antes descrita. Todos los pacientes fueron examinados por endocrinólogos pediátricos de las Unidades de Endocrinología Pediátrica de las Clínicas Santa María y Las Condes de Santiago, Chile. Se excluyeron los sujetos que consultaron sólo por presentar olor axilar o los lactantes menores de un año. Se registraron el peso y talla de nacimiento y la población se clasificó usando las curvas de peso de nacimiento de Juez et al<sup>18</sup> ajustadas por sexo y edad gestacional definidas para población chilena y aceptadas por la Sociedad Chilena de Pediatría. Los niños pequeños para la edad gestacional fueron aquellos nacidos con peso menor al percentil 10 (PEG) y los adecuados a la edad gestacional, entre los percentiles 10 y 90 (AEG) de dicha curva. La clasificación se basa en que un peso de nacimiento menor al percentil 10 identifica al grupo de niños que presentan complicaciones perinatales asociadas al bajo peso de nacimiento y podrían reflejar un retraso de crecimiento intrauterino con mayor sensibilidad que aquellos bajo -2 DE (desviación estándar) sugerido como definición de PEG por el consenso de sociedades mundiales de endocrinología infantil<sup>19</sup>. Esta última definición claramente establece que el punto de corte de menos de -2 DE identifica aquellos niños de mayor riesgo de presentar talla baja en la adultez.

En el momento de la consulta se realizó una evaluación antropométrica; el peso fue establecido con una balanza Seca® y la talla, con un estadiómetro de pared fijo, datos con los que se calculó el puntaje z (DE) para el índice de masa corporal (IMC; kg/m<sup>2</sup>) utilizando las curvas de crecimiento *National Center for Health Statistics* (NCHS), aplicables en población chilena<sup>20</sup>. Los niños fueron clasificados en sobrepeso si el IMC era superior al percentil 85 y en obesidad si este valor superaba el percentil 95 y en talla baja si ésta era inferior a -2DE y talla normal entre -2 y 2 DE para edad y sexo.

La presencia de vello púbico se clasificó de acuerdo a los estadios de Tanner<sup>21</sup>, incluyéndose todos los sujetos que presentaban al menos un estadio II. Se registraron otros hallazgos al examen físico tales como telarquia, aumento del volumen testicular o del vello corporal, presencia de olor axilar y acné.

Se obtuvo una muestra de sangre matinal en ayunas para determinar niveles de 17-hidroxiprogesterona (17OHP; muestra no fue procesada por extracción), testosterona y dehidroepiandrosterona-sulfato (DHEAS). Cuando se sospechó una HSCNC de acuerdo a historia familiar,

niveles basales de 17OHP mayor a 1 ng/ml o avance de la edad ósea, se realizó un test de estímulo con ACTH<sup>22</sup>. Se midieron niveles de 17OHP basales y 60 min posterior a la administración intravenosa de 250 µg de ACTH sintética (Synacthen®) y se interpretaron de acuerdo a los valores definidos por New et al<sup>23</sup>. En un grupo de pacientes se realizó estudio molecular para identificar mutaciones en la enzima 21-hidroxilasa (CYP21) por reacción de polimerasa en cadena con el método de secuencia específica de oligonucleótidos, descrito para el estudio de estos pacientes<sup>24</sup>. El grupo que realiza el estudio molecular logra identificar 85% de los alelos estudiados<sup>25</sup>.

Todos los pacientes tuvieron una radiografía de carpo para estimar la edad ósea por el método de Greulich y Pyle<sup>26</sup>, evaluada por un solo radiólogo infantil ciego para los diagnósticos de los niños y luego confirmada por cada médico tratante.

Todos los pacientes que mostraron evidencia de telarquia o volumen testicular mayor a 3 cc fueron evaluados para descartar la presencia de pubertad precoz, realizándose determinaciones de testosterona en varones y estradiol en niñas y un test con GnRH nativo con medición seriada de gonadotropinas (LH y FSH). Todos los niños que presentaban evidencias de desarrollo puberal al momento de la primera evaluación, habían iniciado el desarrollo con la presencia de vello púbico, siendo éste su motivo de consulta.

Los pacientes se clasificaron de acuerdo al examen físico, niveles hormonales, edad ósea y seguimiento en los cuatro grupos siguientes: pubarquia precoz idiopática (PPI; niveles hormonales normales prepuberales), adrenarquia exagerada (AE; niveles de DHEAS dentro de valores según desarrollo puberal<sup>27</sup>), pubertad precoz central (PPC; niveles de LH estimulados en el test de GnRH mayor o igual a 6 uUI/ml<sup>28</sup> y una ecografía pelviana que demostró volúmenes ováricos mayores a 2 cc, aceleración de la velocidad de crecimiento y avance en la edad ósea y como sugerentes de hiperplasia suprarrenal no clásica (HSCNC; niveles de 17OHP post-ACTH mayores a 10 ng/ml)<sup>22,23</sup>.

**Exámenes hormonales.** Todas las muestras de sangre fueron tomadas y medidas en los laboratorios de las Clínicas Santa María y Las Condes. Los niveles séricos de 17OHP, DHEA-S, testosterona y estradiol se determinaron por RIAs con uniones específicas competitivas y LH y FSH, por ensayos inmunoradiométricos, con *kits de Diagnostic System Laboratories* (Webster, TX). Los coeficientes de variación intraensayo fueron 4,2% para 17OHP, 3,5% para DHEA-S, 5,1% para testosterona, 6,5% para LH y 3,6% para FSH y los coeficientes de variación interensayo fueron 5,5%, 5,1%, 6,4%, 7,6% y 6,2%, respectivamente.

**Estadística.** El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 11.0 (Chicago, IL, USA) y los resultados se expresaron en promedio y error estándar de la media (EEM). La distribución normal de las variables se evaluó con el test

## Artículo Original

Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó t de Student para aquellas con distribución normal y test no paramétricos (Wilcoxon) para las variables sin esa distribución.

Se realizaron correlaciones lineales y se obtuvieron los coeficientes de Pearson®. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se evaluaron 173 pacientes con pubarquia precoz y en todos ellos se registró la antropometría y examen físico. Fueron estudiados con exámenes de laboratorio y completaron al menos un año de seguimiento. Al momento de la consulta, 93% presentaba un estadio Tanner II para vello púbico y el 7% restante, estadio Tanner III. Setenta y nueve coma dos por ciento de los casos presentaba además olor axilar. La mayoría de los pacientes eran mujeres

(91,3%) y su edad promedio en la primera evaluación fue significativamente menor que en los niños. El peso y longitud de nacimiento promedio del grupo total fue normal, sin diferencias entre ambos sexos (Tabla 1).

De acuerdo al examen físico, niveles hormonales, edad ósea y el seguimiento (15-60 meses), 112 pacientes (64,7%; 105 mujeres) fueron clasificados como PPI, 16 casos (9,2%; 13 niñas) como AE, HSCNC en 16 casos (9,2%; 11 mujeres) y PPC en 29 casos (16,8%). El grupo de PPC eran todas de sexo femenino y presentaban telarquia al inicio de la evaluación, pero todas ellas habían iniciado su desarrollo con la aparición de vello púbico y ese fue su motivo de consulta. La edad, talla, puntaje z de IMC o ganancia de peso entre el nacimiento y el peso al momento de la primera evaluación, fue similar entre las cuatro categorías diagnósticas (Tabla 2). Ningún niño presentaba talla baja al momento de la consulta y 5,2% del grupo total evidenció una talla mayor a 2 DE para edad y sexo.

**Tabla 1.** Características clínicas y comparación entre mujeres y varones al momento de la primera evaluación

|                                 | Todos<br>(n = 173)         | Mujeres<br>(n = 158)       | Hombres<br>(n = 15)        |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Peso de nacimiento (g)          | 3.024,0 ± 50,5             | 3.024,9 ± 52,6             | 3.017,3 ± 178,1            |
| Rango                           | (1.160 - 4.250)            | (1.160 - 4.250)            | (1.470 - 3.790)            |
| Puntaje z de peso de nacimiento | -0,3 ± 1,0<br>(-2,4 - 2,5) | -0,3 ± 1,1<br>(-2,4 - 2,5) | -0,1 ± 1,0<br>(-1,4 - 1,3) |
| Longitud de nacimiento (cm)     | 48,5 ± 0,3                 | 48,6 ± 0,3                 | 48,2 ± 1,0                 |
| Rango                           | (35 - 54,5)                | (35 - 54,5)                | (38 - 53)                  |
| Edad (años)                     | 7,4 ± 0,1                  | 7,3 ± 0,1                  | 8,3 ± 0,6*                 |
| Rango                           | (1 - 11)                   | (3,75 - 9,08)              | (1 - 11)                   |
| IMC (puntaje z)                 | 0,9 ± 0,1                  | 0,9 ± 0,1                  | 0,8 ± 0,2                  |
| Rango                           | (-2,5 - 3,3)               | (-2,5 - 3,3)               | (-0,3 - 2,3)               |
| Talla (puntaje z)               | 0,6 ± 0,1                  | 0,6 ± 0,1                  | 0,7 ± 0,3                  |
| Rango                           | (-1,8 - 3,3)               | (-1,8 - 3)                 | (-1,7 - 2,5)               |
| Niños con sobrepeso (%)         | 31,8                       | 31,6                       | 33,3                       |
| Niños con obesidad (%)          | 9,8                        | 10,8                       | 0                          |

Resultados: promedio ± EEM. \*p = 0,001 entre mujeres y hombres (Wilcoxon)

**Tabla 2.** Comparación entre características antropométricas de acuerdo al diagnóstico final

|                            | PPI<br>(n = 112) | AE<br>(n = 16) | PPC<br>(n = 29) | HSCNC<br>(n = 16) |
|----------------------------|------------------|----------------|-----------------|-------------------|
| Edad (años)                | 7,4 ± 0,1        | 7,9 ± 0,4      | 7,1 ± 0,2       | 7,3 ± 0,7         |
| Relación M/H               | 10,2/ 1          | 4,3 / 1        | 1 / 0           | 7 / 1             |
| Talla (puntaje z)          | 0,6 ± 0,1        | 0,5 ± 0,2      | 0,7 ± 0,1       | 1,0 ± 0,2         |
| IMC (puntaje z)            | 0,9 ± 0,1        | 0,9 ± 0,3      | 1,1 ± 0,2       | 0,5 ± 0,3         |
| Cambio de peso (puntaje z) | 1,3 ± 0,2        | 1,4 ± 0,2      | 1,4 ± 0,3       | 0,8 ± 0,2         |
| Edad ósea (años)           | 8,2 ± 0,2        | 9,6 ± 0,6*     | 8,5 ± 0,2       | 7,7 ± 0,6         |
| EO/EC                      | 1,1 ± 0,1        | 1,2 ± 1,2      | 1,2 ± 0,1       | 1,1 ± 0,2         |

Resultados: promedio ± EEM. M: mujeres; H: hombres; AE: adrenarquia exagerada; PPI: pubarquia precoz idiopática; PPC: pubertad precoz central; HSCNC: hiperplasia suprarrenal no clásica; EO/EC: relación edad ósea/edad cronológica. \*p= 0,034 AE vs los otros 3 grupos (Wilcoxon)

## Artículo Original

**Tabla 3. Niveles de DHEAS y testosterona en todos los pacientes de acuerdo a su categoría diagnóstica final (PPI, AE, PPC y HSCNC) y sexo**

|                      | PP<br>(n = 173) | PPI<br>(n = 112) | AE<br>(n = 16) | PPC<br>(n = 29) | HSCNC<br>(n = 16) |
|----------------------|-----------------|------------------|----------------|-----------------|-------------------|
| DHEAS (ug/dl)        | 72,0 ± 4,4      | 55,3 ± 3,3       | 163,5 ± 16,6 § | 67,8 ± 8,0      | 75,6 ± 11,2       |
| Mujeres              | 69,5 ± 4,4      | 55,5 ± 3,3       | 161,1 ± 19,9   | 67,8 ± 8,0      | 70,6 ± 10,8       |
| Hombres              | 94,5 ± 21,7     | 47,2 ± 11,9      | 174,0 ± 25,0   | -               | 79,8 ± 9,6        |
| Testosterona (ng/dl) | 20,8 ± 2,0      | 21,4 ± 2,8       | 21,2 ± 4,8     | 21,6 ± 5,6      | 15,6 ± 2,0        |
| Mujeres              | 20,7 ± 2,1      | 21,9 ± 3,2       | 16,2 ± 1,8     | 21,6 ± 5,6      | 15,5 ± 2,4        |
| Hombres              | 21,6 ± 6,0      | 15,8 ± 6,0       | 41,3 ± 21,3    | -               | 16,4 ± 2,7        |

Resultados: promedio ± EEM; \*p < 0,0001 entre los cuatro grupos diagnósticos (Wilcoxon); AE: adrenarquia exagerada; PPI: pubarquia precoz idiopática; PPC: pubertad precoz central; HSCNC: hiperplasia suprarrenal no clásica

La edad ósea (EO) estuvo ligeramente acelerada en la mayoría de los pacientes (relación EO/edad cronológica  $1,1 \pm 0,01$ ), independiente de su diagnóstico final. Sin embargo, sólo los pacientes con AE mostraron un avance significativo (Tabla 2), siendo llamativa la ausencia de adelanto en la EO en el grupo con PPC. En este último grupo, el diagnóstico de PPC se confirmó con los hallazgos clínicos y el test de GnRH que demostró activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal.

Los niveles séricos de testosterona estuvieron levemente elevados en los cuatro grupos, pero normales para estadio Tanner II de vello púbico en ambos sexos. Los pacientes con AE exhibieron mayores niveles de DHEAS, resultado esperable de acuerdo a la definición (Tabla 3).

Se diagnosticó que 9,8% de los niños con PP nacieron PEG (peso de nacimiento  $2.399,4 \pm 74,4$  gr y talla  $47,0 \pm 0,7$  cm). Este grupo consultó a una edad promedio de  $7,2 \pm 0,4$  años. Sus niveles de DHEAS ( $68,8 \pm 12,2$  ug/dl), testosterona ( $19,4 \pm 2,7$  ng/dl) y 17OHP ( $0,8 \pm 0,2$  ng/ml) fueron similares a los de los niños nacidos AEG ( $71,6 \pm 4,7$  ug/dl,  $20,9 \pm 2,2$  ng/dl y  $1,1 \pm 0,3$  ng/ml, respectivamente). El puntaje z para IMC en ellos fue similar al de los AEG o GEG;  $0,6 \pm 0,3$  vs  $0,9 \pm 0,1$  ( $p > 0,05$ ), respectivamente y el cambio en el peso (en puntaje z) entre el nacimiento y la consulta fue  $2,4 \pm 0,2$  (rango 1,3–3,6 DE), siendo mayor comparado con los niños nacidos AEG o GEG  $1,1 \pm 0,1$  DE (rango -1,3–3,6 DE) ( $p = 0,038$ ; Wilcoxon). Los pacientes con AE tuvieron un cambio de peso de  $1,4 \pm 0,2$  DE durante el mismo periodo, similar a los otros pacientes, sin una correlación significativa entre la DHEAS y el cambio de peso en ese grupo, como tampoco en el grupo total. Su edad ósea no presentó un adelanto importante (edad ósea/edad cronológica fue  $1,1 \pm 0,02$ ). Entre los niños PEG, doce casos fueron clasificados con PPI, dos de ellos con AE, 3 con PPC y ninguno con HSCNC. En los niños GEG y AEG la distribución entre las diferentes etiologías fue mayor sólo para la incidencia de HSCNC (10,3% vs 0% en los niños PEG).

Se diagnosticaron 16 niños con HSCNC, siendo los niveles de 17OHP tanto basales ( $5,4 \pm 2,2$  vs  $0,5 \pm 0,1$  en

PPC;  $0,6 \pm 0,1$  en PPI y  $0,7 \pm 0,1$  ng/ml en AE), como post ACTH ( $19,7 \pm 7,9$  vs  $3,2 \pm 0,6$  en PPC;  $3,8 \pm 0,5$  en PPI y  $4,6 \pm 1,1$  ng/ml en AE), significativamente más altos en este grupo ( $p < 0,0001$ ). El 12,1% de los niños que no presentaron HSCNC evidenciaron niveles basales de 17OHP entre 1 y 2,5 ng/ml, con niveles postACTH inferiores a 10 ng/ml. Fue posible estudiar las mutaciones del gen de la CYP21 en sólo doce de ellos, encontrándose mutaciones en 9 pacientes. En 6 casos, la técnica detectó una mutación heterocigota: Val282Leu y también se reportaron dos mutaciones homocigotas en 2 hermanos (una niña y un niño) Val282Leu/In2splice y una en una niña (Val282Leu/Val282Leu). En el grupo de niños con HSCNC, 7 de ellos presentaron niveles de 17OHP post ACTH entre 10-15 ng/ml y dentro de los que presentaron un estudio molecular heterocigoto, sólo uno de ellos (6,3%) presentó niveles en ese rango.

## Discusión

Se presentan las características clínicas y el estudio hormonal de una cohorte de niños con PP con un seguimiento a corto plazo. El 64,7% de ellos fueron clasificados como PPI, 16,8% de los casos presentó una PPC, seguido de una proporción similar con AE y por último, HSCNC en 9,2% de los casos, sin diferencias entre los grupos en la antropometría al nacer ni al diagnóstico. Los niveles de testosterona fueron similares entre los grupos, la 17OHP basal y post ACTH fue significativamente más alta en los niños con HSCNC y por definición, la DHEAS fue más alta en el grupo con AE, asociado a un ligero mayor avance de la EO.

La PP idiopática es una condición frecuente y la carga genética dada por la etnia probablemente influye en su manifestación, siendo más frecuente en niños de origen mediterráneo. Diversos mecanismos podrían contribuir a una mayor frecuencia de PP. En 181 mujeres españolas con PP, se observó en promedio un menor número de repeticiones CAG en el receptor de andrógenos comparado con niñas control<sup>29</sup>. Vottero reportó un menor número de

repeticiones CAG y menor grado de metilación del gen del receptor de andrógenos en niñas con PP comparadas con niñas normales prepuberales y niñas con desarrollo mamario Tanner II, sugiriendo que la hipersensibilidad de los folículos pilosos a las hormonas esteroideas podría explicar la PP en este grupo<sup>30</sup>.

Se ha relacionado la insulina y los factores de crecimiento insulino-símiles y el eje GH/IGF-I como mediadores para el desarrollo de PP, al menos en niñas<sup>31,32</sup>. La disminución de la sensibilidad a insulina en los inicios de la pubertad podría modular la síntesis de andrógenos suprarrenales durante la transición entre la prepubertad tardía y pubertad temprana<sup>33</sup>. En casos de aumento de peso durante el período de adrenarquia fisiológica, un aumento de insulina podría contribuir a un incremento en la síntesis de andrógenos suprarrenales.

La enzima aromatasa cataliza la conversión de andrógenos a estrógenos y variaciones en su gen podrían contribuir al desarrollo de exceso de andrógenos y PP en mujeres. El haplotipo AGGG de la aromatasa (reduce su actividad enzimática), aumenta el riesgo de presentar PP, comparado con el haplotipo GAGG y durante el periodo postpuberal, ese mismo haplotipo se asocia con hiperandrogenismo ovárico funcional<sup>34</sup>.

Witchel encontró la presencia de múltiples variantes en la secuencia de cinco *loci* de susceptibilidad en dos genes de enzimas esteroideogénicas (21-hidroxilasa y 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenada tipo 2 (HSD3B2)) y en IRS-1, GRL y ADRB3 en niños con PP y adolescentes con hiperandrogenismo<sup>35</sup>. En niñas con PP el haplotipo de la región promotora del gen de la insulina (*insulin gene variable number of tandem repeat; VNTR*), comparadas con niñas control, tiene una distribución similar. Sin embargo, los haplotipos I/I y I/III se han relacionado con un menor peso de nacimiento y sensibilidad a la insulina en pacientes con PP<sup>36</sup>. Otro mecanismo propuesto son las mutaciones en el gen de la HSD3B2. Sin embargo, estas mutaciones son infrecuentes y se caracterizan por niveles muy elevados de los precursores<sup>37</sup>. La actividad aumentada de las enzimas 5alfa-reductasa y 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa, han sido descartadas como mecanismos capaces de explicar la presencia de PP<sup>38</sup>.

En 9,2% de nuestra cohorte se diagnosticó HSCNC secundaria a un defecto en la CYP21. Esta proporción es más baja que en otras series de países como Grecia: 45,8%<sup>39</sup>, Brasil: 21,4%<sup>40</sup>, EE.UU. de Norteamérica: 30%<sup>41</sup>, y España; 25%<sup>42</sup>, pero más alta comparada con una serie italiana: 5,8%<sup>43</sup>. Es importante destacar que esas diferentes proporciones pueden deberse al uso de diferentes métodos y criterios para definir el diagnóstico (bioquímico, genético e incluso el estado de portador).

Como método de tamizaje, una muestra de sangre matinal para medir 17OHP permite orientarse acerca del diagnóstico de HSCNC. En adultas que consultan por signos de hiperandrogenismo, niveles basales de 17OHP mayores a 1,7 ng/ml tienen sensibilidad de 100% y especificidad de

88,6% para el diagnóstico de HSCNC<sup>44</sup>. El nivel de 17OHP post-estímulo con ACTH, es otro criterio muy importante, de gran sensibilidad, aunque no definitivo. Considerando los elevados niveles de 17OHP de los niños con HSCNC comparado con el resto de los grupos, es llamativo observar ausencia de avance de edad ósea mayor en este grupo de pacientes con PP. Sin embargo, este hecho podría atribuirse a la consulta precoz dentro del desarrollo de la patología. En doce de los 16 pacientes afectados de nuestra serie, se realizó el estudio molecular y fue positivo en un alelo en 75% de ellos. La mayoría de los pacientes mostró ser heterocigotos para el gen de la CYP21. Sin embargo, en el rango de 17OHP estimulada entre 10 y 15 ng/ml podrían corresponder tanto a heterocigotos<sup>45</sup> o a pacientes con HSCNC, lo que implica que el otro alelo probablemente tendría alguna mutación que no fue posible identificar con ese método. Esta baja tasa de detección en nuestros pacientes bioquímicamente afectados hace surgir la pregunta acerca de su carga genética étnica, la cual podría no ser representativa de la población chilena, ya que los dos centros analizados son privados, a los cuales asiste una población de nivel socioeconómico medio-alto, que posee una muy baja mezcla amerindia.

Respecto a la relación del peso de nacimiento y desarrollo de PP, 9,8% de los sujetos estudiados nació PEG, lo que correspondió casi exactamente a la definición utilizada (peso de nacimiento menor al percentil 10). En niños españoles y australianos esta condición se ha asociado con la elevación de DHEAS y PP5-10, siendo un hallazgo inconstante en otras poblaciones<sup>46,47</sup>. Probablemente no todos los niños PEG tienen mayor susceptibilidad a presentar una AE, pero en aquéllos con rápida ganancia de peso postnatal se ha observado una mayor secreción de andrógenos suprarrenales<sup>48</sup>. En nuestro estudio, la proporción de niños PEG dentro de los que presentaron PP, fue semejante a la de la población chilena y no mostraron diferentes niveles de DHEAS ni ganancia de peso, inclusive en los niños diagnosticados con AE.

En conclusión, la pubarquia precoz es una condición frecuente en niños y en la mayoría de los casos, es una condición benigna. Sin embargo, el hecho que 26% de los pacientes de nuestra muestra haya sido diagnosticado con alguna patología (PPC/HSCNC), que requirió terapia y seguimiento para evitar un impacto negativo en su evolución, sugiere que se realice una mínima evaluación no invasiva por especialista, en todos los niños con PP. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes nos permitirá confirmar si existe asociación entre la PP, disminución de la sensibilidad a la insulina, síndrome metabólico e hiperandrogenismo ovárico.

## Referencias

1. Ibáñez, Potau N, Carrascosa A. Androgens in adrenarche and pubarche. In: Azziz R, Nestler JE, Dewailly D, eds. Androgen excess disorders in women. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997; 73-84.

## Artículo Original

2. Rosenfield RL. Normal and almost normal precocious variations in pubertal development premature pubarche and premature thelarche revisited. *Horm Res* 1994; 41 Suppl 2: 7-13.
3. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, McVie R, Lee PA. Premature pubarche: etiological heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 239-47.
4. Rich BH, Rosenfield RL, Lucky AW, Helke JC, Otto P. Adrenarche: changing adrenal response to adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 1129-36.
5. Ibáñez L, Potau N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinye M, et al. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1599-603.
6. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Adrenal hyperandrogenism in adolescent girls with a history of low birthweight and precocious pubarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 523-7.
7. Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3558-62.
8. Ibáñez L, Ong K, Potau N, Marcos MV, de Zegher F, Dunger D. Insulin gene variable of tandem repeat genotype and the low birth weight, precocious pubarche, and hyperinsulinism sequence. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5788-93.
9. Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics* 2006; 117: 117-21.
10. Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain and obesity. *Arch Dis Child* 2005; 90: 258-61.
11. Ibáñez L, Virdis R, Potau N, Zampolli M, Ghizzoni L, Albisu MA, et al. Natural history of premature pubarche. An auxological study. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 254-7.
12. Saenger P, Reiter EO. Editorial: premature adrenarche: a normal variant of puberty? *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 236-8.
13. Moran C. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* 2006; 86 Suppl 1: S3.
14. Ibáñez L, Valls C, Marcos MV, Ong K, Dunger DB, De Zegher F. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4331-7.
15. de Zegher F, Ibáñez L. Prenatal growth restraint followed by catch-up of weight: a hyperinsulinemic pathway to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86 Suppl 1: S4-5.
16. Ibáñez L, Ferrer A, Rodríguez-Hierro F. Aparición de signos puberales en la niña, In Beas F: *Endocrinología del Niño y del Adolescente*, Ed. Mediterráneo, 2ª edición, 2002; 160-71.
17. Ong K. Adrenal function of low-birthweight children. *Endocr Dev* 2005; 8: 34-53.
18. Juez G, Lucero E, Ventura-Juncá P. Crecimiento intrauterino en recién nacidos chilenos de clase media. *Rev Chil Pediatr* 1989; 60: 198-202.
19. Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G, Rapaport R, Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 804-10.
20. Youlton R, Valenzuela C. Growth patterns in height and weight in children aged 0 to 17 years and cranial circumference in children aged 0 to 2 years from medium-high and high socioeconomic status in Santiago. Comparison with growth in children from medium-low and low status in the Northern area of Santiago. *Rev Chil Pediatr* 1990; Spec No: 1-22.
21. Tanner JM. Growth and maturation during adolescence. *Nutr Rev* 1981; 39: 43-55.
22. Carlson AD, Obeid JS, Kanellopoulou N, Wilson RC, New M. Prenatal treatment and diagnosis of congenital adrenal hyperplasia owing to steroid 21-hydroxylase deficiency. In *Diagnosis and treatment of the unborn child*. First edition, 1998; 75-84.
23. New M. Extensive clinical experience. Nonclassical 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4205-14.
24. Fardella CE, Poggi H, Pineda P, Soto J, Torrealba I, Cattani A, et al. Salt-Wasting Congenital Adrenal Hyperplasia: Detection of Mutations in CYP21B Gene in a Chilean Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83: 3357-60.
25. Martínez A, Rumie K, Poggi H, García H, Mericq V, Arteaga E, et al. Hiperplasia suprarrenal no clásica, características clínicas y genéticas. *Rev Chile Endocrinol Diabetes* 2008; 2: 92-7.
26. Greulich WW, Pyle SI. Radiographics atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd ed. Stanford (CA): Stanford University Press, 1959.
27. Korth-Schutz S, Levine LS, New MI. Dehydroepiandrosterone sulfate (DS) levels, a rapid test for abnormal adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1976; 42: 1005-13.
28. Neely EK, Hintz RL, Wilson DM, Lee PA, Gautier T, Argente J, et al. Normal ranges for immunochemiluminometric gonadotropin assays. *J Pediatr* 1995; 127: 40-6.
29. Ibáñez L, Ong KK, Mongan N, Jaaskelainen J, Marcos MV, Hughes IA, et al. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in the development of ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3333-8.
30. Vottero A, Capelletti M, Giuliodori S, Viani I, Ziveri M, Neri TM, et al. Decreased androgen receptor gene methylation in premature pubarche: a novel pathogenetic mechanism?. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 968-72.
31. Mesiano S, Katz SL, Lee JY, Jaffe RB. Insulin-like growth factors augment steroid production and expression of steroidogenic enzymes in human fetal adrenal cortical cells: implications for adrenal androgen regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1390-6.
32. Silfen ME, Manibo AM, Ferin M, McMahon DJ, Levine LS, Oberfield SE. Elevated free IGF-I levels in prepubertal Hispanic girls with premature adrenarche: relationship with hyperandrogenism and insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 398-403.
33. Guercio G, Rivarola MA, Chaler E, Maceiras M, Belgorosky A. Relationship between the GH/IGF-I axis, insulin sensitivity, and adrenal androgens in normal prepubertal and pubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1162-9.

34. Petry CJ, Ong KK, Michelmore KF, Artigas S, Wingate DL, Balen AH, et al. Association of aromatase (CYP 19) gene variation with features of hyperandrogenism in two populations of young women. *Hum Reprod* 2005; 20: 1837-43.
35. Witchel SF, Smith R, Tomboc M, Aston CE. Candidate gene analysis in premature pubarche and adolescent hyperandrogenism. *Fertil Steril* 2001; 75: 724-30.
36. Ibáñez L, Ong K, Potau N, de Zegher F, Dunger D. Insulin gene variable number of tandem repeat genotype and the low birth weight, precocious pubarche, and hyperinsulinism sequence. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5788-93.
37. Lutfallah C, Wang W, Mason JJ, Chang YT, Haider A, Rich B, et al. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2611-22.
38. Silfen ME, Shackleton CH, Manibo AM, Levine LS, Sekhar D, McMahon DJ, et al. 5 alpha-reductase and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in prepubertal Hispanic girls with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4647-51.
39. Dacou-Voutetakis C, Dracopoulou M. High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1570-4.
40. Accetta SG, Di Domenico K, Ritter CG, Ritter AT, Capp E, Spritzer PM. Anthropometric and endocrine features in girls with isolated premature pubarche or non-classical congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 767-73.
41. Temeck JW, Pang SY, Nelson C, New MI. Genetic defects of steroidogenesis in premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 609-17.
42. Potau N, Rique S, Eduardo I, Marcos V, Ibañez L. Molecular defects of the CYP21 gene in Spanish girls with isolated precocious pubarche. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 485-8.
43. Balducci R, Boscherini B, Mangiantini A, Morellini M, Toscano V. Isolated precocious pubarche: an approach. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 582-9.
44. Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 527-33.
45. Speiser PW, New MI. Genotype and hormonal phenotype in nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 86-91.
46. Boonstra VH, Mulder PG, de Jong FH, Hokken-Koelega AC. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels and pubarche in short children born small for gestational age before and during growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 712-7.
47. Meas T, Chevenne D, Thibaud E, Leger J, Cabrol S, Czernichow P, et al. Endocrine consequences of premature pubarche in post-pubertal Caucasian girls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 101-6.
48. Ong KK, Potau N, Petry CJ, Jones R, Ness AR, Honour JW, et al. Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 2647-51.

## Caso Clínico

# Timo persistente y su implicancia en el seguimiento del cáncer diferenciado del tiroides

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

## Abnormal mediastinal radioiodine uptake due to persistent thymus. Report of one case

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

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

Correspondencia a: Carolina Martínez C. Departamento de Endocrinología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Lira 85, 5° piso. Santiago, Chile. Teléfono 3543095. Fax: 6385675. E-mail: kalumartinez@gmail.com  
No hay conflictos de interés.  
No requirió financiamiento

Recibido: 26 Enero de 2009  
Aceptado: 19 Febrero de 2009

*We report a 37 years old female operated for a multifocal papillary thyroid carcinoma. During her follow up, mediastinal uptake of radioiodine due to a persistent thymus, was detected. This is a situation may cause a false positive uptake of radioiodine that may be interpreted as a tumor relapse or metastasis.*

**Key words:** Differentiated thyroid cancer, whole-body <sup>131</sup>I scan, thymus <sup>131</sup>I uptake.

## Introducción

El tratamiento del cáncer diferenciado del tiroides requiere de tiroidectomía total y <sup>131</sup>I en dosis variables según las características biológicas y el compromiso y extensión anatómica del tumor operado. En el seguimiento de estos pacientes el rastreo cervical y corporal, buscando captación anómala del isótopo, es una herramienta de uso frecuente en individuos de alto riesgo, e ineludible cuando la concentración de tiroglobulina está aumentada. La concomitancia de tiroglobulina positiva, espontánea o estimulada por TSH (endógeno o recombinante) y captación anómala de yodo radioactivo, plantea los diagnósticos de remanente tiroideo, recidiva, persistencia tumoral o metástasis. Cuando se da la situación de captación positiva de <sup>131</sup>I en ausencia de concentraciones plasmáticas detectables de tiroglobulina bajo condición de estímulo con TSH, se requiere de medidas diagnósticas adicionales como la tomografía computada, resonancia magnética, tomografía de emisión de positrones o el estudio histológico de la lesión, si ella es abordable. Dentro de este contexto, la captación anómala del isótopo localizada en la región mediastínica anterior y superior plantea la posibilidad de persistencia de tejido tiroideo intratorácico remanente a la operación, ya sea tumoral o no, o metástasis ganglionares mediastínicas. Estos diagnósticos implican replantear una segunda cirugía y/o una segunda dosis de <sup>131</sup>I, dependiendo

de la magnitud y características de los hallazgos y del genio biológico del tumor operado.

Sin embargo, en acuerdo con la validez de lo expresado anteriormente, no debe olvidarse que existen causas espurias que también pueden explicar la detección anómala de <sup>131</sup>I en el rastreo. Ellas son variadas y corresponden a situaciones tanto normales como patológicas; algunas se deben a captaciones del isótopo, en el sentido real de la palabra, y otras a acumulaciones de líquidos (saliva u otros) que contienen <sup>131</sup>I (Tabla 1).

Comunicamos el caso de una mujer adulta, operada de cáncer papilar multifocal del tiroides con metástasis ganglionares cervicales, en cuyo seguimiento se detectó captación de yodo radioactivo a nivel mediastínico. Los planteamientos diagnósticos ante este hallazgo constituyen la razón de su presentación.

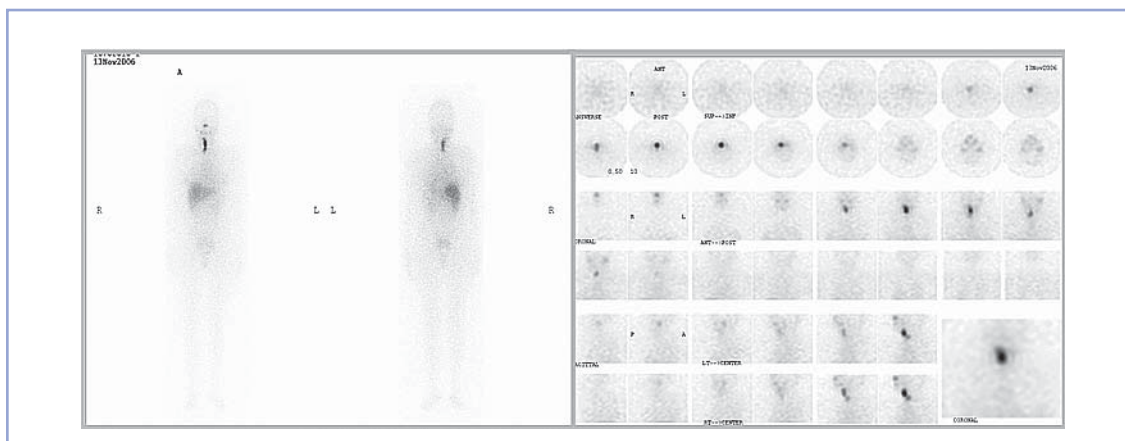
## Caso Clínico

Mujer que a los 37 años de edad le fue diagnosticado un cáncer papilar de tiroides. La ecografía tiroidea inicial mostró un nódulo de 13,4 mm de diámetro en lóbulo derecho (LTD), heterogéneo, hipocogénico, de márgenes irregulares, con microcalcificaciones, y además, dos nódulos de características benignas en lóbulo izquierdo (LTI) de 5 y 8 mm. La punción aspirativa con aguja fina del

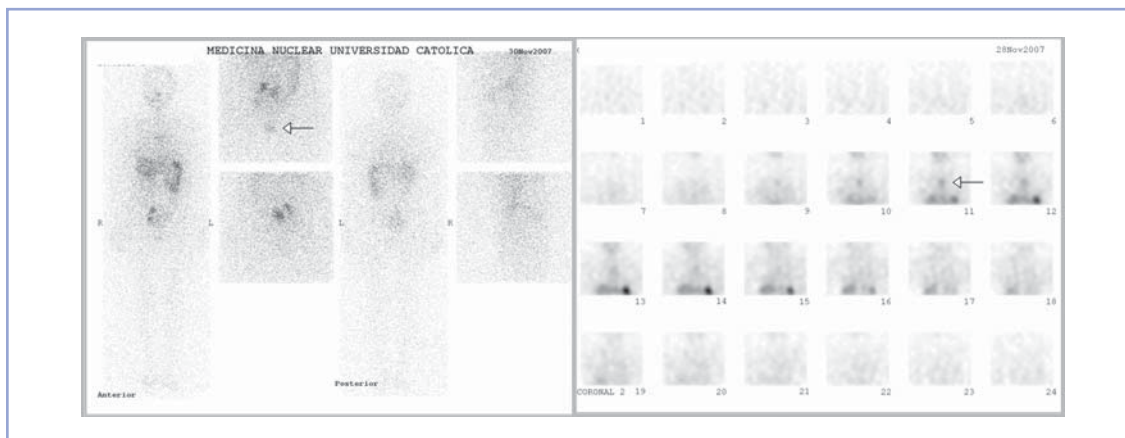
## Caso Clínico

nódulo derecho confirmó que se trataba de un carcinoma papilar del tiroides. Se efectuó tiroidectomía total; el estudio histológico describió cáncer papilar del tiroides, multifocal (un foco en LTD de 12 mm y 2 focos en LTI de 10 y 3 mm), variedad folicular, infiltrante hasta la cápsula en ambos lóbulos, con extensión al tejido adiposo peritiroideo y permeación vascular. Además, cuatro de diez ganglios del grupo VI izquierdo presentaban compromiso metastásico tumoral. Post cirugía recibió 200 mCi de  $I^{131}$ ; inmediatamente antes de esa dosis terapéutica tenía TSH: 54,2 uUI/mL, tiroglobulina (Tg): 35,4 ng/dL con negatividad de los anticuerpos anti tiroglobulina (Ac antiTg). La exploración sistémica post  $I^{131}$  mostró dos zonas confluentes de captación del radiofármaco alineadas en posición paramediana derecha y baja del cuello y una pequeña zona de menor intensidad en el lecho tiroideo derecho (Figura 1). Estos hallazgos fueron interpretados como metástasis ganglionares del grupo VI y un pequeño remanente tiroideo.

Se inició tratamiento con L-tiroxina (Eutirox®) en dosis ascendentes hasta llegar a 150 mcg/d (TSH: 0,06 uUI/mL). Al completar un año de operada, la ecografía cervical fue totalmente negativa, pero la Tg estimulada fue 8,7 ng/mL (TSH: 64 uUI/mL) con negatividad de los Ac anti Tg. Después de una segunda dosis de 100 mCi de  $I^{131}$ , el rastreo sistémico sólo mostró un leve aumento en la captación de  $I^{131}$  en línea media baja, en situación retro esternal (Figura 2). El hallazgo descrito correspondía a captación mediastínica. En el control a los 18 meses, la Tg (sin estímulo) era indetectable (< 0,5 ng/mL), persistiendo la negatividad de los Ac anti Tg. Al completar el segundo año de seguimiento, la ecografía cervical no mostró ningún hallazgo patológico. Dado el antecedente de captación cervical baja, se solicitó un TAC cervical y torácico que mostró un lecho tiroideo libre y ausencia de adenopatías; en el mediastino superior, se describe una imagen triangular en el espacio prevascular, que se interpretó como persistencia del timo (Figura 3).

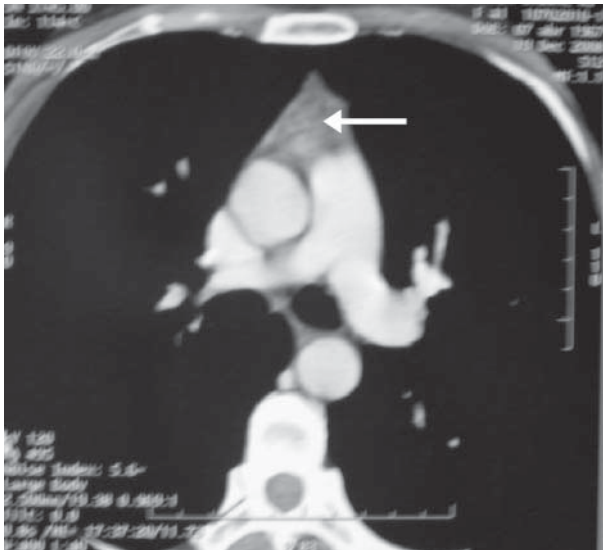


**Figura 1.** Exploración sistémica post tratamiento con  $I^{131}$  (200 mCi) con captación cervical positiva.



**Figura 2.** Exploración sistémica post segunda dosis de  $I^{131}$  (100 mCi), con captación intratorácica. La flecha señala la imagen del timo.

## Caso Clínico



**Figura 3.** Tomografía computada de tórax mostrando la presencia de timo.

## Discusión

Este caso ejemplifica como, en situaciones como la descrita, se está proclive a interpretar la captación cervical anterior baja del isótopo como parte de la enfermedad tumoral, más aún si el genio biológico del tumor es agresivo, como sucedió en nuestra paciente, y asociado a Tg positiva (8 ng/mL). Sin embargo, en el control efectuado a los dos años de la cirugía, y habiendo recibido dos dosis de yodo radioactivo, la ausencia de hallazgos ecográficos, y la negatividad de la tiroglobulina, pero con persistencia de la captación mediastínica alta de  $I^{131}$ , hizo plantear una causa espuria de esa captación, siendo la primera de ellas la persistencia del timo. Las imágenes del TAC confirman esa hipótesis diagnóstica (Figura 3).

El cáncer de nuestra paciente debe ser catalogado

como agresivo dado que cumplía con varios criterios al respecto, como la multifocalidad, invasión extratiroidea, y permeación vascular. Además, aunque controversial en cuanto a pronóstico, existían metástasis ganglionares. En función de estos elementos pronósticos recibió inicialmente post cirugía 200 mCi de  $I^{131}$ .

Después de la dosis terapéutica de  $I^{131}$ , el seguimiento del cáncer papilar de tiroides consiste en la medición periódica de Tg, Ac anti Tg, ecografía cervical y eventualmente rastreo sistémico con  $I^{131}$ , en un régimen de control anual. La frecuencia del seguimiento y la indicación de rastreo con  $I^{131}$  dependerá del grado de etapificación del paciente al momento del diagnóstico (alto, moderado o bajo riesgo de recurrencia), la calidad biológica del tumor y de los resultados de los controles precedentes.

Nuestro caso ejemplifica una situación de captación positiva del yodo radioactivo, falsa en cuanto a significar enfermedad tumoral, y que se explica por persistencia de timo.

La captación de yodo no es exclusiva de las células tiroideas, ya que otros tejidos también pueden hacerlo, como es el caso de las glándulas salivales, mucosa gástrica y nasofaríngea, y mama<sup>1,3</sup>. También puede evidenciarse captación difusa del isótopo por el hígado, debido al metabolismo de la tiroxina en ese órgano. El timo es otro tejido capaz de captar yodo, proyectando su imagen en la región cervical baja o mediastínica alta; esta localización crea la necesidad de diferenciarlo respecto de tejido remanente de un componente intratorácico del tiroides o de metástasis ganglionares cervicales muy bajas, de línea media o mediastínicas. Otras causas raras ajenas a la presencia de tejido tiroideo metastásico y que pueden explicar la captación de yodo radioactivo en el tórax, son el cáncer pulmonar primario o enfermedades inflamatorias pulmonares como tuberculosis y bronquiectasias (Tabla 1).

La captación torácica del isótopo puede ser difusa como en el caso de las metástasis pulmonares o focalizadas en el área mediastínica superior como en el caso de la persistencia del timo, o ganglios metastásicos, entre otros.

En la sumatoria de 4 trabajos, con un total de 342

**Tabla 1.** Causas de captación de  $I^{131}$  a nivel cervical y torácico

| Fisiológicas                     | Patológicas                                           |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Glándulas salivales              | Senos paranasales inflamados                          |
| Nasofaringe                      | Traqueostomía                                         |
| Tracto gastrointestinal alto     | Timo                                                  |
| Mamas                            | Esófago de Barret                                     |
| Saliva, esputo, leche materna    | Enfermedad mamaria                                    |
| Contaminación con vómito u orina | Hernia hiatal                                         |
|                                  | Derrame pericárdico                                   |
|                                  | Cáncer pulmonar primario                              |
|                                  | Enfermedades inflamatorias pulmonares                 |
|                                  | Tiroides ectópico (lingual, esofágico, traqueal, etc) |

pacientes adultos tratados por cáncer diferenciado de tiroides con captación de  $I^{131}$  en mediastino, un 8,2% presentó captación debido a timo persistente<sup>2</sup>. En otro estudio de 489 pacientes adultos tratados por cáncer diferenciado de tiroides se demostró captación mediastínica positiva de  $I^{131}$  en el 9,8% del total<sup>2</sup>; del grupo que tenía captación sólo circunscrita a mediastino, la mayoría correspondió a timo persistente (7 de 16 pacientes)<sup>2</sup>. En nuestra experiencia, en un estudio que comprendió 362 rastreos sistémicos con  $I^{131}$ , de los cuales 96,4% correspondían a pacientes adultos, se evidenció que el 4,4% de esas exploraciones sistémicas correspondían a timo persistente<sup>4</sup>.

En el seguimiento de pacientes operados de cáncer diferenciado de tiroides, que además presentan hiperplasia tímica, se han detectado concentraciones de Tg levemente aumentadas, concomitantemente con la captación positiva de  $I^{131}$  en el mediastino, hallazgos que curiosamente revierten por la sola extirpación del remanente tímico, sin evidencias de recidiva tumoral<sup>2</sup>, implicando una potencialidad secretora de tiroglobulina, lo que podría explicarse por la expresión de mRNA Tg en las células tímicas, hecho que ha sido descrito en ratas<sup>5</sup>.

El timo es un órgano linfoepitelial que se encuentra en el mediastino superior, sobre el pericardio. Es de forma bilobulada, y aparece tempranamente en el desarrollo embrionario como una yema epitelial a partir de la tercera bolsa faríngea. Constituye un verdadero conglomerado de células epiteliales, ricas en linfocitos T en desarrollo (timocitos). El timo está organizado en una región cortical o externa y otra medular o interna, colonizadas por un gran número de células provenientes de la médula ósea, las cuales están distribuidas de manera diferencial: la corteza posee la mayoría de los timocitos (85-90%), que corresponden a linfocitos T inmaduros, escasos macrófagos y células epiteliales capaces de secretar hormonas y citoquinas. Los timocitos más maduros, juntos con las células dendríticas y la mayoría de los macrófagos se ubican en la médula. Sólo 5 a 10% de los linfocitos maduran y sobreviven para abandonar el timo; el resto sufre apoptosis *in situ*. Durante la vida fetal y después del nacimiento el tamaño del timo aumenta hasta alcanzar un máximo en la pubertad, para luego decrecer y atrofiarse con la edad (peso promedio de 22 g al momento del nacimiento y de 6 g en adultos). El timo es esencial para el desarrollo de los linfocitos T en la etapa fetal e infantil. En esas edades su ausencia da lugar a inmunodeficiencia de las células T. En población mayor

de 20 años la persistencia de timo pesquizada con TAC de tórax alcanza a 17%<sup>2</sup>.

La presente comunicación comenta la dificultad que se puede generar en el seguimiento de pacientes adultos con cáncer diferenciado de tiroides por la interferencia que el timo persistente puede significar. Esta situación es un hecho de mayor presentación en niños, pero también debe estar presente en el análisis de pacientes adultos. En resumen, la conjunción de ausencia de hallazgos ecográficos cervicales, sin tiroglobulina positiva o con título bajos de ella implica que si se detecta captación de  $I^{131}$  a nivel mediastínico debe completarse el estudio con examen de TAC de tórax buscando como primera posibilidad tejido tímico persistente y luego otra explicación extratiroidea menos frecuente.

## Referencias

1. Shapiro B, Rufini V, Jarwan A, Geatti O, Kearfott K, Fig L, et al. 2006. False-Positive Radioiodine Scans in Thyroid Cancer. En: Wartofsky L. and Van Nostrand D. ed. Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management, 2 edición, Humana Press Inc 179-197.
2. Haveman J, Phan H, Links T, Jager P, Plukker J. 2004. Implications of Mediastinal Uptake of  $I^{131}$  with Regard to Surgery in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. Cancer 103 (1): 59-67.
3. Shapiro B, Rufini V, Jarwan A, Geatti O, Kearfott K, Fig L, Kirkwood I, Gross M. 2000. Artifacts, anatomical and physiological variants, and unrelated disease that might cause false-positive whole-body  $I^{131}$  scans in patients with thyroid cancer. Semin Nucl Med 30 (2): 115-132.
4. Orellana P, Alfaro L, Quintana JC, Cattani A, Vargas J, Arteaga E. 2007. Captación tímica post dosis terapéutica del  $I^{131}$  en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Abstracts II Congreso Chileno de Medicina Nuclear. Alasbimn Journal 9 (35).
5. Li H, Carayanniotis G. 2005. Detection of thyroglobulin mRNA as truncated isoform(s) in mouse thymus. Immunology 115: 85-89.
6. Wilson LM, Barrington SF, Morrison ID, Kettle AG, Dojerty MJ, Coakley AJ. 1998. Therapeutic implications of thymic uptake of radioiodine in thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med 25: 622-628.
7. Davidson J, McDougall R. 2000. How frequently is the thymus seen on whole-body iodine-131 diagnostic and post-treatment scans? Eur J Nucl Med 27: 425-430.
8. Meller J, Becker W. 2000. The human sodium-iodine symporter (NIS) as a key for specific thymic iodine-131 uptake. Eur J Nucl Med 27: 473-474.

## Caso Clínico

# Neuropatía óptica distiroidea como manifestación de orbitopatía de Graves

Marisol García M.<sup>1</sup>, José M. López A.<sup>2</sup> y José M. López M.<sup>3</sup>

## Dysthyroid optic neuropathy. Report of one case

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

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

<sup>3</sup>Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a: Marisol García M.  
Departamento de Endocrinología.

Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile Lira 85, 5º piso. Santiago, Chile.

Teléfono 3543095. Fax: 6385675.  
E-mail: sol.garcia77@gmail.com

Recibido: 26 Enero de 2009  
Aceptado: 16 Marzo de 2009

*Dysthyroid optic neuropathy is an uncommon and severe form of presentation of Graves ophthalmopathy, caused by compression and elongation of the optic nerve. Use of high dose steroids is the treatment of choice. Decompressive surgery is reserved for refractory cases. We report a 41 years old female with a dysthyroid optic neuropathy that appeared 18 years after the diagnosis of Graves disease, manifested by a marked reduction in visual acuity. Orbit CAT scan did not show compression or elongation of optic nerve. She was treated with prednisone 60 mg per day, obtaining a complete remission after 19 days of treatment. After 90 days of follow up with low doses of steroids, the patient remains asymptomatic.*

**Key words:** Dysthyroid optic neuropathy, Graves' orbitopathy.

## Introducción

La neuropatía óptica distiroidea (NOD) se define como el detrimento de la función del nervio óptico en relación a la oftalmopatía de Graves (OG). Ocurre hasta en el 5% de los de los pacientes con OG, y puede, potencialmente, llevar a la ceguera<sup>1</sup>. Mucho más inusual es la presentación de la NOD con mínimas o sin otras manifestaciones de OG.

Comunicamos el caso de una mujer con enfermedad de Basedow Graves, que 18 años después del episodio inicial, recidivó del hipertiroidismo y evolucionó con neuropatía óptica distiroidea. La rareza del cuadro, su potencial gravedad y la buena respuesta al tratamiento ameritan su presentación.

## Caso Clínico

Mujer de 41 años con antecedente de hipertiroidismo por enfermedad de Graves a los 23 años, con hormonas tiroideas muy elevadas y captación de I<sup>131</sup> de 24 h de 55%. Al examen físico presentaba signos clínicos evidentes de hipertiroidismo, sin OG y con glándula tiroidea difusa de 30 g. Se trató con PTU por 15 meses, pero recidivó a los 4 meses de suspendida la droga, requiriendo un nuevo año de tratamiento; por estar en edad fértil rechazó la opción

de I<sup>131</sup>. A los 27 años, cursando su primer embarazo, se reactiva la enfermedad requiriendo dosis bajas de PTU con el resultado de un recién nacido de término normal. Posteriormente, tuvo otros 4 embarazos, todos con niños normales de término y sin complicaciones; antes y después de estos embarazos se mantuvo eutiroidea sin necesitar medicación.

La paciente consultó 18 años después del diagnóstico inicial de enfermedad de Graves por síntomas de hipertiroidismo y molestias visuales caracterizadas por epífora, edema de párpados y conjuntiva, ojo rojo y dificultad ocasional para enfocar la mirada. Previo al inicio de sus síntomas había estado en contacto por varios días con cremas y soluciones tópicas cutáneas ricas en yodo (bronceadores y povidona). El laboratorio confirmó la recidiva de la enfermedad de Basedow Graves: TSH < 0,01 uUI/mL (VN: 0,3-4,2); T4 total: 18,5 ug/dL (VN: 4,6-12); T3: 322 ng/dL (VN: 80-200); TRab: > 20 UI/mL (VN < 1) y el aporte exógeno excesivo de yodo: yoduria: 578 ug/gr creat (VN: < 200) y captación de 33% de I<sup>131</sup> en 24 h. Inicia tratamiento con tiamazol 30mg/d y se suspenden las cremas y soluciones tópicas. La evaluación oftalmológica constató visiones normales, reflejos fotomotores conservados, signo de Graeffe bilateral, ausencia de exoftalmo (OD: 17 mm; OI: 17 mm), edema de párpados y conjuntiva, hiperemia conjuntival leve, ortotropía, dolor leve en supravisión y dextroversión, tensión ocular y fondo de ojo normal.

## Caso Clínico

Se realizó TAC de órbitas que sólo mostró mínimo engrosamiento (bilateral) de los rectos mediales e inferiores, sin infiltración del cono posterior ni alargamiento del nervio óptico u otras imágenes patológicas (Figura 1). La campimetría computada fue normal para ambos ojos.

Aproximadamente, al mes de la evaluación oftalmológica inicial nota disminución bilateral y progresiva de la agudeza visual, mayor en el ojo derecho, con incapacidad para leer o identificar caras, situación que se profundiza en pocos días. El examen oftalmológico realizado entonces mostró una disminución objetiva de visión de su ojo derecho, con reflejos fotomotores lentos, pero presentes, sin defecto pupilar aferente relativo. Una nueva campimetría computada detectó un escotoma central en ambos ojos, aunque mayor y más profundo en su ojo derecho, situación que fue interpretada como secundaria a una neuropatía óptica. Se inició tratamiento con prednisona 60 mg/d (1 mg/kg peso) con lo que, en menos de una semana, acusa mejoría de los síntomas orbitarios y normalización de la visión. Un campo visual normal, realizado a los 19 días de tratamiento, certificó la desaparición de los escotomas centrales. Actualmente, habiendo completado 90 días de tratamiento esteroideal, mantiene dosis bajas de tiamazol (7,5 mg/d) y prednisona (5 mg/d) estando asintomática. (TSH: 2,7 uUI/mL; T4: 0,76 ng/dL; TRab: 2,9 UI/L; yoduria: 196 ug/gr creat).



Figura 1. TAC de órbitas previo a tratamiento.

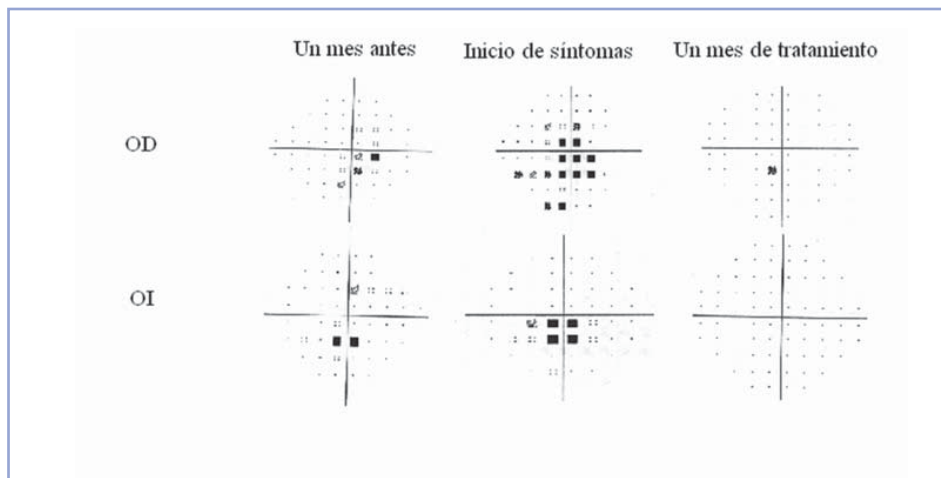


Figura 2. Evolución de las campimetrías. Los cuadros negros corresponden a zonas con disminución estadísticamente significativa ( $p < 0,5\%$ ) de la sensibilidad retinal en relación al promedio de ese ojo, en un gráfico de "desviación modelo".

## Discusión

La Enfermedad de Graves es una patología autoinmune, con componente hereditario, en la cual el anticuerpo para el receptor de TSH (TRab) estimula la captación de yodo, la síntesis y la secreción de hormonas tiroideas.

La OG se presenta en el 25 a 50% de los casos de enfermedad de Graves<sup>2</sup>. Raramente puede aparecer sin la enfermedad tiroidea concomitante. Las alteraciones

de la OG resultan de la interacción de los TRab con sus receptores en los fibroblastos inmaduros de la órbita, en proceso de diferenciación a adipocitos, produciéndose glucosaminoglicanos de gran poder hidrofílico, que se depositan entre las fibras musculares y expanden los tejidos comprometidos, produciendo aumento de la presión intraorbitaria, proptosis del globo ocular y alteraciones de la función muscular extrínseca<sup>2,3</sup>; en casos muy graves el globo ocular puede luxarse desde la órbita.

Caso Clínico

Dentro del contexto de la OG la función del o los nervios ópticos puede comprometerse ya sea por tracción o por compresión. El aumento de tejido orbitario puede ser debido al depósito de grasa en el cono posterior o a inflamación de los músculos orbitarios. En el primer caso, si el cono posterior se repleta con tejido graso se dan las condiciones para generar proptosis y consecuentemente elongación de los nervios ópticos. Si lo que predomina es la miositis, y ella se manifiesta a nivel de la corona apical muscular posterior aparece posible un efecto compresivo circunferencial sobre el nervio óptico. Una tercera posibilidad, la de una eventual acción inmunológica directa sobre el tracto neural es sólo teórica y no ha sido descrita.

La NOD ocurre en el 4 a 8% de los pacientes con OG, con una edad media de presentación de 53 años y generalmente acompañando al hipertiroidismo (87%)<sup>4</sup>.

Los factores de riesgo para desarrollar la NOD son el hábito tabáquico, sexo masculino, edad avanzada y diabetes mellitus<sup>5</sup>, condiciones que no estuvieron presentes en nuestra paciente. Asimismo, la fisiopatología que destaca la importancia de los factores mecánicos de elongación o compresión y la posible isquemia asociada de los vasa nervorum, tampoco encuentra respaldo en el caso que comentamos por la ausencia de hallazgos pertinentes en el TAC orbitario. No parece atractivo postular que factores mecánicos pudieran revertir en tan corto plazo.

La OG se presenta con una amplia variedad de síntomas y hechos semiológicos; en aras de sistematizar este disímil compromiso se ha elaborado un “score” clínico de actividad que se estructura en dos síntomas: dolor orbitario permanente y dolor evocado al movilizar el globo ocular, y en cinco signos: enrojecimiento conjuntival, eritema palpebral, edema palpebral, quemosis e inflamación de la carúncula<sup>5,6</sup>. A estos síntomas y signos hay que agregar la detección de alteraciones en el examen oftalmológico especializado. La NOD, que es un componente de la OG, tiene como hecho central el compromiso de la visión. La OG en estos casos puede tener distintos niveles de actividad según el score clínico comentado; de acuerdo a este criterio sólo el 28% de una población estudiada con NOD tenía score de actividad de OG ≤ a 3<sup>7</sup>. Nuestra paciente podría catalogarse como score 5 (Tabla1).

El hecho que la NOD aparezca sin los factores mecánicos intraorbitarios comentados, propios de la OG, no debe

extrañar ya que el exoftalmo se describe sólo en el 62% de los casos y la elongación del nervio óptico, según el estudio de imágenes, en un tercio de ellos<sup>7</sup>; esto plantea la presencia de otros factores etiológicos no precisados. En este sentido, no podemos descartar una explicación etiológica de orden inmunológica sobre el nervio óptico mismo, atendida la rápida y efectiva respuesta al tratamiento inmunosupresor con corticoides que se expresó en baja del TRab de un valor mayor de 20 a 2,5 UI/L. El TRab se describe como positivo en 30 de 32 pacientes estudiados con NOD, a la vez que los anticuerpos anti TPO lo son en 27 de 28 casos<sup>7</sup>.

Lo habitual es que la NOD se asocie a proptosis. En una serie de 47 pacientes el promedio del exoftalmo fue de 22 mm tanto a derecha como a izquierda, sin diferencias entre ambos sexos. Mediciones menores de 22 mm en pacientes con NOD se encontraron en 18 de 49 sujetos<sup>7</sup>. La ausencia de proptosis, como en nuestro caso, ha sido confirmada en pacientes europeos de una vasta área que comprende a Italia, Reino Unido, Holanda, Grecia y Alemania, en quienes en el total de ojos de la serie con NOD (n: 94) 20 de ellos tenían mediciones ≤ de 20 mm y sólo un tercio ≥ de 25 mm<sup>7</sup>.

Estos hechos señalan la complejidad de la NOD y la variabilidad de sus síntomas, signos y hallazgos de laboratorio. Ello se entiende al no contar con una explicación etiológica y fisiopatológica satisfactoria. Esta insuficiencia deriva en que el diagnóstico de NOD muchas veces es tardío, con las implicancias que conlleva al tratarse de una enfermedad ocular grave.

El tratamiento de elección es médico, con altas dosis de corticoesteroides por 3 a 4 meses; algunos autores prefieren la metilprednisolona, porque tendría tasas de remisión más altas que la prednisona<sup>5</sup>. La aproximación quirúrgica se reserva para muy contados casos, y cuando los factores biomecánicos son evidentes<sup>5,6</sup>.

El caso clínico presente corresponde a una presentación grave de OG en la forma de NOD asociada a mínimos signos de OG, que se manifestó luego de la recidiva brusca del hipertiroidismo, que temporalmente pareció desencadenado por el aporte excesivo de yodo, documentado en el antecedente anamnésico de exposición al halógeno y la yoduria elevada.

La presencia de compromiso del nervio óptico, uni o bilateral, en ausencia de factores mecánicos orbitarios, con rápida respuesta al tratamiento esteroidal, hacen necesario tener presente esta entidad en los pacientes con enfermedad de Basedow Graves con o sin otras manifestaciones evidentes de OG.

Tabla 1. “Score” clínico de actividad de OG en la paciente

|          |                                    |   |
|----------|------------------------------------|---|
| Síntomas | Dolor orbitario                    | - |
|          | Dolor al movilizar el globo ocular | + |
|          | Hiperemia conjuntival              | + |
|          | Edema palpebral                    | + |
| Signos   | Eritema palpebral                  | + |
|          | Quemosis                           | + |
|          | Edema carúncula                    | - |
| Total    |                                    | 5 |

Referencias

1. McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Bodoridis K, Dickinson AJ, et al. 2007. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves’ Orbitopathy (EUGOGO) survey. Br J Ophthalmol; 91: 409-410.

2. Garrity J y Bahn R. 2006. Pathogenesis of Graves Ophthalmopathy: Implications for Prediction, Prevention, and Treatment. *Am J Ophthalmol* 142: 147-153.
3. Bartalena L, Pinchera A y Marocci C. 2000. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 21: 168-99.
4. Ebner R. 2002. Dysthyroid optic neuropathy (DON). *Semin Ophthalmol* 17: 18-21.
5. Wiersinga WM. 2007. Management of Graves' ophthalmopathy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3: 396-404.
6. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. 2008. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *European Journal of Endocrinology* 158: 273-285.
7. McKeag D, Lane C, Lazarus JH, Baldeschi L, Boboridis K, Dickinson AJ. 2007. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) Survey Rev.

## Artículo de Revisión

# Psicofármacos y función gonadal

Sergio Valdivieso<sup>1</sup>, Claudia Campusano<sup>2</sup>, Alvaro Jeria<sup>1</sup> y Pilar del Río<sup>1</sup>

## Psychotropic drugs and gonadal function

<sup>1</sup>Departamentos de Psiquiatría y  
<sup>2</sup>Endocrinología, Facultad de Medicina,  
Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a:  
Dra. Claudia Campusano  
Departamento de Endocrinología,  
Facultad de Medicina, Pontificia  
Universidad Católica de Chile, Lira 85,  
Piso 5, Santiago de Chile  
Teléfono: 3543095. Fax: 6385675  
E-mail: ccampusa@med.puc.cl

Recibido: 14 Enero de 2009  
Aceptado: 9 de Marzo de 2009

*Psychotropic medications have a series of neurobiological effects which may be related to adverse effects. The endocrinological side effects may affect prolactin and thyroid, parathyroid and antidiuretic hormones. They may also influence the appearance of metabolic syndrome, gonadal and sexual problems. These disturbances must be borne in mind to prevent or detect them on time, since they may affect the compliance with the treatment. This revision focuses on the relationship between psychotropic drugs, antidepressants, mood stabilizers and gonadal function. As a general recommendation, patients using these medications should be monitored for menstrual and fertility disturbances, weight change, hirsutism, galactorrhea and changes in libido and sexual life.*

**Key words:** Psychotropic drugs, sexual dysfunction, gonadal function.

Existe evidencia creciente de que los problemas de salud mental tienen una prevalencia cada vez mayor a nivel mundial. En el caso Chile, diversos estudios han encontrado cifras de hasta un 25% de depresión en mayores de 18 años<sup>1</sup>. Publicaciones recientes en Lancet<sup>2</sup> para la salud mental muestran que 14% de la carga global de enfermedad puede ser atribuida a los trastornos neuropsiquiátricos. Entre los tratamientos mas utilizados y que tienen la mayor evidencia se encuentran los psicofármacos, que resultan eficaces para los trastornos mentales comunes.

Los tratamientos psicofarmacológicos tienen una multiplicidad de efectos neurobiológicos, lo que incluye un riesgo potencial de efectos adversos. Los efectos secundarios de tipo endocrinológico y metabólico incluyen efectos en las hormonas tiroideas, paratiroides, hormona antidiurética, prolactina, síndrome metabólico y ovario poliquístico entre otros<sup>3</sup>. Ello obliga al clínico a tener presente este tipo de problemas de modo de prevenirlos y/o detectarlos oportunamente. Si bien existen múltiples interacciones entre diferentes ejes hormonales y patologías psiquiátricas y psicofármacos hemos centrado esta revisión en el análisis de la relación entre psicofármacos y función gonadal.

### Antipsicóticos

Los antipsicóticos se clasifican en tres grupos: convencionales o típicos, atípicos o de segunda y de tercera generación. Como se muestra en la Tabla 1, la principal diferencia entre los convencionales y los atípicos reside en

el mayor bloqueo de los receptores serotoninérgicos con respecto a los dopaminérgicos que ocurre con los primeros. Por otra parte, los antipsicóticos atípicos tienen una mayor velocidad de disociación de los receptores D2 y una selectividad en su acción, con menor efecto en el cuerpo estriado, lo que explica la menor frecuencia de efectos extrapiramidales.

**Tabla 1. Antipsicóticos y bloqueo de receptores**

| Antipsicótico             | % bloqueo D2 | % bloqueo 5HT2 |
|---------------------------|--------------|----------------|
| <b>Convencionales</b>     |              |                |
| Haloperidol               | 75-89        | ¿?             |
| Clorpromazina             | 78-80        | ¿?             |
| Tioridazina               | 74-81        | ¿?             |
| <b>Atípicos</b>           |              |                |
| Risperidona               | 60-75        | 60-90          |
| Quetiapina                | 20-44        | 21-80          |
| Olanzapina                | 55-80        | 90-98          |
| Lozapina                  | 38-68        | 85-94          |
| Ziprazidona               | 45-75        | 80-90          |
| <b>Tercera generación</b> |              |                |
| Aripirazol <sup>a</sup>   | 40-95        | ¿?             |

D2: receptores dopaminérgicos 2; 5HT2: receptores serotoninérgicos 2. El bloqueo del receptor se infiere a partir del % de ocupación. <sup>a</sup>Agonista y antagonista D2, agonista parcial 5HT1, antagonista parcial 5HT2. Adaptado de Clinical Handbook of Psychotropic Drugs. Kalyna Z Beschlibnyk-Butler and J Joel Jeffries eds 13<sup>th</sup> rev. ed. 2003. Hogrefe and Huber Publishers, USA.

## Artículo de Revisión

### Efecto sobre prolactina

Los antipsicóticos tienen un reconocido efecto en la secreción de prolactina. Además de la clásica regulación mediada por la inhibición tónica de la dopamina, la serotonina es un estimulador de la secreción de prolactina lo que se pone en evidencia, por ejemplo, al administrar fenfluramina, cuyo efecto es aumentar los niveles de serotonina en el espacio sináptico<sup>4,5</sup>. La TRH (hormona liberadora de TSH) y el péptido intestinal vasoactivo también inducen liberación de prolactina. Los antipsicóticos son antagonistas del receptor de dopamina D2 y por lo tanto, bloquean el efecto tónico inhibitorio fisiológico<sup>6</sup>.

Tanto los niños como los adultos desarrollan hiperprolactinemia, aun cuando el efecto parece ser mayor en niños postpuberales y adolescentes que en adultos<sup>7</sup>. En niños, existen evidencias de que la hiperprolactinemia se atenúa con el tiempo y la mayor parte de ellos progresan en la pubertad, aunque este efecto puede estar también influenciado por el aumento de peso asociado a los antipsicóticos<sup>8</sup>.

Por otra parte, los estrógenos estimulan la síntesis de prolactina y aumentan la respuesta a estimulantes de ella, por lo que se ha demostrado que las mujeres en edad reproductiva tienen mayores niveles de prolactina comparado con niñas prepuberales u hombres<sup>9</sup>.

La hiperprolactinemia en general, tiene una serie de efectos en el organismo que llevan a disminución de la libido y reducción de la fertilidad. Existe una sensibilidad individual a los efectos de la hiperprolactinemia, lo que puede explicarse por "down regulation" de los receptores y por la presencia de diferentes isoformas moleculares de prolactina con menor actividad in vivo. Los mecanismos involucrados son múltiples, siendo los más importantes la modificación de la pulsatilidad de GnRH con la consecuente alteración de función gonadal en hombre y mujeres en grados variables dependiendo de los niveles de prolactina y la edad en que ocurra el fenómeno (ej: retraso puberal, alteraciones menstruales e infertilidad o efectos mínimos o ausentes en las mujeres postmenopáusicas). Se ha planteado además en los varones, una posible acción directa en el sistema nervioso central, disminuyendo la capacidad erectiva. Además de la disfunción sexual y reproductiva, la presencia de galactorrea y congestión mamaria son un motivo de consulta y queja de las pacientes en tratamientos crónicos. Paralelamente, deberá evaluarse en hombres y mujeres la salud ósea ya que las hiperprolactinemias de larga data inducen pérdida de hueso por el hipogonadismo y eventualmente pudiera existir también un efecto directo sobre el hueso.

Los antipsicóticos tradicionales están siendo reemplazados progresivamente por los llamados antipsicóticos atípicos debido a que causan menos efectos agudos y crónicos de tipo neuromotor<sup>10,11</sup>. Existen diferencias entre los distintos antipsicóticos atípicos en la intensidad de la hiperprolactinemia por varios factores, entre ellos el grado de afinidad al receptor D2, la velocidad de disociación

del receptor, y la capacidad de actuar como agonista y antagonista<sup>12</sup>. Basados en datos de niños y adultos, la potencia de los antipsicóticos para inducir hiperprolactinemia es: Risperidona > Haloperidol > Olanzapina > Ziprasidona > Quetiapina > Clozapina > Aripiprazole<sup>13</sup>. Este hecho podría explicar, al menos en parte, las diferencias en el riesgo de osteoporosis con distintos antipsicóticos<sup>14</sup>.

Existe controversia respecto a la producción de adenomas hipofisarios, particularmente en aquellos pacientes que tomaban Risperidona. De 307 comunicaciones de tumor hipofisario, 64 (20,8%) ocurren en pacientes que toman antipsicóticos, estando 44 de ellos (68,8%) en tratamiento con Risperidona. Sin embargo, existen varios sesgos potenciales, entre ellos el hecho de que hubo un gran número de pacientes a quienes se le prescribió este fármaco dado que fue el primer antipsicótico de segunda generación que fue aprobado por la FDA y ha sido el fármaco más indicado durante muchos años<sup>15</sup>.

Las recomendaciones actuales para el manejo de la hiperprolactinemia por antipsicóticos se detallan a continuación y permiten una guía para el manejo clínico de este tipo de pacientes.

1. Evaluar alteraciones menstruales, especialmente oligo o amenorrea, descarga del pezón, función sexual, y en niños, el desarrollo puberal y velocidad de crecimiento. Si todo es normal, pudiera no ser necesario medir prolactina.
2. Si la prolactinemia es elevada, se debe descartar embarazo y el uso de ACO. Además deben medirse TSH y creatinina plasmática dado el conocido incremento de la prolactina en el hipotiroidismo y falla renal.
3. Si la prolactina es < 200 ng/mL se puede reducir la dosis del antipsicótico o cambiar a Aripiprazol, Quetiapina o Clozapina de acuerdo a la clínica.
4. Si la prolactina es > 200ng/mL o persiste elevada a pesar de los cambios en la medicación, se debe solicitar una resonancia magnética (RM) de la región selar para descartar un tumor hipofisario o compresión del tallo.
5. Si la RM es normal, y la hiperprolactinemia genera alteraciones menstruales o hipogonadismo, deberán tratarse estos hechos en forma específica, así como también la consecuencia de ellos como es la osteoporosis.
6. Sólo muy ocasionalmente, algunos pacientes pueden requerir el uso de agonistas dopaminérgicos como cabergolina o bromocriptina aunque los síntomas psicóticos podrían agravarse. En ese caso considerar el utilizar Aripiprazol ya que es un agonista dopaminérgico parcial.
7. Dado que la hiperprolactinemia tiende a normalizarse con el tiempo, parece razonable que aquellos pacientes que tienen síntomas leves sean reevaluados al cabo de seis a doce meses.

### Efecto sobre la sexualidad

La disfunción sexual es frecuente en los pacientes que tiene enfermedades psiquiátricas, pero es difícil distinguir si

## Artículo de Revisión

ello es consecuencia de la enfermedad o de los psicofármacos. Siendo la respuesta sexual el resultado de una combinación de factores tanto biológicos como psicológicos que regulan el deseo, la excitabilidad y el orgasmo, es probable que en los pacientes psiquiátricos exista una combinación de tales factores. Como ya se mencionó, el aumento de prolactina por el uso de antipsicóticos tiene efectos en la libido debido a disminución de la hormona liberadora de gonadotropina y de testosterona a nivel ovárico y testicular; no siempre la disfunción sexual se correlaciona con la disfunción hormonal. Como es esperable, los distintos tipos de antipsicóticos difieren en la intensidad de la disfunción sexual y pudiera ser que la olanzapina tuviera menos efectos sobre la libido que otros neurolépticos<sup>16,17</sup>.

Por último, debe mencionarse el problema del aumento de peso debido a los antipsicóticos, lo cual a su vez puede contribuir a trastornos en el eje gonadal y en disfunciones sexuales. El hipogonadismo masculino se vincula a un aumento del tejido adiposo. Cuando el sobrepeso es mayor del 160% del peso ideal las concentraciones de testosterona plasmática y globulina transportadoras de hormonas sexuales (SHBG) suelen ser bajas, mientras los niveles de estrógenos (procedentes de la conversión de los andrógenos en el tejido adiposo) aumentan. En los varones con obesidad mórbida puede disminuir la testosterona libre. En las mujeres, la obesidad se vincula con alteraciones menstruales, especialmente en las que tienen obesidad centrípeta, encontrándose aumento en la producción de andrógenos, disminución de SHBG e incremento de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos.

Un estudio reciente mostró que los antipsicóticos se asocian a aumento de leptina y testosterona libre en mujeres, con una alta correlación entre cambio en los niveles de estrógeno, neuropéptido Y (NPY) y aumento del índice de masa corporal<sup>18</sup>.

### Antidepresivos

#### *Función gonadal y reproductiva*

Afectan el eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal en varios niveles y por consecuencia afectan la función reproductiva en hombres y mujeres. Dopamina, serotonina, noradrenalina y GABA, todos modulados por los antidepresivos, participan en la regulación fisiológica normal del eje gonadal. Otro nivel en el cual puede existir influencia de psicofármacos es el metabolismo de esteroides y la inducción o inhibición de la SHBG. También, pueden modular los sistemas simpático y parasimpático, con el consiguiente efecto en la excitación, erección, eyaculación y orgasmo pudiendo entonces influir en la fertilidad a través de efectos periféricos como resultado de su acción en receptores colinérgicos y alfa adrenérgicos.

Hay pocos estudios de la relación entre el uso de antidepresivos y la infertilidad masculina humana. Se ha observado reducción de la viabilidad espermática con desmetilimipramina y trimipramina. No existe un

mecanismo claro que explique este efecto, y se piensa que los factores neuroendocrinológicos podrían jugar un rol. Los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS), aumentan la serotonina que a su vez incrementa los niveles de prolactina a través de la inhibición de la dopamina, aumentando la actividad de factores liberadores de prolactina. Además estimulan la secreción de prolactina a través de receptores serotoninérgicos. También, la acetilcolina es un potente inhibidor de la liberación de prolactina, por lo cual el efecto anticolinérgico de algunos antidepresivos puede aumentar la prolactina.

#### *Efecto sobre la sexualidad*

La disfunción sexual es común en la población general, pero es más frecuente en las personas que sufren depresión. Aun cuando muchos antidepresivos afectan la función sexual, es frecuente que exista una alteración previa al tratamiento como un síntoma del cuadro depresivo, que está presente hasta en un 75% de los pacientes y el tratamiento de la depresión puede mejorar el deseo sexual.

Los IRS inhiben el deseo sexual y afectan el orgasmo en más del 30% de los pacientes aunque en algunas series alcanza al 60%. La disfunción eréctil se considera el síntoma sexual colateral más frecuente por antidepresivos, con frecuencias que van desde 2% a 35%, pero debe considerarse que este síntoma existe en alrededor del 40% de los pacientes depresivos previo al inicio del tratamiento. El retardo en el orgasmo y eyaculación y la anorgasmia son los efectos colaterales más frecuentes de los IRS. Los pacientes con fluoxetina presentaron, en general, más disfunción orgásmica, y empeoraron en su funcionamiento sexual (deseo, excitación). Por otra parte, los IRS debido a estas propiedades son útiles para el tratamiento de la eyaculación precoz.

En este aspecto, existen ventajas para bupropion, moclobemida, nefazodone y reboxetina sobre otros antidepresivos. El bupropion ha reportado pocos efectos sexuales y debe considerarse como una alternativa cuando este problema es significativo.

### Estabilizadores del ánimo

Incluyen diversos anticonvulsivantes y el carbonato de litio; están indicados en enfermos bipolares y pacientes agresivos. Existe abundante investigación respecto de los efectos de estas drogas en la sexualidad y en disfunción gonadal en pacientes epilépticos.

El efecto de los fármacos antiepilépticos sobre las hormonas sexuales es un tema de actual preocupación e investigación. En una revisión de Bauer<sup>19</sup>, se propone que las alteraciones endocrinas asociadas a los fármacos anticonvulsivantes podrían deberse al efecto de los antiepilépticos sobre gónadas, al efecto sobre el metabolismo de las hormonas y de las proteínas ligantes de ellas y a aquellas complicaciones endocrinas secundarias al aumento de peso.

## Artículo de Revisión

A pesar del interés suscitado por este tema, aún no existe claridad de los mecanismos íntimos que explican la mayoría de los efectos de los fármacos anticonvulsivantes sobre la función gonadal. Dada la heterogeneidad de este grupo de fármacos describiremos algunos aspectos propios de los más usados.

### Carbamazepina

Es un fármaco que se ha empleado en psiquiatría en el tratamiento de las manías agudas y también en el tratamiento profiláctico del trastorno bipolar tipo I. Dentro de sus efectos adversos destaca la leucopenia benigna y habitualmente transitoria, posiblemente por la inhibición del factor de crecimiento de colonias en la médula ósea y alteraciones hidro-electrolíticas. Uno de los efectos más trascendentes en endocrinología es la alteración de la farmacocinética de otras drogas, dada su característica de inductor enzimático hepático (particularmente importante para el CYP3A4). Por este efecto, se ha descrito que disminuiría la concentración plasmática (y por ende su eficacia terapéutica) de drogas como los anticonceptivos orales. También afectan la eficacia de haloperidol, olanzapina, risperidona, teofilina, propranolol, warfarina, corticoides, ácido valproico, tiroxina, antidepresivos tricíclicos, bupropión, ciclosporina, benzodiazepinas, lamotrigina, etc. La carbamazepina estaría involucrada en la disminución de la concentración plasmática de la androstenediona, DHEA, índice de andrógenos libres, prolactina, progesterona, testosterona y testosterona libre, asociada con un aumento de la SHBG<sup>20,21</sup>.

Además del "screening" habitual para los pacientes tratados con carbamazepina, que incluye hemograma, pruebas hepáticas y concentración plasmática de carbamazepina (inicialmente semanal hasta la estabilización de ella), se podría sugerir una cuantificación de testosterona y SHBG o eventualmente testosterona biodisponible o libre calculada<sup>22</sup>, antes de iniciar el tratamiento, con el objetivo de evaluar la presencia de hipogonadismo previo a la instalación del fármaco, permitiendo así realizar un seguimiento de dichos efectos durante la terapia. Además, se debe prevenir a aquellas mujeres en edad fértil que sean usuarias de anticonceptivos orales de la disminución de la efectividad de los mismos durante el tratamiento con carbamazepina.

### Ácido Valproico

Es utilizado para tratar las crisis de ausencia, la epilepsia generalizada y la epilepsia parcial, así como también ha demostrado ser efectivo en el tratamiento del trastorno bipolar I, considerándose equivalente al litio en eficacia y seguridad, y disminuyendo la frecuencia y gravedad de los episodios maníacos. También se utiliza en el manejo de la manía aguda, y en patología del control de impulsos. Se le ha descrito un efecto antitiroideo, que se traduciría en leve aumento de la TSH, y que al ser administrado en conjunto con litio podría potenciar su efecto y asociarse a hipotiroidismo, que eventualmente requerirá tratamiento. Respecto a sus efectos en las hormonas sexuales, el ácido valproico disminuye

los niveles plasmáticos de FSH, LH, SHBG y testosterona libre, aumentando además los niveles de testosterona total<sup>22</sup>. Un efecto particular es la aparición de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) en pacientes en tratamiento con ácido valproico. Otros estabilizadores de ánimo como el litio y la lamotrigina no se han asociado a mayor frecuencia de SOP, por lo que podrían ser alternativas de tratamiento.

En un estudio de Joffe, se demostró que el 10% de los pacientes utilizando valproato desarrollan SOP, *versus* el 1,4% de aquellos pacientes tratados con otros fármacos, con un RR de 7,5; aún no es claro si este efecto es debido al fármaco, o al aumento de peso asociado al fármaco. Estos hallazgos ya habían sido descritos en epilépticas en tratamiento con valproato, en que ocurre una alta incidencia de oligomenorrea y aumento de peso por la hiperfagia asociada al fármaco<sup>24</sup>. Así también, en modelos animales se han evidenciado alteraciones en la presencia de quistes foliculares, en la esteroidogénesis, y otros efectos que aún no han sido demostrados en humanos.

Tomando en cuenta estos antecedentes, debiera evaluarse en cada control de paciente que recibe valproato, la aparición eventual de alteración menstrual, hirsutismo y acné. Se debe prevenir el aumento de peso a través de dieta y ejercicios, y si existe oligomenorrea o hirsutismo deberá tratarse con anticonceptivos combinados, progestinas y asociando eventualmente antiandrógenos. Debe realizarse además medición de niveles plasmáticos de ácido valproico, pruebas hepáticas y hemograma, al menos cada 6 meses en pacientes estables y asintomáticos, así como mediciones de la TSH a los 3 meses y al año de tratamiento.

### Otros anticonvulsivantes

La gabapentina, lamotrigina y topiramato, tienen aplicaciones terapéuticas en patologías psiquiátricas como estabilizadores del ánimo en trastornos bipolares, así como en el manejo del dolor crónico y el abuso de sustancias. Son fármacos que difieren en su estructura química, en su metabolismo, en las interacciones asociadas a ellos, y de los que no se conoce aún sus mecanismos de acción.

### Gabapentina

La gabapentina es un derivado del GABA. Su principal uso es en el tratamiento del dolor crónico neuropático. También es un sedante suave, por lo que es útil en la regulación de episodios explosivos en individuos con trastorno por descontrol de impulsos. No se han descrito alteraciones importantes respecto a la función gonadal ni a las concentraciones plasmáticas de hormonas sexuales asociadas al uso de gabapentina, por lo que sería una opción terapéutica frente a alteraciones causadas por otros fármacos.

### Lamotrigina

Está indicado en el tratamiento del trastorno bipolar y como estabilizador del ánimo. Al igual que con la

## Artículo de Revisión

Gabapentina, no se han descrito efectos importantes sobre la función gonadal, mostrando mantención de la función gonadal comparativamente con anticonvulsivantes inductores enzimáticos; constituye una atractiva alternativa terapéutica en aquellos pacientes que requieran fármacos (como estabilizadores del ánimo) y hayan desarrollado complicaciones en esta área con otras drogas.

### Topiramato

Dentro de sus efectos colaterales, destacan una pérdida de peso relativa (que lo diferencia del resto de los anticonvulsivantes), dificultades motoras y del habla, somnolencia, mareo, ataxia y otros. Además, aumentaría el riesgo de litiasis renal. Resalta además que no interfiere con la concentración plasmática de los anticonceptivos orales en pacientes mujeres, a diferencia de la carbamazepina. No se ha descrito interferencia de este fármaco con el eje gonadal.

### Litio

El litio es un fármaco utilizado ampliamente para el tratamiento de la patología bipolar. Su utilidad se relaciona al tratamiento agudo, crónico y profiláctico del trastorno bipolar I, así como su efecto complementario en el manejo de la depresión mayor, el control de impulsos y otras patologías. Dentro de sus múltiples efectos adversos destacan alteraciones tiroideas, caracterizadas por elevación de la TSH hasta en la mitad de los pacientes, pues bloquea la liberación de las hormonas tiroideas y puede provocar hipotiroidismo o bocio; deteriora la función del nódulo sinusal, causando bloqueos cardíacos en pacientes con elevado riesgo, siendo estos los efectos con mayor significancia clínica. Además, se asocia a diabetes insípida nefrogénica, aumento significativo del peso corporal (causa frecuente de abandono de tratamiento), temblor, fatiga y otros síntomas. Cabe destacar que los efectos adversos pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento, incluso años después de iniciada la ingesta de litio. También presenta interacciones con múltiples fármacos, pudiendo aumentar la concentración plasmática de litio al ser administrado junto a anticonvulsivantes, por lo que su combinación debe ser evaluada con precaución. No existe evidencia respecto al efecto del litio sobre la función gonadal; existe cierta evidencia contradictoria en animales que obligan a más investigación<sup>25</sup>. Además del control habitual de la litemia al inicio del tratamiento, periódicamente y luego de cualquier modificación de la dosis, se sugiere evaluar la función tiroidea basal, al primer o segundo mes de tratamiento, al sexto mes y al año de administrar litio.

En resumen, el efecto de los psicofármacos en general sobre diversas funciones del organismo aún no ha sido documentado adecuadamente. La insuficiente evidencia por la escasez de buenos estudios en humanos, afecta directamente la toma de decisiones clínicas sobre nuestros pacientes.

La funcionalidad del eje gonadal puede verse afectado por los efectos adversos de los fármacos antes descritos y esperamos que esta revisión contribuya a prever y tratar estas complicaciones.

Las recomendaciones generales pueden ser resumidas en la sugerencia de monitorización regular de alteraciones menstruales, de fertilidad, cambios de peso, hirsutismo y galactorrea en mujeres, así como alteraciones de la libido y de la vida sexual en hombres. Debe considerarse el contexto clínico de los pacientes, puesto que alteraciones de laboratorio aisladas no necesariamente traducen patología.

## Referencias

1. Florenzano R, Acuña J, Fullerton C, Castro C. 1998. Estudio comparativo de frecuencia y características de los trastornos emocionales en pacientes que consultan en el nivel primario de atención en Santiago de Chile. *Rev Méd Chile* 126: 397-405.
2. Prince M, Patel V, Saxena S, Maj M, Maselko J, Phillips M, Arman A. 2007. No health without mental health. *The Lancet* 370: 859-877.
3. Correl CU, Carlson H. 2006. Endocrine and metabolic adverse effects of Psychotropic medications in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45: 771-791.
4. Lewis DA, Sherman BM. 1985. Serotonergic regulation of prolactin and growth hormone secretion in man. *Acta Endocrinol (Copenh)* 110: 152-157.
5. Quattrone A, Tedeschi A, Aguglia U, et al. 1983. Prolactin secretion in man: a useful tool to evaluate the activity of drugs on central 5-hydroxytryptaminergic neurones: studies with fenfluramine. *Br J Clin Pharmacol* 16: 471-475.
6. Haddad PM, Wieck A. 2004. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. Mechanisms, clinical features and management. *Drugs* 64: 2291-2314.
7. Wudarsky M, Nicolson R, Hamburger SD, Speechler L, Gochman P, Bedwell J, et al. 1999. Elevated prolactin in pediatric patients on typical and atypical antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 9: 239-245.
8. Dunbar F, Kusumakar V, Daneman D, Schulz M. 2004. Growth and sexual maturation during long-term treatment with risperidone. *Am J Psychiatry* 161: 918-920.
9. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. 2003. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology* 28:55-68.
10. Correl CU, Leucht S, Kane JM. 2004. Lower risk for tardive dyskinesia associated with second-generation antipsychotics: a systematic review of 1-year studies. *Am J Psychiatry* 161: 414-425.
11. Kaneda Y, Kawamura I, Fujii A, Ohmori T. 2004. Impact of a switch from typical to atypical antipsychotics drugs on quality of life and gonadal hormones in male patients with schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett* 25: 135-140.
12. Smith TP, Suliman AM, Fahie-Wilson MN, McKenna TJ. 2002. Gross variability in the detection of prolactin in sera containing

## Artículo de Revisión

- big prolactine (macroprolactin) by comercial inmuno assays J Clin Endocrinol Metab 87: 5410-5415.
13. Correl CU, Carlson HE. 2006. Endocrine and metabolic adverse effects of Psychotropic medications in children and adolescents. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 45: 771-791.
  14. Meany AM, O'Keane V. 2007. Bone mineral density changes over a year in young females with schizophrenia: relationship to medication and endocrine variables Schizophr Res 93: 136-143.
  15. Szarfman A, Tonning JM, Levine JG, Doraiswamy PM. 2005. Risperidone and pituitary tumors: a pharmacovigilance study Bipolar Disorders 7: 116-117.
  16. Bitter I, Hasson BR, Dossenbach MR. 2005. Antipsychotic treatment and sexual functioning in first time neuroleptic-treated schizophrenic patients. Int Clin Psychopharmacol 20: 19-21.
  17. Jayaram MB, Hosalli P. 2005. Risperidone *versus* olanzapine for schizophrenia. Cochrane Data-base Syst Rev 2: CD005237
  18. Fitzgerald PB, Scaffidi A, Morris MJ, de Castella AR, Kulkarni J. 2003. The relationship of changes in leptin, neuropeptide Y and reproductive hormones to antipsychotic induced weight gain. Hum Psychopharmacol; 18: 551-557.
  19. Bauer J, Isojärvi JIT, Herzog AG, et al. 2002. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: recommendations for evaluation and management. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73: 121-125.
  20. Isojarvi JIT. 1990. Serum steroid hormones and pituitary function in female epileptic patients during carbamazepine therapy. Epilepsia 31: 438-445.
  21. Isojarvi JIT, Pakarinen AJ, Ylipalosaari PJ, et al. 1990. Serum hormones in male epileptic patients receiving anticonvulsant medication. Arch Neurol 47: 670-676.
  22. Campusano CM, Brusco FG, Campino JC, et al. 2006. Comparación de distintos métodos para evaluar la función androgénica en el adulto mayor. Rev Méd Chile 134: 1123-1128.
  23. Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, et al. 1998. Effects of valproate, Phenobarbital and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. Clin Neuropharmacol 21: 52-56.
  24. Joffe H. 2006. Valproate is associated with new onset oligoamenorrhea with hyperandrogenism in women with bipolar disorder. Biol Psychiatry 59: 1078-1086.
  25. Baptista T, Teneud L, Contreras Q, et al. 2000. Endocrine effects of lithium carbonate in healthy premenopausal women: relationship with body weight regulation. Prog Neuropsychopharmacol

## Artículo por Invitación

# Neoplasia endocrina múltiple tipo 1

René Baudrand B.<sup>1</sup>

## Multiple endocrine neoplasia type 1

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

Correspondencia a:  
Dr. René Baudrand Biggs  
Departamento de Endocrinología  
Lira 85, 5° piso  
Santiago, Chile  
Teléfono: (56-2) 354-3095  
Fax: (56-2) 638-5675  
Email:baudrandrene@gmail.com

Recibido: 14 Enero de 2009  
Aceptado: 19 Enero de 2009

*Multiple endocrine neoplasia type 1 (NEM1) is an uncommon autosomal dominant disease caused by an alteration of menin, a tumor suppression protein and is characterized by the presence of primary tumors in at least two different endocrine tissues. It is described as the "three P disease" since it involves mainly the pituitary, parathyroid and pancreas. However more than 20 different tumor locations have been described. Most tumors are benign and primary hyperparathyroidism is the first manifestation of the disease in 90% of cases enteropancreatic tumors appear in approximately 60% of patients and pituitary adenomas, usually prolactinomas, in 30%. Skin lesions, non functional adrenal adenomas and neuroendocrine tumors such as carcinoid are also part of the disease. We describe the pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and treatment of NEM1.*

**Key words:** Men 1, primary hyperparathyroidism, enteropancreatic endocrine tumors.

### Introducción

La neoplasia endocrina múltiple (NEM) es un trastorno genético autosómico dominante de baja prevalencia que se caracteriza por la presencia de tumores primarios en al menos dos tejidos endocrinos diferentes, describiéndose dos tipos denominados NEM1 y NEM2<sup>1</sup>. Ambos síndromes se presentan en forma esporádica y familiar, con diferencias en su presentación clínica, órganos comprometidos, tipo de mutación y manejo, características que se resumen en la Tabla 1.

Es importante reconocer tempranamente estos síndromes, porque la presencia de mutaciones genéticas confieren un alto riesgo de aparición de variados tumores primarios a edades tempranas<sup>2</sup>. En los últimos años, nuevas técnicas de biología molecular han permitido la identificación de los genes responsables de las NEM tipo 1 y 2, lo que desde el punto de vista clínico, ha significado un avance en el diagnóstico precoz y seguimiento y en el tratamiento oportuno de estas patologías ayudando a reducir la morbilidad y la mortalidad asociada<sup>3</sup>.

El objetivo de esta revisión es describir y analizar la patogenia, presentación clínica, diagnóstico, tamizaje y tratamiento de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1).

### Epidemiología

La NEM tipo 1, antiguamente denominada síndrome de Wermer, tiene una prevalencia baja estimada en

2-20/100.000 habitantes<sup>1</sup>. Clásicamente se le describe como la enfermedad de las tres "P" porque compromete principalmente la hipófisis (pituitaria), paratiroides y páncreas, aunque actualmente se describen más de veinte combinaciones y localizaciones distintas de tumores.

### Patogenia

Dada la predisposición genética autosómica dominante para desarrollar tumores endocrinos, cada paciente afectado tiene 50% de probabilidades de transmitir el gen defectuoso a su descendencia, independientemente de su sexo.

El gen responsable de la NEM1 se localizó mediante mapeo genético en el cromosoma 11 (11q13), identificándose pérdida de la heterocigocidad en los tumores asociados y a través de análisis de segregación en las familias con NEM1<sup>3</sup>. El gen del NEM1 codifica una proteína de 10 exones y 610 aminoácidos llamada Menina (Menin en literatura sajona). Es una proteína nuclear supresora de tumores, cuya función es la regulación del crecimiento y diferenciación celular, participando en la transcripción de genes, control de la proliferación celular y apoptosis vía IGFBP-2, TGF beta y Factor nuclear kappa beta<sup>4</sup>.

Interesantemente, para que se produzca el desarrollo tumoral en NEM1 es necesario que ocurran dos mutaciones en el mismo gen. La primera se hereda a través de la línea germinal y, por lo tanto, estará presente en todas las células del organismo; esta mutación recesiva no se expresará hasta que una segunda mutación ocurra a nivel somático en el otro alelo. Este modelo, que involucra dos o más mutaciones

## Artículo por Invitación

Tabla 1. Características moleculares y clínicas del NEM tipo 1 y NEM tipo 2

|                              | NEM 1                | NEM 2                |
|------------------------------|----------------------|----------------------|
| Herencia                     | Autosómica dominante | Autosómica dominante |
| Gen                          | NEM 1                | RET                  |
| Función del gen              | Supresor de tumores  | Proto-oncogen        |
| Tipo de mutación             | Inactivante          | Activante            |
| Función proteica             | Ciclo celular        | Tirosin-quinasa      |
| Compromiso hipofisiario      | Si                   | No                   |
| Compromiso paratiroideo      | Si                   | Si                   |
| Cáncer medular tiroides      | No                   | Si                   |
| Compromiso enteropancreático | Si                   | No                   |
| Feocromocitoma               | < 1 %                | Si                   |
| Estudio genético             | Opcional             | Si                   |
| Cirugía profiláctica         | No                   | Si                   |
| "Screening"                  | Si                   | Si                   |

en el desarrollo de tumores, se conoce como la hipótesis de Knudson o "two hits"<sup>5</sup>. La aparente paradoja de que las NEM1 se deban a mutaciones recesivas, pero se transmitan en forma dominante, se explica porque hay una posibilidad de casi 100% que en el alelo normal ("wild-type") ocurra una segunda mutación somática (a diferencia de la primera la cual es de línea germinal), la que generalmente implica la pérdida de una gran cantidad del cromosoma, incluyendo el gen *Menina* y otros genes vecinos, inactivando la capacidad de supresión de tumores de la célula del tejido afectado y desarrollándose la respectiva neoplasia por proliferación clonal no controlada<sup>3</sup>.

Existen más de mil trescientas mutaciones descritas a la fecha, siendo la mayor parte de ellas inactivantes<sup>6</sup>. La mayoría de estas mutaciones producen formas truncas de *Menina*, alterando las interacciones con otras proteínas y, por tanto, afectando la regulación del ciclo celular y la proliferación<sup>7,8</sup>. Las mutaciones se encuentran dispersas en todo la secuencia genómica del gen NEM1, pero predominan cuatro, que consisten en supresión del codón 84, inserción en el codón 516 y supresión de los codones 210-211, con una prevalencia en las familias estudiadas de 4,5%, 2,7%, 2,6%, y el 2,5%, respectivamente<sup>6</sup>. A diferencia del NEM2, las mutaciones de este gen se distribuyen a lo largo de toda la región codificante (exones 2 al 10) y de los sitios de "splicing" (uniones exones-intrones), no existiendo correlación entre las mutaciones de NEM1 y las manifestaciones clínicas (relación genotipo-fenotipo), pudiendo observarse diferentes tumores para una misma mutación<sup>3,6</sup>.

Es destacable que en el 10% de los casos de NEM1 las mutaciones son de novo, por lo que no existirá el antecedente familiar de tumores endocrinos y ellas podrán ser transmitidas de manera dominante a las futuras generaciones.

El estudio molecular de NEM1 ayuda a confirmar

el diagnóstico ya que explica tanto los casos de NEM1 hereditarios como esporádicos. Idealmente, de realizar el análisis mutacional debería ser en la primera década de la vida, ya que se ha descrito el desarrollo de tumores hasta en niños de 8 años<sup>3</sup>. En edades mayores el gen NEM1 mutado tiene una penetrancia elevada, siendo de 50% a los 20 años y > 95% a los 40 años<sup>9</sup>. Las ventajas del análisis del ADN en NEM1 son varias: requiere sólo de una simple muestra de sangre y sus resultados son objetivos e independientes de la edad del sujeto. Sus desventajas son el costo económico y la dificultad técnica, dada la gran diversidad de mutaciones encontradas, distribuidas a lo largo de todo el gen.

Se ha descrito pérdida de la heterocigocidad en el locus del gen *Menina* en algunos tumores endocrinos esporádicos no asociados a NEM1, principalmente adenomas paratiroides, gastrinomas, insulinomas, VIPomas y carcinoides bronquiales esporádicos<sup>8</sup>, sin encontrar relación con el fenotipo tumoral y la agresividad biológica<sup>10</sup>. En el hiperparatiroidismo primario familiar aislado (HPFA) la anatomía patológica demuestra que la enfermedad es multiglandular, al igual que en las NEM1, y el estudio molecular de las paratiroides evidencia pérdida de la heterocigocidad tanto exónica como intrónica, como fue descrito por nuestro grupo, por lo que se ha planteado que el HPFA sería una variante de NEM1<sup>11</sup>. Algunos de estos casos de HPFA pueden posteriormente desarrollar tumores hipofisiarios o pancreáticos y deben considerarse casos genuinos de NEM1.

### Presentación clínica

Este síndrome tiene una penetrancia de casi 100% a los 50 años, pudiendo presentarse desde los 8 años hasta la octava década de la vida<sup>3</sup>. La gran mayoría de los tumores son de carácter benigno, siendo el Hiperparatiroidismo Primario

## Artículo por Invitación

(HPP) la primera manifestación clínica y la más frecuente (90% de los casos). Los tumores enteropancreáticos están presentes en aproximadamente el 60% de los pacientes y por lo general son pequeños y no funcionantes, siendo los más activos hormonalmente el gastrinoma y el insulinoma. Los adenomas de hipófisis afectan aproximadamente al 30% de los pacientes y usualmente son prolactinomas<sup>12</sup>.

A diferencia de los casos esporádicos los tumores neuroendocrinos tipo carcinoide provienen principalmente del timo, bronquios, estómago, páncreas y duodeno y están presente en alrededor del 14% de los pacientes con NEM1. También se describen adenomas suprarrenales corticales no funcionantes hasta en un 30 a 40% de los casos, diagnosticados por imagen radiológica, y en menor proporción adenomas tiroideos<sup>8,13,14</sup>.

Las lesiones cutáneas del NEM1 son frecuentes pero poco específicas, destacando el angiofibroma facial (85%), los collagenomas (70%) y lipomas (30%)<sup>1</sup>. Otras manifestaciones no endocrinas descritas son el leiomioma (10%), meningioma (5%) y ependimoma (1%)<sup>8</sup>.

Pese al predominio de los tumores benignos, se describe que hasta un 30% de los pacientes con NEM1 muere por tumores malignos, principalmente pancreáticos y carcinoide tímico<sup>1</sup>.

### 1) Hiperparatiroidismo en NEM1

Es la primera manifestación de NEM1 en un 90% de los casos, con una penetrancia de 95% a los 45 años, y también descrita antes de los 10 años<sup>15</sup>. Pese a ser la manifestación más frecuente del NEM1 sólo representan el 2 a 4% del total de los HPP.

Clínicamente se presentan a edad más temprana que los HPP esporádicos (25 *versus* 60 años), con prevalencia similar para ambos sexos. En los estudios de imágenes y en la anatomía patológica se ha demostrado que el HPP del NEM 1 esta asociado a hiperplasia, la cual es múltiple y asimétrica, generalmente afectando a todas las glándulas paratiroides. Dada esta condición y también la mayor prevalencia de glándulas ectópicas y supernumerarias, el HPP del NEM 1 tiene mayor riesgo de recurrencia que el HPP esporádico<sup>8,16</sup>.

El tratamiento de elección es el quirúrgico siendo controversial cual es la técnica más adecuada. En nuestro centro la cirugía de elección es la paratiroidectomía total con autotransplante en antebrazo no dominante y timectomía, ya que ha demostrado menor recurrencia (hasta 16%), baja de la morbilidad en centros especializados y sirve para prevenir el desarrollo de carcinoide tímico maligno. En otros centros se prefiere la paratiroidectomía subtotal por sus menores complicaciones quirúrgicas, pese a tener una recurrencia de casi 50% a los 10 años ya sea en el remanente, tejido ectópico o supernumerario<sup>17</sup>. La incidencia de hipoparatiroidismo post quirúrgico ocurre en 10 a 25% de los pacientes<sup>16</sup>.

Como alternativa para pacientes con HPP pero no operables, recientemente existe un tratamiento médico

promisorio usando agonistas del sensor de calcio. En una reciente comunicación este agonista (cinacalcet) mejoró la hipercalcemia en el HPP esporádico y se cree que podría inhibir el crecimiento tumoral; aún no hay experiencia en HPP asociado a NEM1<sup>18</sup>.

### 2) Tumores gastro-entero-pancreáticos

Según las distintas series se describe una prevalencia de tumores gastro-entero-pancreáticos (GEP) entre 40 a 70%. Generalmente su diagnóstico clínico ocurre en la quinta década de la vida, pese a que el diagnóstico bioquímico se puede realizar a los 30 años en portadores asintomáticos de NEM1<sup>8</sup>. Los tumores endocrinos funcionantes más comunes en NEM1 son el gastrinoma (54%) y el insulinoma benigno (15%). También se han descrito glucagonomas, péptido intestinal vasoactivo (VIP)-omas y somatostatonomas. Sin embargo, dado que la gran mayoría son tumores endocrinos no funcionantes su diagnóstico es difícil<sup>1</sup>.

Los tumores suelen ser generalmente múltiples, de difícil localización y en promedio se presentan varios años antes que los tumores esporádicos de igual histología. El gastrinoma e insulinoma asociado a NEM1 tienen un inicio de síntomas aproximadamente 10 años antes que los esporádicos, y el síndrome de Zollinger-Ellison generalmente ocurre antes de los 40 años de edad. Los adenomas pancreáticos suelen ser múltiples (hasta 100 en algunos casos) y dispersos a lo largo de todo el páncreas<sup>1</sup>.

Los tumores neuroendocrinos no funcionantes representan un tercio de los tumores endocrinos del páncreas. Debido a su incapacidad para producir hormonas suelen ser asintomáticos inicialmente y su descubrimiento es un hallazgo incidental. Las manifestaciones clínicas se presentan por crecimiento local o a distancia. Alrededor de dos tercios de estos tumores se encuentran en la cabeza de páncreas, por lo que la ictericia puede ser un síntoma tardío. Los procedimientos de diagnóstico más utilizados son la tomografía computarizada y la resonancia magnética y su diagnóstico definitivo generalmente requiere del análisis histopatológico con inmunohistoquímica<sup>19</sup>.

La cirugía de páncreas en pacientes asintomáticos con tumores no funcionantes o insulinomas puede decidirse cuando el tamaño de la lesión supera los 1 ó 2 cm, aunque el momento adecuado para la opción quirúrgica es controvertido. Un reciente estudio retrospectivo sugiere no realizar cirugía en tumores menores a 2 cm dada la similar sobrevida con respecto a aquellos pacientes con NEM1 sin tumores abdominales<sup>20</sup>. En general, los pacientes con metástasis sistémicas, dado el pronóstico, son excluidos de la cirugía<sup>21</sup>. El octeotride, un análogo de somatostatina de acción prolongada, se considera el fármaco de elección para el control de la hipersecreción hormonal producida por glucagonomas y VIP-omas<sup>1</sup>.

#### 1.1) Gastrinomas

Un 40 a 60% de los pacientes con NEM1 presentan gastrinoma, siendo la segunda neoplasia más prevalente de

## Artículo por Invitación

este síndrome. Del total de los gastrinomas, un 25% se da en el contexto de NEM1, describiéndose en la literatura que un 33% de los gastrinomas esporádicos tiene mutaciones en el gen NEM1.

Sus características clínicas más relevantes son el pequeño tamaño tumoral (la gran mayoría < 1 cm), generalmente multifocales, con un gran porcentaje de lesiones malignas. La localización es principalmente duodenal (70-80%), con alta tasa de metástasis, que en algunas series llega hasta el 50%<sup>22</sup>.

El diagnóstico se realiza con la medición plasmática en ayunas de gastrina después de descartar hipoclorhidria, utilizándose en algunos centros la estimulación con secretina, que confiere una sensibilidad de 94% y especificidad de 100%. El diagnóstico por imágenes puede ser mediante TAC o RM pese a que su utilidad está limitada en tumores pequeños, lo que es frecuente en este tipo de pacientes.

Otras técnicas diagnósticas son el Octreoscan con Indio<sup>111</sup>, con sensibilidad global de 60% y de 96% en tumores > 2 cm y presencia de metástasis. La endosonografía puede ser de utilidad ya que tiene mayor sensibilidad, pero es un examen invasivo al igual que el test de estimulación arterial selectiva o la transiluminación intraoperatoria<sup>16</sup>. Una técnica de imágenes promisoría para el estudio de tumores enteropancreáticos es el PET asociado a tomografía (PET-CT) el cual puede utilizar análogos de somatostatina (Galio-DOTATOC), 18F-DOPA, y 5-OH-triptofano, según el tipo histológico y la biología tumoral, siendo muy superiores en sensibilidad diagnóstica al Octreoscan<sup>23,24</sup>. Un análisis comparativo demostró que el PET con 68-Galio DOTATOC es superior al Octreoscan en la detección de tumores neuroendocrinos en el pulmón y estructura ósea y semejante en el hígado y el cerebro por lo que su uso es muy útil para el manejo de estos pacientes<sup>25</sup>. El tratamiento de los Gastrinomas consiste en la administración de fármacos que controlen la hipersecreción de ácido gástrico y/o la intervención quirúrgica. El tipo de abordaje quirúrgico que se debe realizar es controvertido ya que un resultado exitoso es poco frecuente<sup>1</sup>. Dado que los gastrinomas del NEM1 son múltiples y localizados habitualmente en el duodeno, la tasa de curación del síndrome de Zollinger-Ellison en MEN1 es baja si es que la cirugía se limita a la enucleación del tumor o a la resección de todo el espesor de pared duodenal; la pancreatoduodenectomía es el tratamiento con mayores probabilidades de lograr la curación<sup>22,26</sup>.

### 3) Tumores hipofisarios

El compromiso hipofisario anterior está presente en 20 a 40% de los pacientes con diagnóstico de NEM1, pese a que sólo el 1 a 2,4% del total de los tumores hipofisarios corresponde a NEM1<sup>12</sup>.

Los tumores de hipófisis de este síndrome tienen la característica de ser invasivos (15-30%) y con mayor frecuencia de ser secretores plurihormonales, a diferencia de los casos esporádicos. La edad de presentación suele

ser similar a de los casos esporádicos, con un promedio de 40 años al momento del diagnóstico. Desde el punto de vista histológico, se describe hiperplasia nodular, con mayor prevalencia de macroadenomas que en los tumores no asociados a NEM1 (85% vs 42%)<sup>27,28</sup>.

Desde el punto de vista de la frecuencia destaca el Prolactinoma con 50% de prevalencia y le sigue la hipersecreción de GH con 20%. Más infrecuentes son los tumores no funcionantes y la enfermedad de Cushing mediada por ACTH<sup>1,8</sup>.

La clínica no difiere mayormente de los casos esporádicos y dependerá del tamaño tumoral y la secreción hormonal. Debe sospecharse un tumor hipofisario asociado a NEM1 si presenta mayor tamaño o agresividad, en pacientes jóvenes con antecedentes de hiperparatiroidismo o en el subgrupo de pacientes con peor respuesta al tratamiento o con alta recurrencia<sup>28</sup>. La RM sellar es el examen radiológico de elección para el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

En general el tratamiento médico, quirúrgico o de radioterapia de tumores de hipófisis en NEM1 es el mismo que el de los tumores esporádicos. Los agonistas dopaminérgicos son los preferidos para el tratamiento del prolactinoma y la cirugía y, ocasionalmente, los análogos de la somatostatina para el tratamiento de la acromegalia, pero con peores tasas de curación que en los casos esporádicos<sup>28</sup>. Por el contrario, en los adenomas no secretores la cirugía es el tratamiento de elección ya que el tratamiento médico puede reducir el adenoma sólo en un 5 a 10% de los casos<sup>1</sup>.

### Diagnóstico según consenso

El año 2001, en una declaración de consenso de un grupo internacional, en su mayoría conformado por endocrinólogos clínicos, se consideró que para el diagnóstico de NEM1 se debe tener al menos 2 de los 3 tumores principales. También se especificó que NEM1 no tiene variantes específicas del síndrome a diferencia del NEM2, y se elaboraron pautas para la vigilancia y el tratamiento de las diferentes presentaciones clínicas. El consenso recomienda la paratiroidectomía subtotal o total, la criopreservación paratiroidea y la timectomía. Propone el uso de inhibidores de la bomba de protones o los análogos de la somatostatina para la hipersecreción de hormonas entero-pancreáticas, excepto la insulina. Con respecto al estudio de mutación germinal considera que aunque da información útil, rara vez modifica el manejo o el momento de una intervención<sup>29</sup>.

### Tamizaje

El objetivo del tamizaje o "screening" es prevenir la morbimortalidad asociada a NEM1, dado la aparición de nuevos tumores después del diagnóstico inicial. La decisión de realizar estudios posteriores debe considerar en cada paciente el riesgo de presentar NEM1 según el tipo de tumor debutante, ya que a modo de ejemplo sólo el 2%

## Artículo por Invitación

de los HPP se presentan en el contexto de NEM1, pero el riesgo aumenta para pacientes jóvenes con hiperplasia paratiroidea; en el caso de los gastrinomas el 25% de ellos corresponden a NEM1, por lo que se sugiere tamizaje en todos los casos.

Existen distintos métodos de tamizaje desde simples estudios bioquímicos como calcemia, a otros más complejos como test genético o imágenes. El llevar a cabo estas pruebas u otras y su frecuencia dependerá de los eventuales cambios terapéuticos a introducir según los resultados, y los costos económicos y los efectos adversos<sup>29</sup>.

### 1) *¿Se debe realizar test genético?*

Su utilidad se debe analizar caso a caso según el índice de sospecha, la disponibilidad de disponer el test en el centro en que se realizó el diagnóstico, y los costos y opinión del paciente. Algunos centros proponen hacerlo en pacientes con alta sospecha clínica para poder realizar tamizaje bioquímico y de imágenes de otros tumores. Otros autores proponen efectuar el test en hijos de padres afectados para decidir el tamizaje precoz y para confirmación de caso índice sin antecedentes familiares; esto permite que aquellos familiares con estudio genético negativo, y cuyo caso índice presenta una mutación identificada, puedan ser excluidos de tamizajes posteriores, lo cual implica un importante ahorro de recursos y tiempo, dado el gran número de órganos a evaluar en este síndrome; además otorga tranquilidad a la familia afectada. La importancia del estudio molecular se evidencia en los pacientes pre sintomáticos con una mutación conocida NEM1, y que gracias al "screening" bioquímico se logra diagnosticar el tumor décadas antes de que el exceso hormonal sea clínicamente evidente, disminuyendo el riesgo de metástasis y dando la posibilidad de programar resecciones profilácticas de los órganos afectados, todo lo cual mejora la morbilidad<sup>16</sup>.

En contra de su masificación, a diferencia del estudio de RET en NEM2, está su baja correlación genotipo-fenotipo, la poca posibilidad de cambios en la conducta terapéutica, la mala correlación del tipo de mutación con la agresividad tumoral, la poca utilidad clínica en la etapificación y pronóstico y la regular sensibilidad del test para detectar la mutación (70 a 90%), probablemente por corresponder a mutaciones no conocidas, delección del exón completo o mutación de intrones o regiones regulatorias<sup>30</sup>. Además, el costo económico involucrado y una mayor cantidad de falsos negativos en casos esporádicos por presencia de mosaicismo somático<sup>31</sup> son argumentos en contra de un uso indiscriminado. Algunos autores sugieren que sería poco ético omitir el "screening" de NEM1 en familiares del caso índice con test molecular negativo dada la sensibilidad del test<sup>14,32,33</sup>.

### 2) *"Screening". ¿A quienes?*

Pese a que la decisión dependerá del debut del cuadro clínico y de la historia familiar y que ella está basada en recomendaciones de expertos, en general hay consenso

en realizar "screening" de NEM1 en cuadros de HPP por hiperplasia o HPP recurrente (no en casos de HPP clásico por la baja prevalencia de NEM1), en Gastrinoma (25% asociado a NEM1), en presentación atípica de tumores presentes en NEM1, y en sujetos con antecedente familiar de NEM1 diagnosticado según los criterios del consenso para la búsqueda de otros tumores asociados<sup>29</sup>.

En los familiares de primer grado de casos con NEM1, el "screening" debiera realizarse a temprana edad (desde los 8 a 10 años de edad) y periódicamente, al menos hasta los 45 años (dado que la penetrancia a esa edad es 95%). Si el "screening" resulta negativo hasta los 45 años, se puede aumentar el intervalo entre los controles, pero no suspenderlos dada la gran variabilidad de la presentación clínica<sup>15,16</sup>.

### 3) *"Screening". ¿Cómo?*

La forma e intervalo del tamizaje también es opinión de expertos. La mayoría coincide en que un paciente con diagnóstico de NEM1 debiera tener anualmente una rigurosa anamnesis y examen físico, y estudios bioquímicos básicos como calcemia, fosfemia y PTH para estudio de HPP, gastrina plasmática, glicemia e insulinemia de ayunas (y en algunos centros Cromogranina A) para tumores enteropancreáticos, y prolactina e IGF-1 para el estudio hipofisiario.

Al diagnóstico, y cada 3 a 5 años, el estudio bioquímico se debe complementar con imágenes, idealmente RM selar y al menos TAC de abdomen para evaluar la eventual presencia de tumores no funcionantes. Aún no está claro el rol del Octreoscan o del PET-CT y otros marcadores tumorales (glucagón, proinsulina, cortisol, 5-OH-indolacético, etc) en el estudio de pacientes pre sintomáticos<sup>29</sup>.

En aquellos familiares portadores de un alelo mutado del gen MEN 1, deben iniciar "screening" bioquímico anual. El consenso indica que, a partir de 5 años, los niños deben tener pruebas anuales para la detección de un tumor hipofisiario (prolactina e IGF-1) e insulinoma (insulina y glucosa en ayunas). La detección de HPP debe iniciarse a la edad de 8 años con calcemia y hormona paratiroidea. Desde los 20 años, se agregan exámenes para los tumores endocrinos gastrointestinales (gastrina, ¿cromogranina A?). Los estudios de imágenes deben llevarse a cabo cada 3 a 5 años, incluso con marcadores bioquímicos normales<sup>16,29</sup>.

## Interrogantes pendientes

Dada la baja prevalencia de esta enfermedad persisten numerosas preguntas por responder tanto respecto de la patogenia, el tratamiento y el seguimiento de estos pacientes. Aún falta realizar estudios prospectivos de buena calidad para corregir decisiones basadas en recomendación de expertos y no en evidencia científica. En ese sentido y a modo de ejemplo, faltan datos para decidir el "screening" más adecuado en estos pacientes y para poder determinar

## Artículo por Invitación

el tamaño tumoral límite que defina la opción de observar *versus* la de operar en el caso de tumores abdominales no funcionantes.

Existe actualmente una activa investigación para identificar estudios radiológicos específicos y sensibles que reemplacen a las técnicas diagnósticas invasivas y que combinando la funcionalidad con imágenes de buena resolución como el PET-CT, pudieran modificar el manejo de estos pacientes.

Desde el punto de vista de la biología molecular aún falta conocer mejor las funciones de la proteína Menina en el ciclo celular, para luego intentar desarrollar un tratamiento específico y avanzar en la correlación del genotipo con el cuadro clínico probable, y de este modo mejorar la detección precoz de otros tumores e intentar predecir la secuencia y los órganos comprometidos según el análisis genético.

## Referencias

1. Falchetti A, Marini F, Luzi E, Tonelli F, Brandt ML. 2008. Multiple endocrine neoplasms. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22 (1): 149-163.
2. Bordi C. 2004. Multiple endocrine neoplasia (MEN)-associated tumours. *Dig Liver Dis* 36 Suppl 1: S31-34.
3. Wohllk N, Becker P, Veliz J, Pineda G. 2000. Multiple endocrine neoplasia: a clinical model for applying molecular genetic techniques. *Rev Méd Chile* 128 (7): 791-800.
4. Marx SJ, Agarwal SK, Heppner C, Kim YS, Kester MB, Goldsmith PK, et al. 1999. The gene for multiple endocrine neoplasia type 1: recent findings. *Bone* 25 (1): 119-122.
5. Knudson AG, Jr., Strong LC, Anderson DE. 1973. Heredity and cancer in man. *Prog Med Genet* 9: 113-158.
6. Lemos MC, Thakker RV. 2008. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 29 (1): 22-32.
7. Balogh K, Racz K, Patocs A, Hunyady L. 2006. Menin and its interacting proteins: elucidation of menin function. *Trends Endocrinol Metab* 17 (9): 357-364.
8. Piecha G, Chudek J, Wiecek A. 2008. Multiple Endocrine Neoplasia type 1. *Eur J Intern Med* 19 (2): 99-103.
9. Pannett AA, Thakker RV. 1999. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr Relat Cancer* 6 (4): 449-473.
10. Goebel SU, Heppner C, Burns AL, Marx SJ, Spiegel AM, Zhuang Z, et al. 2000. Genotype/phenotype correlation of multiple endocrine neoplasia type 1 gene mutations in sporadic gastrinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (1): 116-123.
11. Carrasco CA, Gonzalez AA, Carvajal CA, Campusano C, Oestreicher E, Arteaga E, et al. 2004. Novel intronic mutation of MEN1 gene causing familial isolated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (8): 4124-4129.
12. Kameya T, Tsukada T, Yamaguchi K. 2004. Recent advances in MEN1 gene study for pituitary tumor pathogenesis. *Front Horm Res* 32: 265-291.
13. Ki Wong F, Burgess J, Nordenskjold M, Larsson C, Tean Teh B. 2000. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Semin Cancer Biol* 10 (4): 299-312.
14. Doherty GM. 2005. Multiple endocrine neoplasia type 1. *J Surg Oncol* 89 (3): 143-150.
15. Machens A, Schaaf L, Karges W, Frank-Raue K, Bartsch DK, Rothmund M, et al. 2007. Age-related penetrance of endocrine tumours in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): a multicentre study of 258 gene carriers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67 (4): 613-622.
16. White ML, Doherty GM. 2008. Multiple endocrine neoplasia. *Surg Oncol Clin N Am* 17 (2): 439-459, x.
17. Carling T, Udelsman R. 2005. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Intern Med* 257 (1): 27-37.
18. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. 2005. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (1): 135-141.
19. Dralle H, Krohn SL, Karges W, Boehm BO, Brauckhoff M, Gimm O. 2004. Surgery of resectable nonfunctioning neuroendocrine pancreatic tumors. *World J Surg* 28 (12): 1248-1260.
20. Triponez F, Goudet P, Dosseh D, Cougard P, Bauters C, Murat A, et al. 2006. Is surgery beneficial for MEN1 patients with small (< or = 2 cm), nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumor? An analysis of 65 patients from the GTE. *World J Surg* 30(5):654-662. Discussion 63-64.
21. Tonelli F, Fratini G, Falchetti A, Nesi G, Brandi ML. 2005. Surgery for gastroenteropancreatic tumours in multiple endocrine neoplasia type 1: review and personal experience. *J Intern Med* 257 (1): 38-49.
22. Fendrich V, Langer P, Waldmann J, Bartsch DK, Rothmund M. 2007. Management of sporadic and multiple endocrine neoplasia type 1 gastrinomas. *Br J Surg* 94 (11): 1331-1341.
23. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP, Elsinga PH, Sluiter WJ, Vanghillewe K, et al. 2008. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with 18F-dihydroxy-phenyl-alanine and 11C-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *J Clin Oncol* 26 (9): 1489-1495.
24. Jager PL, Chirakal R, Marriott CJ, Brouwers AH, Koopmans KP, Gulenchyn KY. 2008. 6-L-18F-fluorodihydroxyphenylalanine PET in neuroendocrine tumors: basic aspects and emerging clinical applications. *J Nucl Med* 49 (4): 573-586.
25. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schafer M, et al. 2007. Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34 (10): 1617-1626.
26. Norton JA, Fang TD, Jensen RT. 2006. Surgery for gastrinoma and insulinoma in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Natl Compr Canc Netw* 4 (2): 148-153.
27. Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. 1998. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. *Ann Intern Med* 129 (6): 484-494.
28. Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, et al. 2002. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from

## Artículo por Invitación

- the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2):457-465.
29. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. 2001. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (12): 5658-5671.
30. Busygina V, Bale AE. 2006. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) as a cancer predisposition syndrome: clues into the mechanisms of MEN1-related carcinogenesis. *Yale J Biol Med* 79 (3-4): 105-114.
31. Klein RD, Salih S, Bessoni J, Bale AE. 2005. Clinical testing for multiple endocrine neoplasia type 1 in a DNA diagnostic laboratory. *Genet Med* 7 (2): 131-138.
32. Falchetti A, Marini F, Tonelli F, Brandi ML. 2005. Lessons from genes mutated in multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes. *Ann Endocrinol (Paris)* 66 (3): 195-205.
33. Marx SJ. 2005. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nat Rev Cancer* 5 (5): 367-375.

## Hacia una salud holística

*Dr. José Carlos Bermejo*

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

Cada vez se habla más de salud integral, de salud holística. Parece que cada vez somos más conscientes de que la salud no se reduce a algo puramente biológico, sino que afecta a toda la persona. Por eso todas las intervenciones en salud han de tener también una perspectiva holística, global, integral. Si así no fuera, las profesiones humanas de salud se aproximarían a la práctica veterinaria sobre cuerpos humanos.

En realidad, podríamos decir que humanizar la salud es generar salud holística. En efecto, uno de los indicadores de un cuidado humanizador es la consideración de la persona ayudada en sentido integral, holístico.

### El canon ideal de salud

La palabra “holístico” no está en el diccionario de la Real Academia de la Lengua. Proviene del griego: “holos/n”: todo entero, total, completo, y suele usarse como sinónimo de “integral”.

Acompañar, cuidar en sentido holístico significa entonces considerar a las personas en todas sus dimensiones, es decir en la dimensión física, intelectual, social, emocional y espiritual y religiosa.

De este modo, el concepto de salud que proponemos para un cuidado holístico no se conforma con considerarla como “estado de completo bienestar físico, mental y social, y no sólo ausencia de enfermedad o dolencia” (OMS-WHO, 1946), puesto que si bien esta definición tiene las ventajas de no reducir la salud a la mera afección corporal y supera criterios exclusivamente somáticos y organicistas, descuida aspectos de la salud importantes y la reduce a un mero “estado”.

Entendemos por estilo de acompañamiento holístico a la persona aquel que pretende generar salud holística, y ésta sería la experiencia de la persona de armonía y responsabilidad en la gestión de la propia vida, de los propios recursos, de sus límites y disfunciones en cada una de las dimensiones de la persona ya citadas: física, intelectual, relacional, emocional y espiritual y religiosa.

Así, una persona está sana físicamente cuando al considerar su cuerpo lo cuida y lo trata más que como cuerpo “animal”; lo ve en su aspecto de “corporeidad”: el ser humano entero en el cuerpo, superando viejos dualismos que veían a éste como cárcel del alma y, en todo caso, con sus connotaciones negativas. El cuerpo humano, en efecto, evo-

ca y vehicula la dimensión relacional. Se da salud física, pues, también con grandes límites en el cuerpo, como de hecho sucede cuando las personas sufren diferentes tipos de discapacidades.

De la misma manera, acompañar a la persona enferma en sentido holístico supone generar salud también en el ámbito mental. La salud mental no es sólo ausencia de patologías psíquicas, sino que la entendemos como apropiación de las propias cogniciones, ideas, teorías, paradigmas, modos de interpretar la realidad, libres de obsesiones y excesivas visiones cerradas y pretendidamente definitivas de las cosas y de la vida.

Igualmente, acompañar en sentido integral al enfermo, implica promover salud relacional, salud en la dimensión social. Se dará salud relacional cuando se pueda decir que una persona se relaciona bien consigo misma porque experimenta un cierto equilibrio en la relación con su cuerpo, porque promueve el autocuidado, la belleza, la autoestima.

Una persona vive sanamente su dimensión relacional cuando experimenta paz con su “ser tierra”, cuando se relaciona positivamente con toda la geografía humana física, cuando se ve “bella”, cuando sabe disfrutar y tiene buena capacidad de posponer la gratificación, cuando se mira a sí misma aceptando los límites del propio cuerpo.

A su vez, una persona vive sanamente las relaciones con los demás cuando éstas están impregnadas de buen uso de la mirada, cuando es capaz de experimentar ternura, equilibrio y vive el contacto corporal de manera personal y positiva. Una persona indica salud relacional cuando se reconoce interdependiente, no exclusivamente independiente ni dependiente, sino que reconoce las diferentes interdependencias en los diferentes ámbitos de la vida.

Pero hablamos también de salud emocional y nos referimos a ella en el marco de este acompañamiento holístico porque la dimensión emotiva es una más de las que consideramos. Queremos generar salud emocional como manejo responsable de los sentimientos, reconociéndolos, dándoles nombre, aceptándolos, integrándolos y aprovechando su energía al servicio de los valores. La persona sana emocionalmente controla sus sentimientos de manera asertiva, afirmativa.

Y acompañar en sentido holístico al enfermo significa también intentar generar salud espiritual, es decir, conciencia de ser trascendente, conocimiento de los propios valores y respeto de la diversidad de escalas, gestión

## Ética, Humanismo y Sociedad

saludable de la pregunta por el sentido y adhesión o no, libre, a una religión liberadora y humanizadora, que no genere fanatismos, esclavitudes, moralización, sentimientos de culpa morbosos, anestesia de lo humano...

En realidad, para intervenir holísticamente se requiere recuperar la visión integral, hay que ir contracorriente en relación a la mentalidad contemporánea, que va por el camino de la fragmentación y la super-especialización.

Los profesionales de la salud de hoy pueden perder de vista que detrás de cada problema o patología está la totalidad de un sujeto.

Pero el “modelo integral”, “holístico” de intervención en el cuidado a las personas enfermas y sus familias supone no sólo considerar al hombre en todas sus partes (cuerpo, psique, sentimientos, relaciones, valores, creencias, cultura...).” Holístico” no es sólo ver al enfermo globalmente, sino que consiste en partir de la complejidad del ser humano y del mundo entero atravesado por la vulnerabilidad e interaccionando con la totalidad de los sujetos, produciéndose una concatenación de vínculos que pueden favorecer o entorpecer los procesos de salud.

### Holismo y agente de salud

Ya empiezan a surgir también algunas voces reclamando el cuidado de la salud del agente o profesional sanitario. En efecto, el concepto de holismo no sólo considera

a la persona destinataria de cuidados en salud, sino a la persona que los presta y sus relaciones dentro de un todo integrado, dentro de un entramado a modo de tela de araña donde naturaleza y condición humana están implicadas, donde la realidad se puede leer con un nuevo paradigma de interpretación saludable.

Este paradigma de lectura de la realidad constituye una propuesta humanizadora por considerar a la persona en su globalidad, a las personas realmente interrelacionadas. En este sentido, la salud no podrá reducirse a un simple buen funcionamiento de los órganos y de las funciones vitales, sino una experiencia de relación consigo mismo, con la naturaleza, con el propio cuerpo, con los demás, donde los valores evocan y realizan lo trascendente de todos los agentes en interacción.

El concepto de holismo, pues, no sólo implica la consideración de la persona en todas sus dimensiones, sino también el camino de vuelta que se produce en las relaciones de ayuda. También el agente de salud queda afectado. No hay relación que no afecte al universo entero.

Nos hacemos en nuestra relación. Somos también lo que nuestra persona construye en el mundo del sufrimiento y de la salud. Por eso, pensar en la salud holística es pensar en la relación con los demás, pero también en el impacto que ésta tiene sobre uno mismo y, por ende, en la relación con uno mismo, que puede ser sana o patológica.

La salud es tarea relacional.

## Personajes de la Endocrinología

### Dr. Frederic C. Bartter



Su aspecto era el de un abuelo, afable y acogedor. Su imagen típica como acompañante en el Volkswagen Scirocco de su fiel ayudante Catherine Delea, leyendo un “paper” fotocopiado, al margen del cual hacía anotaciones y señalaba referencias con un “Get”, que se convertía en una orden para Catherine.

Lo conocí el 20 de febrero de 1979. Desde entonces fue como ir haciendo un proceso de descubrimiento de su persona. Desde el caballero amable que me acogió en su casa y me incorporó a su familia, hasta el sabio que tomó en serio la ciencia y le dedicó su vida. Solía decir que si en el cielo había conocimiento perfecto e inmediato de todo, él se aburriría porque no tendría nada que investigar.

Nació de una familia muy tradicional de Nueva Inglaterra. Sus padres viajaron como misioneros a Filipinas poco después que España las cediera a Estados Unidos, y sus primeros años transcurrieron en Manila, donde aprendió nociones de castellano. Siempre mantuvo interés por la cultura hispánica y recitaba largos y tristes versos sobre la muerte de Aguinaldo, un héroe filipino.

Como correspondía a un brillante joven bostonés, ingresó más tarde a la Universidad de Harvard donde conoció a Fuller Albright, considerado el padre de la endocrinología moderna. El Dr. Albright inmediatamente quedó fascinado con el joven Bartter y juntos estudiaron el metabolismo fosfocálcico y describieron numerosas enfermedades, intuuyendo relaciones que sólo décadas después, con el radioinmunoensayo, han quedado confirmadas.

El Dr. Bartter no se encasillaba en límites arbitrarios de disciplinas o especialidades. Comprendió que para entender la medicina debía tener una visión clara sobre todos los mecanismos y factores que regulan los fenómenos vitales. Por ello se fascinó con la endocrinología y pudo descubrir antes que nadie que el llamado “síndrome adrenogenital” no era sino una forma de déficit de cortisol y exceso de

ACTH, y que el cuadro se podría tratar dando cortisol. Probablemente esto le valió ser llamado a la Casa Blanca y convertirse en el médico de John F. Kennedy, que sufría de enfermedad de Addison.

Ya como Jefe y fundador de una rama del National Heart, Lung and Blood Institute del NIH, donde desarrolló casi toda su carrera, continuó haciendo grandes contribuciones. Con William Schwartz describió el SIADH, concepto intuitivo-deductivo fundamentado en sólida evidencia experimental.

Comprendió antes que nadie la importancia de las relaciones entre riñón y suprarrenal para la regulación no sólo del metabolismo hidrosalino sino que de la presión arterial. Describió y caracterizó la sensibilidad de la sal en la hipertensión arterial. Veía un enfermo, constataba sus alteraciones y no cejaba hasta explicarlas racionalmente. Persiguiendo explicaciones llegó a la descripción del síndrome de hiperplasia yuxtaglomerular con hipokalemia y resistencia al efecto presor de la angiotensina que todos conocemos como “síndrome de Bartter”. Leer su descripción original de 1962 es un ejercicio en elegancia, acuciosidad y perfección.

Un hombre tan brillante no podía pasar inadvertido, y así fue atrayendo a más de 100 becados a lo largo de los años. Fueron discípulos suyos personas como Grant Liddle, Edward Biglieri, Normal Bell, Charles Pak, Walter Miller, John Gill y muchos otros en Estados Unidos y también en Europa y todo el mundo.

Al encontrarnos sus alumnos en reuniones científicas, aunque no nos conociéramos previamente, el nexo con el Dr. Bartter es suficiente para entablar una conversación y recordar sus genialidades. Recordamos sus “obvies”, como el estudio de las callampas silvestres, sus “manías” como llevar un registro circadiano de su pulso, temperatura y presión arterial durante 23 años (y su resignación cuando olvidó todos estos datos a bordo de un avión); su purismo en

## Personajes de la Endocrinología

el lenguaje, rechazando los términos “mineralocorticoid” y “hopeful”; su buen humor, su gusto por los “puns” o juegos de palabras, pero, sobre todo, su curiosidad infinita, su lucidez y su mente “fisiológica”, que veía instantáneamente todas las implicaciones, consecuencias y cambios en su sistema vivo al introducir una sola modificación.

Recibió innumerables reconocimientos: endocrinólogos, nefrólogos, cardiólogos lo consideraban de los suyos.

En 1980, fue admitido en la National Academy of Sciences, máximo organismo científico del mundo que concentra a innumerables Premios Nobel de todos los campos de la ciencia.

Estuve junto a él por última vez una tarde de mayo de 1984, en Cohasset, Massachusetts, en un prado junto al mar. Un rectángulo de piedra bajo mis pies decía “Frederic Crosby Batter” 1915-1983.



**Dr. José Adolfo Rodríguez P.**

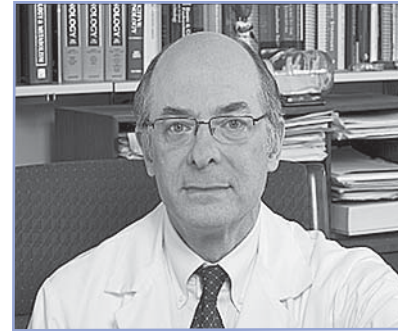
*Dpto. de Endocrinología*

*Facultad de Medicina*

*Pontificia Universidad Católica de Chile*

## Entrevista al Doctor David Cooper. Primera parte

*Director, Division of Endocrinology  
Sinai Hospital of Baltimore  
Professor of Medicine and International Health Johns  
Hopkins University School of Medicine*



**1. La tecnología progresivamente está revelando mecanismos fisiopatológicos y describiendo las repercusiones precoces de esas alteraciones. Un buen ejemplo a este respecto es lo que sucede con las disfunciones tiroideas subclínicas. En su opinión ¿Cuál es el futuro? ¿Vamos a tratar cambios bioquímicos? ¿Dónde está el límite?**

La pregunta es fundamental y estamos en ese punto del camino. Hay muchos ejemplos. En el caso de las concentraciones de TSH mínimamente elevadas, no hay mucha evidencia que ello sea dañino para la persona y que esos cambios se puedan revertir con el tratamiento. En relación a niveles de TSH entre 5 a 10 uIU/mL la mayoría de los estudios no han mostrado mayores diferencias respecto a colesterol, factores de riesgo cardíaco, cognición, ánimo.

Cuando tratamos un paciente con una concentración de vitamina D justo bajo el nivel normal y la PTH no está elevada, creo que estamos tratando cambios bioquímicos. También la situación es semejante cuando enviamos a cirugía a un paciente con calcemia de 10,1 mg/dL, en que el nivel máximo normal es 10 mg/dL, y su PTH está en el nivel normal alto y sin evidencia de daño de órgano blanco. Pienso que estamos tratando cambios bioquímicos, pero no sé cual es el límite. A medida que nos vayamos sofisticando en la detección el límite continuará bajando.

Siempre hay gente que desea estar lo más sana posible, y cualquier perturbación mínima es entendida como algo que está mal y debe ser tratado. En mi país, y posiblemente en Chile también, existen personas que se hacen escáneres de todo el cuerpo, sólo para corroborar que todo está normal. ¿Qué es lo que encuentran? Puede ser, por ejemplo, un pequeño nódulo tiroideo, que probablemente nunca se hubiera encontrado. Los ejemplos dados en que se develan mecanismos fisiológicos o patológicos, muestra como la tecnología va más rápido de lo que estamos en condiciones de avanzar. Siguiendo los ejemplos se encuentran nódulos tiroideos de menos de un centímetro y que algunas veces son cánceres. Quizás, estos nódulos nunca hubieran crecido y tampoco diagnosticados durante la vida del paciente.

Si la pregunta es si este modo de actuar puede ir

demasiado lejos, ello realmente depende en cierta forma de cuánto la sociedad esté dispuesta a pagar cuando los beneficios son menores que los costos. Por ejemplo, en el caso de una persona de 85 años, con TSH de 6 uIU/mL descubierta por "screening", no hay evidencia que el tratamiento le otorgue beneficio. Incluso, si es tratado, podría resultar que la mortalidad fuese más alta con el tratamiento, porque en ese grupo de pacientes sabemos, de hecho, que viven más si no se tratan.

**2. ¿Qué piensa del "screening" o tamizaje con TSH referido a la población general?**

Muchas organizaciones profesionales como ATA, ACE etc, recomiendan su uso. La ATA sobre los 35 años y la ACE sobre los 50 años. Sin embargo, otros grupos están más basados en la evidencia. En los EEUU hay uno, el US Preventive Services Task Force, que es una cuasi ONG que trabaja respecto de la decisión de hacer "screening" de todo: PSA, cáncer de mama, valores sanguíneos, etc. La razón de su trabajo es que nunca ha habido un estudio para mostrar que el resultado final es mejor con el tratamiento, como sucede en el caso del hipotiroidismo subclínico. El Institute of Medicine, otro grupo de los Estados Unidos de gran jerarquía, y donde pertenecer y servir en él es gran honor, da su opinión en materias médicas, y en este tema dice no al "screening".

**3. En el sentido opuesto, el concepto de normalidad es una expresión matemática (distribución de Gauss) que se refiere a una población. Cuando una persona cambia sus valores, pero aún permaneciendo bajo el paraguas de la normalidad de la curva de Gauss ¿Qué significa? ¿Definiría esta situación como normal?**

No sé la respuesta a esto. Supongamos que una persona tiene un hematocrito de 41% toda su vida y que baja a 40%. Estoy seguro que su eritropoyetina subirá. Si su T4 baja un poco, la TSH subirá un poco, pero dentro del límite normal.

La pregunta parece estar inspirada en el trabajo de

## Entrevista

Andersen de Dinamarca que muestra que el espectro es ancho para la TSH poblacional, pero que en el caso individual ese espectro es estrecho. ¿Cómo se puede argüir que si TSH cambia de 3 a 4 uIU/mL existe enfermedad y que si lo hace de 2 a 3 uIU/mL no tiene enfermedad? Creo que aquí estamos volviendo a la pregunta número 1, es decir, ¿qué es lo significativo?

En mi conferencia esboqué el punto cuando dije que ya no se habla de “rango normal” si no de “rango de referencia”. El concepto “rango normal” implica que quien no está dentro de él no es normal, y sabemos que, incluso estadísticamente, dentro de la distribución gaussiana, un 2,5% de la gente de los extremos van a ser normales también, porque están en el 95%.

En el ejemplo anterior, si no sabemos cuál es el TSH que esa persona ha tenido toda la vida, y supongamos que fuese entre 1 y 2 uIU/mL, y que ahora está en 3 uIU/mL, nunca sabríamos que hay algo alterado. Al respecto, en tiroidología necesitamos un examen o técnica que evalúe la acción hormonal tiroidea y no la concentración de TSH. Necesitamos una medición de acción tisular como pudiera ser algún examen de contractilidad miocárdica u otro test muscular. Más sofisticado podría ser una biopsia para medir la ocupación de los receptores nucleares y las señales, etc. Hoy no disponemos de este tipo de estudios y sólo contamos con la TSH. Como dije anteriormente no hay evidencia de que una TSH dentro del “rango” normal que suba un poco vaya a ser perjudicial para el individuo. Aún más, hay algunos estudios que muestran que si el TSH sube, incluso dentro de los límites normales, el índice metabólico sube.

#### **4. ¿Cuál es su pensamiento respecto al microcarcinoma papilar (MPT) y cuál es el tamaño que define el concepto? ¿Es el tamaño el único criterio a considerar o hay otros elementos para sostener la definición? ¿Cuál es el tratamiento del MPT?**

La definición de microcarcinoma es 10 milímetros o menos, lo que es arbitrario. Ian Hay habla de 15 mm en el trabajo original “Occult Thyroid Cancer”. Creo que 10mm es el tamaño que define el concepto. ¿Es el tamaño el único criterio a considerar? Si, así es, por ser la forma de definirlo. El concepto no implica ausencia de metástasis linfáticas o de invasión tisular.

Respecto al tratamiento, lo más adecuado, si conocemos de antemano que se trata de un cáncer tiroideo unifocal y pequeño, es la lobectomía. Muchas veces estos microcarcinomas se encuentran incidentalmente al operar por otra razón como podría ser la tiroidectomía total en una enfermedad de Graves.

Otra circunstancia, cuando la persona se opera por un nódulo tiroideo benigno y sólo se efectúa lobectomía, nace la pregunta válida si debe completarse la tiroidectomía. Creo que la lobectomía es una cirugía adecuada, pero hay un reciente trabajo japonés de Noguchi publicado en el World Journal of Surgery 2008, con miles de casos y señala

que las tasas de recurrencia eran más bajas en el caso de los cánceres encontrados incidentalmente, respecto de aquellos que eran conocidos previamente y motivaron la cirugía. Me parece que esto tiene sentido. También el tamaño del tumor determinó las recurrencias de modo que los tumores entre 1 y 5 mm tenían mucho menos recurrencias que los tumores de 6 a 10 mm. Como dije, pienso que la lobectomía es adecuada, aunque reconozco que algunos cirujanos prefieren la tiroidectomía total si se sabe el diagnóstico preoperatoriamente.

El National Thyroid Cancer Cooperative Study Group de los EEUU, es un registro multicéntrico de cáncer del tiroides. No es una entidad que haga “trials” si no solamente da información a un registro para su análisis. De alguna manera tiene la ventaja que los pacientes son tratados heterogéneamente en las distintas instituciones, abriendo la posibilidad de comparar los resultados de distintos tratamientos. En Octubre 2008, se presentó a la ATA un trabajo que revisaba el microcarcinoma papilar, y que señalaba que la tiroidectomía total tenía una recurrencia más baja que la lobectomía. También mostró que el yodo radioactivo era totalmente inútil y no tenía ningún efecto en las tasas de recurrencia. Según esta investigación si el diagnóstico se conoce con anticipación se recomendaría tiroidectomía total sin yodo radioactivo posterior.

#### **5. ¿Podría resumir Ud. su experiencia en drogas antitiroideas (PTU *v/s* metimazol)? ¿Cuáles son las ventajas y las limitaciones de cada una? ¿Cuáles son las situaciones clínicas en las que usted aconseja usar una de ellas y no la otra por efectos adversos?**

Chile es uno de los pocos países donde ambas drogas están disponibles, al igual que en los EEUU. En Europa el PTU es más difícil de conseguir.

Creo que hay muy pocas ventajas comparativas para el PTU. Si se tiene una lista con todas las ventajas del Metimazol, el largo de la columna de las ventajas del PTU sería menor. La única ventaja del PTU está en el embarazo por su menor efecto teratogénico. En términos de eficacia, efectos colaterales y adherencia el metimazol gana. Es una droga más segura, y ciertamente la adherencia es más alta que la del PTU, ya que requiere sólo una dosis diaria.

Con respecto a la lactancia, el PTU se liga en gran medida a proteínas sanguíneas, mientras el metimazol no; basado en ello, la teoría argumenta que el metimazol atravesaría la placenta y afectaría la tiroides del feto; el PTU, estando ligado a proteínas, no la atravesaría. Así se formuló la hipótesis que el metimazol pasaría a la leche y que el PTU no lo haría. Esto puede ser cierto, porque de hecho hay menos PTU que metimazol en la leche materna. Sin embargo, los niños alimentados con leche de una madre que recibe metimazol no tienen problema alguno. Cuando se mide la función tiroidea del niño, ésta es normal, así como el coeficiente intelectual y otros elementos; realmente no hay diferencias.

La principal ventaja está en relación al efecto teratogénico, que se supone tiene el metimazol y del que el PTU carece. Esta es una gran pregunta de actualidad.

Hay gente en EEUU, por el contrario, que piensa que el uso del PTU debe ser reconsiderado por el número de muertes por falla hepática y de trasplantes de hígado hechos en mujeres que recibiendo metimazol fueron cambiadas a PTU o que recibieron PTU desde el inicio. El registro de trasplantes en EEUU muestra que el PTU es la segunda causa, después de la isoniazida, de trasplantes hepáticos relacionados a falla hepática por fármacos. En EEUU desde el año 2004 a la fecha 23 personas han recibido un trasplante de hígado debido al PTU. Se ha comenzado a cuestionar la idea de que el PTU sea mejor en el embarazo, predicamento que se basa sólo en los porcentajes de teratogenicidad del metimazol.

Las comunicaciones señalan que raramente el metimazol puede causar la llamada embriopatía por metimazol con atresia de las coanas y, en un par de casos, atresia esofágica y fistula traqueoesofágica. El riesgo potencial fetal y materno es extremadamente bajo. Así, ¿cómo elegimos?

Conozco un par de juicios legales, en los que he actuado como testigo, a raíz que un calificado endocrinólogo cambió el metimazol por PTU en una mujer embarazada, y a quien le estaba yendo bien con el metimazol, con resultado de muerte de la madre y el feto.

#### **6. ¿Significa esto que la FDA no aprueba el uso de metimazol en caso de que no se pueda explicar a la paciente acerca de los riesgos involucrados?**

Ambas drogas están aprobadas y ambas se consideran de clase D, que significa que son peligrosas en el embarazo, principalmente por el hipotiroidismo que pueden causar y no por un efecto teratogénico.

#### **7. En Europa hay países donde no se puede elegir, por lo que necesariamente deben usar metimazol**

Lo que estoy diciendo es que esto se está examinando, y que quizás se pueda hacer el cambio a PTU sólo durante el primer trimestre del embarazo, es decir durante la organogénesis, para luego volver al metimazol. Es una posibilidad, pero no lo sé.

Estuve hace poco en una conferencia del National Institutes of Child Health and Development donde un

médico americano llamado Scott Rivkees, fue el que comenzó a hablar de los peligros del PTU, porque muchos de los trasplantes y de las muertes han sido de niños; él está convencido que si un niño tiene un Graves y se le da metimazol y se hace alérgico a éste, no se le debe cambiar a PTU, sino darle yodo radioactivo. Está absolutamente en contra de su uso por los potenciales efectos letales.

La otra cuestión es que no sabemos cuán frecuente es la hepatotoxicidad inducida por el PTU y los casos fatales que requieren trasplante. Realmente no sabemos cuán a menudo ocurre y la forma de averiguarlo es a través del número de prescripciones anuales de PTU. La FDA tiene esta información, la que fue presentado en esa reunión y que, en un cálculo bastante grueso, se estimó en cuatro el número personas que mueren cada año en los EEUU por este motivo. Quizás esto no es mucho, pero estas personas fallecidas tenían una enfermedad de Graves benigna.

Según el censo de EEUU en ese país hay 80 millones de niños. Suponiendo que la incidencia de la enfermedad de Graves en la niñez es un 25% de la propia de los adultos, es decir ocho mil casos nuevos cada año, y si aceptamos que un 50% de esos niños son tratados con PTU—realmente no sabemos la cifra— y que uno de cada mil desarrolla una hepatitis grave (frecuencia tentativa) resulta que 4 niños mueren o son transplantados cada año por causa del PTU.

Respecto al embarazo, en EEUU hay 4 millones de recién nacidos al año, y la enfermedad de Graves se presenta en uno de cada 500 a 1.000 embarazos de modo que existen 4.000 a 8.000 embarazadas con esta enfermedad. Por otro lado, la frecuencia de hepatitis es 0,1%, lo que representa 4 a 8 casos en esa población. Si en EEUU la única indicación para el PTU se sitúa en el embarazo, entonces todavía vamos a ver algunos casos más que van a morir o que necesitaran un trasplante de hígado.

Usando la incidencia anual de hipertiroidismo masculino y femenino en Suecia de acuerdo a la población estratificada por edad y se extrapola a EEUU la incidencia anual muestra 63 mil nuevos casos de Graves. Ahora, suponiendo que 50% de esa población está en tratamiento con PTU (la cifra exacta no la sé) resultan 31.000 personas; estimando que uno en cien presenta hepatitis por PTU, entonces 31 personas mueren o son transplantadas anualmente o, por lo menos, se enferman gravemente. Como final, en los EEUU habría 31 adultos, 40 embarazadas y 4 niños que cada año en se enferman debido al PTU. Si el cálculo es valedero y la pregunta es si vale la pena tratar con PTU, yo creo que no.

## Rincón de la Bioestadística

### Variables aleatorias: El caso discreto

Gabriel Cavada Ch<sup>1</sup>

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

Una variable aleatoria (VA), en general, es una codificación numérica de los posibles resultados que contiene el espacio muestral de un experimento; dicha codificación puede ser arbitraria, pero, si el espacio muestral tiene algún orden jerárquico específico, este mismo orden sugiere la codificación. El empleo de variables aleatorias permite descubrir nuevas propiedades del experimento que se está estudiando. Las variables aleatorias pueden ser discretas o continuas; por ejemplo, el número de hijos que tiene una mujer adulta es una VA discreta pues puede tomar valores 0, 1, 2..., mientras que la talla de una persona es una VA continua pues puede ser cualquier valor de la recta real: 1.52, 1.76,  $\sqrt{2}$ , etc.

#### Variables aleatorias discretas

Si se analiza el experimento de lanzar un dado, para lo cual tenemos:

E: Se lanza un dado  
 $\Omega = \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}$

el espacio muestral, tiene seis sucesos fundamentales:

$A_1$ : el dado muestra as  
 $A_2$ : el dado muestra 2  
 .....  
 $A_6$ : el dado muestra 6

Sin embargo, estos sucesos pueden ser codificados por la variable X, que tal que: X = 1 si ocurre  $A_1$ , X = 2 si ocurre  $A_2$  etc. Hecha esta codificación, podemos hacer una descripción completa del experimento, pues las probabilidades asociadas con cada suceso se pueden representar por una función, que recibe el nombre de FUNCIÓN DE CUANTÍA DE PROBABILIDADES, que para este caso es:

Tabla 1

| X     | P (X) |
|-------|-------|
| 1     | 1/6   |
| 2     | 1/6   |
| 3     | 1/6   |
| 4     | 1/6   |
| 5     | 1/6   |
| 6     | 1/6   |
| Total | 1     |

Observamos que la suma de las P (X) es igual a 1, pues es la probabilidad del espacio muestral completo. En general una función es una cuantía si toma sólo valores mayores o iguales 0 para cualquier valor de la variable aleatoria y la suma de los valores funcionales da 1, en símbolos:

$$P(X) \geq 0$$

$$\sum P(X) = 1$$

## Rincón de la Bioestadística

### Caracterización de una VA discreta

Dada una función de cuantía definida sobre el conjunto de valores de la VA :  $X_1, X_2, \dots, X_n$ , se define la Esperanza matemática o valor esperado de la VA  $X$  a la expresión:

$$E(X) = \mu = X_1 \cdot P(X_1) + X_2 \cdot P(X_2) + \dots + X_n \cdot P(X_n) = \sum_{i=1}^n X_i \cdot P(X_i)$$

Se debe notar que la esperanza no es más que el promedio ponderado de las  $X$  por los valores de probabilidad correspondientes. La interpretación de este número es el promedio de la VA que se obtendría si se repitiera infinitas veces el experimento. Por ejemplo, en el caso del dado, cuya cuantía está en la tabla 1, la esperanza es:

$$E(X) = 1 \cdot 1/6 + 2 \cdot 1/6 + 3 \cdot 1/6 + 4 \cdot 1/6 + 5 \cdot 1/6 + 6 \cdot 1/6 = 3,5$$

Si imaginamos que muchísimas personas lanzan un dado honesto y nos reportan que número mostró el dado, el promedio de este reporte será 3,5.

Muchas veces se comete el error de confundir la esperanza con el valor más probable, este ejemplo nos muestra que el valor de la esperanza puede ser un resultado imposible al realizar el experimento: al lanzar un dado no se puede obtener 3,5.

La definición de esperanza puede generalizarse a lo que se conoce como momento de orden “r” de la siguiente forma:

$$E(X^r) = \sum X^r \cdot P(X_i)$$

Naturalmente, la esperanza se consigue poniendo  $r = 1$ , la esperanza también se conoce como momento de orden 1.

Evidentemente el momento de orden 2 está dado por la expresión:

$$E(X^2) = \sum X^2 \cdot P(X_i)$$

En el caso del lanzamiento del dado, el momento de orden 2 es:

$$E(X^2) = 1^2 \cdot 1/6 + 2^2 \cdot 1/6 + 3^2 \cdot 1/6 + 4^2 \cdot 1/6 + 5^2 \cdot 1/6 + 6^2 \cdot 1/6 = 15,17$$

El momento de orden 2 es imprescindible para definir la varianza de la VA  $X$ , es decir el grado de heterogeneidad de los resultados del experimento; en efecto, se define la varianza de la VA  $X$  como sigue:

$$Var(X) = E(X^2) - [E(X)]^2$$

Es decir, la varianza de  $X$  es el momento de segundo orden menos el cuadrado de momento de primer orden. Y por extensión la desviación estándar de  $X$  es:

$$\sigma = \sqrt{Var(X)} = \sqrt{E(X^2) - [E(X)]^2}$$

En nuestro ejemplo del dado se tiene respectivamente:

$$Var(X) = 15,17 - 3,5^2 = 2,92$$

$$\sigma = 1,71$$

El lector recordará que en condiciones de simetría, la mayoría de los resultados está entre el promedio menos la desviación estándar y el promedio más la desviación estándar. En nuestro caso, la mayoría de los sujetos que han lanzado el dado han obtenido un resultado comprendido entre  $3,5 \pm 1,71$ , esto es entre 2 y 5, por ello que es más “romántico” lanzar un dado y obtener como resultado un As o el Seis.

En conclusión, una VA queda caracterizada por su función de cuantía, su esperanza y su varianza.

## Rincón de la Bioestadística

### Algunas funciones de cuantía de relevancia en medicina

Se conocen como Experimentos de Bernoulli a una secuencia de experimentos que tienen las siguientes características:

- 1) El experimento tiene sólo dos posibles resultados, que llamaremos éxito y fracaso.
- 2) Cada vez que se repite el experimento, la probabilidad de aparición del éxito (y de fracaso) se mantiene constante.
- 3) Cada ensayo es independiente de otro.

Si llamamos  $p$  a la probabilidad del éxito en un ensayo, la probabilidad del fracaso es  $1-p$  al que llamaremos  $q$ , es decir  $q = 1-p$  o bien  $p + q = 1$ .

Asociados a los experimentos de Bernoulli, se definen las siguientes distribuciones de probabilidades:

#### i. La distribución de Bernoulli

En una población que está dicotomizada respecto de un determinado atributo (los elementos que poseen el atributo *versus* el resto de la población), en que la proporción con el atributo es  $p$  y  $q = 1-p$  la proporción que no lo posee, se realiza el experimento de extraer un elemento y se observa la presencia del atributo, podemos asumir la codificación:

$X = 0$ , si el objeto no tiene el atributo

$X = 1$ , si el objeto tiene el atributo

con lo que se obtiene la siguiente función de cuantía:

| X | P (X) |
|---|-------|
| 0 | p     |
| 1 | q     |

o bien:

$$P(X = x) = p^x q^{1-x}, x = 0, 1$$

así se tiene que:

$$E(X) = p$$

$$Var(X) = p(1 - p) = pq$$

Esta es una cuantía muy trivial de manejar, sin embargo es de interés por la varianza, pues se observa que la variabilidad depende de la probabilidad del éxito; esta varianza se hace máxima cuando  $p = 0,5$ , es decir cuando en la población la mitad de los sujetos posee el atributo de interés. Por esta razón cuando no se conoce la prevalencia de una enfermedad y se desea calcular el tamaño de muestra necesario para estimarla, hay que suponer que dicha prevalencia es del 50%.

#### ii. Distribución Binomial

El modelo binomial, permite calcular la probabilidad de tener  $k$  éxitos, cuando se realizaren en  $n$  ensayos; si tenemos  $n$  intentos la cantidad de éxitos que podríamos obtener va desde 0 a  $n$ , es decir  $X = 0, 1, 2, \dots, n$ . En este contexto:

La cuantía de probabilidades es:

$$P(X) = \binom{n}{x} \cdot q^{n-x} \cdot p^x, X = 0, 1, \dots, n$$

La esperanza y la varianza son:

$$E(X) = n \cdot p$$

$$Var(X) = n \cdot p \cdot q$$

## Rincón de la Bioestadística

**NOTA:** Recordemos que:

$$\binom{n}{k} = \frac{n!}{(n-k)!k!} \text{ y que } j! = 1 \cdot 2 \cdot 3 \cdots (j-1) \cdot j$$

$$\text{Ejemplo } 3! = 1 \cdot 2 \cdot 3 = 6$$

$$\text{por definición } 0! = 1$$

Por ejemplo, si se sabe que la prevalencia de diabetes tipo 2 en la población adulta chilena es de un 6%, ¿Cuál es la probabilidad de que en un grupo de 10 personas escogidas al azar haya exactamente un diabético?. Aquí  $n = 10$ ,  $p = 0,06$  y  $X = 1$ , con lo que la probabilidad pedida es:

$$P(X = 1) = \binom{10}{1} \cdot 0,94^{10-1} \cdot 0,06^1 = 0,03438$$

Es decir que en grupos de 10 personas extraídas al azar de la población, encontrar exactamente un diabético tiene probabilidad 3,4%. En grupos de 10 personas esperamos encontrar  $10 \cdot 0,06 = 0,6$  diabéticos, es decir menos de uno en promedio.

Esta distribución juega un papel importante cuando se quiere muestrear la población para detectar sujetos con enfermedades de muy escasa prevalencia. Por ejemplo, si una rara enfermedad tiene una prevalencia de 0,3%, es decir la probabilidad de detectar un sujeto enfermo es de 0,003, ¿Cuántos sujetos hay que muestrear para detectar a lo **menos uno** con la enfermedad con probabilidad de encuentro del 99%? Es decir, ¿de qué tamaño debe ser el grupo de sujetos para que tengamos un 99% de certeza que encontraremos a lo menos un enfermo?

Si suponemos que el grupo de sujetos tiene tamaño  $n$ , y  $X$  es el número de sujetos enfermos en dicho grupo, el problema se plantea de la siguiente forma:

$$P(X \geq 1) = 0,9$$

Notar que el suceso complementario es que  $X=0$ , por lo tanto el problema se puede plantear como:

$$P(X = 0) = 0,01$$

Es decir la probabilidad de no encontrar sujetos enfermos en el grupo será sólo de un 1%; si el requerimiento lo ponemos en la función de cuantía de la distribución binomial, se tiene que  $n$  es la incógnita,  $X = 0$  y  $p = 0,03$  (prevalencia de la enfermedad) con lo que:

$$P(X = 0) = \binom{n}{0} \cdot 0,7^{n-0} \cdot 0,03 = 0,97^n = 0,01$$

$$n \ln(0,97) = \ln(0,01)$$

$$n = \frac{\ln(0,01)}{\ln(0,97)} = 151,2 \approx 153$$

Es decir en un grupo de 153 sujetos hay un 99% de certeza de encontrar a lo menos un enfermo.

### iii. Distribución de Poisson

La distribución de Poisson es de suma importancia, pues modela sucesos de “rara” ocurrencia; por ejemplo, la cantidad de temblores que ocurren en un año en un determinado lugar o la cantidad de ovulaciones de una adolescente insulino resistente en determinado período de tiempo.

Dado un fenómeno de rara ocurrencia por alguna unidad de medida, es posible, por la experiencia acumulada, establecer una tasa de ocurrencia que llamaremos  $\lambda$  (una incidencia). En estas condiciones la variable  $X$  es la cantidad de veces que aparece el fenómeno en un período, así  $X$  puede tomar valores enteros desde 0 al infinito, con lo que:

$$P(X) = \frac{\lambda^x}{X!} \cdot e^{-\lambda}, X = 0, 1, 2, 3, \dots$$

$$e = 2,71828\dots$$

## Rincón de la Bioestadística

La esperanza y la varianza de esta distribución son, respectivamente:

$$E(X) = \lambda$$

$$Var(X) = \lambda$$

Notar que la esperanza y la varianza son iguales a la incidencia del fenómeno que estamos estudiando.

Por ejemplo, si en la historia de un paciente diabético no controlado se han producido 5 hiperglicemias en 10 años de seguimiento. ¿Cuál es la probabilidad de que en el próximo año calendario el paciente no presente una hiperglicemia? Aquí la tasa de incidencia anual del evento de hiperglicemia es:

$$\lambda = 5/10 = 0,5 \left[ \frac{\text{hiperglicemias}}{\text{año}} \right]$$

La cantidad de hiperglicemias que se podrían presentar en un año son  $X=0,1,2,\dots$  en teoría se podrían presentar hasta infinitos eventos. Así la cuantía de probabilidades para el número de eventos anuales es:

$$P(X) = \frac{0,5^x}{X!} \cdot e^{-0,5}$$

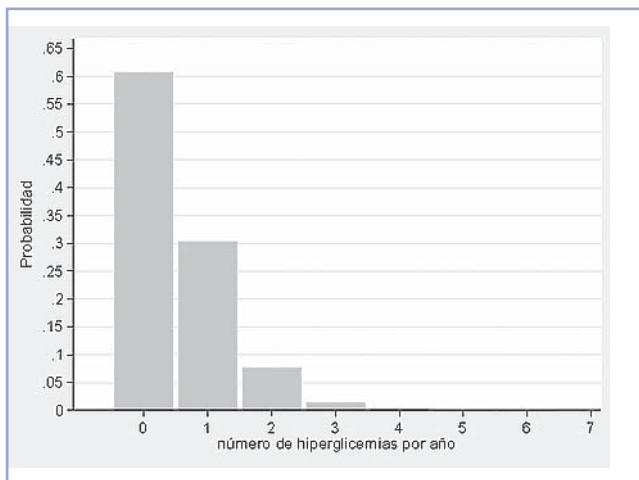
Así, la probabilidad de que este paciente no presente el evento en un año calendario es:

$$P(X = 0) = \frac{0,5^0}{0!} \cdot e^{-0,5} = 0,6065$$

o bien 60,7%; obviamente, la probabilidad de que a lo menos presente un evento es 39,3%.

La Figura 1 muestra las frecuencias teóricas que tiene el número de eventos en este paciente:

**Figura 1.**



## Educación a Pacientes



Sociedad Chilena  
de Endocrinología  
y Diabetes



THE HORMONE  
FOUNDATION

### Referencia

“Hipertiroidismo” (2006) de la Hormone Foundation (www.hormone.org), la filial de enseñanza pública de la Endocrine Society de Estados Unidos.

## Hipertiroidismo

### La glándula tiroides está ubicada en la parte anterior del cuello por delante de la tráquea

Cuando crece es visible. Está constituida por dos lóbulos (derecho e izquierdo) cada uno del tamaño del pulpejo del dedo pulgar de la mano. La tiroides produce dos hormonas, la T4 (tiroxina) y la T3 (triyotironina) que controlan el manejo de la energía en el organismo, proceso conocido como “metabolismo”. La tiroides está bajo el control de otra glándula llamada hipófisis, ubicada dentro del cráneo la cual produce una hormona llamada TSH que estimula la función de la tiroides. De este modo, si sube la TSH aumenta la producción de T4 y T3. A la inversa, la falta de TSH hace que la tiroides disminuya la producción de T4 y T3.

### ¿Qué es el hipertiroidismo?

Es la condición en la cual la glándula tiroides trabaja aceleradamente y produce hormonas tiroideas en cantidad superior a las necesidades del organismo. Este exceso de T4 y T3 se manifestará a través de diversos síntomas y signos.

El hipertiroidismo es más común que aparezca en mujeres, especialmente en edades entre 20 y 40 años, pero también se presenta en otras edades, en el sexo masculino y aún en niños.

El hipertiroidismo, si no es tratado adecuadamente, puede constituir una enfermedad seria, con repercusiones en varias partes del organismo. Algunos de los sistemas afectados son:

- a) el corazón en el cual produce aumento de su frecuencia, eventualmente arritmias y síntomas coronarios, o insuficiencia cardíaca en personas predispuestas;
- b) el esqueleto, que pierde calcio y resistencia pudiendo llegar a la osteoporosis con el consiguiente riesgo de fracturas óseas;
- c) la musculatura, produciendo debilidad y falta de fuerzas;
- d) alteraciones del curso del embarazo con repercusiones para la madre y el niño.

### ¿Porque se genera el hipertiroidismo?

La causas son muchas, pero la más corriente es la enfermedad de Graves; ella se produce porque el sistema inmunológico del paciente produce un anticuerpo que ataca a la glándula tiroides, estimulándola a crecer y a aumentar su producción de hormonas tiroideas. Este anticuerpo se llama TRab y puede ser medido en la sangre. Este mismo anticuerpo puede atacar los ojos haciendo que ellos se inflamen especialmente en la parte posterior de la órbita, determinando que avancen hacia adelante, dando la imagen de ojos salidos.

La condición de tener este anticuerpo se puede heredar y así es frecuente que haya dentro de una misma familia varios pacientes con hipertiroidismo.

Otras causas menos frecuentes de hipertiroidismo son:

- a) nódulos de la tiroides, uno o varios, que se independizan del control y producen hormona tiroidea en exceso;
- b) inflamación del tiroides al ser atacado por un tipo de virus, lo que se llama tiroiditis subaguda;
- c) otras inflamaciones inducidas por otros anticuerpos lo que pueden ocurrir después del parto (tiroiditis post parto) o en otro momento tanto en mujeres u hombres (tiroiditis linfocítica).

Una forma de hipertiroidismo y que no es enfermedad espontánea, es la que se produce cuando la persona toma dosis altas de medicamentos que contienen hormonas tiroideas, sin control médico, como sucede con ciertos preparados usados para bajar de peso.

## Educación a Pacientes

### ¿Cómo se diagnostica el hipertiroidismo?

Después del examen físico el médico le solicitará pruebas de sangre para medir las hormonas tiroideas T4 y T3 (que estarán altas) y la hormona TSH de la hipófisis que estará muy disminuida. Dependiendo del caso, se le podrá pedir la medición de TRab. También, si hay dudas que la enfermedad de Graves sea la causante del hipertiroidismo, se le pedirán otras pruebas como captación de yodo radioactivo, para medir la avidéz que tiene la glándula por el yodo, un cintigrama para ver la forma como el yodo radioactivo se distribuye en la glándula (aspecto difuso o irregular) y otros que son de mayor especialización.

### ¿Cuáles son los síntomas más frecuentes del hipertiroidismo?

- a) Sensación de calor y aumento de la transpiración corporal, lo cual es notorio comparado con otras personas.
- b) Debilidad muscular y cansancio fácil con aquellos ejercicios que antes no constituían limitación.
- c) Temblor de las manos especialmente notorio en la motricidad fina. Palpitaciones cardíacas irregulares.
- d) Diarreas o deposiciones más frecuentes que lo habitual.
- e) Pérdida de peso a pesar de conservar un muy buen apetito.
- f) Irritabilidad, falta de concentración, ansiedad y pérdida del buen dormir.
- g) Alteraciones menstruales y dificultad para quedar embarazada.
- e) Aparición de cambios en los ojos.

### ¿Cómo se trata el hipertiroidismo?

El tratamiento dependerá de la causa que lo produce.

También es importante considerar la edad, condición física, otras enfermedades y, en el caso de la mujer, un eventual embarazo.

Los tratamientos disponibles son:

- a) Medicamentos antitiroideos, que tienen el poder de frenar la producción de hormona por el tiroides. El más usado actualmente es el Metimazol, pero en mujeres embarazadas o lactantes debe preferirse el Propil tiouracilo. Estos medicamentos controlan el hipertiroidismo pero no lo curan; como único tratamiento deben ser usados por períodos superiores a un año.
- b) Yodo radioactivo. Debe ser ingerido por vía oral y lo que se pretende es quemar e inutilizar la glándula tiroides, de modo que no haya riesgo futuro de un nuevo episodio de hipertiroidismo. Como se trata de una destrucción permanente, la persona debe tomar diariamente hormona tiroidea (una dosis) durante toda su vida.
- c) Cirugía. La extirpación de la glándula tiroides mejora el hipertiroidismo al eliminar la fuente de producción de la hormona en exceso. Igualmente, el paciente deberá recibir hormona tiroidea (T4) como medicamento durante toda su vida.

Como medicamentos agregados se usa propranolol, atenolol, etc. que no influyen en los niveles de las hormonas tiroideas, pero hacen que aquellos síntomas más molestos se atenúen, tales como taquicardia, temblor, ansiedad, etc.

El tipo de tratamiento deberá ser discutido con su médico especialista, sopesando las ventajas y desventajas de cada opción.

## 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, aquel o aquellos asertos verdaderos o falsos. Las respuestas correctas y el apoyo de una cita que sustenta cada pregunta se encuentran en una página separada.

### 1. Las etiologías más frecuentes en niños con silla turca vacía son:

- ☐ a) Deficiencia congénita del diafragma selar.
- ☐ b) Disgenesia hipofisiaria.
- ☐ c) Mutación genética.
- ☐ d) Eventos perinatales adversos.
- ☐ e) Todas las anteriores.

### 2. ¿Cuál de las siguientes alteraciones puede ser producidos en niños por la silla turca vacía o aracnoidocele?

- ☐ a) Hiperprolactinemia.
- ☐ b) Déficit de GH.
- ☐ c) Hipertiroidismo.
- ☐ d) Diabetes insípida.
- ☐ e) Hipoglicemia orgánica.

### 3. En relación a la hiperplasia macronodular suprarrenal bilateral, es correcto que: (señale la o la opciones verdaderas).

- I. La forma de presentación más frecuente es como síndrome de Cushing.
- II. Corresponde a menos del 1% de los casos de síndrome de Cushing.
- III. Es de tipo familiar con transmisión autonómica recesiva.
- IV. La edad de presentación es generalmente entre la 5ª y 6ª década de la vida.
- V. Presenta distribución similar para ambos sexos.

- ☐ a) Sólo I.
- ☐ b) I, II, III y IV.
- ☐ c) II, III, IV y V.
- ☐ d) I, II, IV y V.
- ☐ e) I, II, III y V.

### 4. En relación a la hiperplasia macronodular suprarrenal bilateral, es incorrecto decir que: (señale la o las opciones falsas).

- ☐ a) La síntesis esteroidal de esas suprarrenales es ineficiente.
- ☐ b) Pueden presentar uno o más receptores aberrantes.
- ☐ c) Se ha demostrado la presencia de receptores aberrantes, tanto ectópicos como eutópicos, en la corteza de estas glándulas suprarrenales.
- ☐ d) En el TAC o la RM de suprarrenales de estos pacientes siempre se evidencian nódulos suprarrenales bilaterales.
- ☐ e) Los receptores aberrantes, además de producir hipercortisolismo, generan proliferación celular suprarrenal.

## Autoevaluación

### 5. En relación al síndrome de Resistencia a Andrógenos, señale la alternativa correcta:

- ☐ a) La falta de desarrollo uterino se debe a la ausencia de acción de los andrógenos.
- ☐ b) Debido a la alteración estructural testicular, la resistencia se limita sólo a los andrógenos de origen gonadal.
- ☐ c) La forma más común de presentación clínica en la etapa prepuberal es semejando hernias inguinales bilaterales.
- ☐ d) El riesgo de neoplasia en el tejido gonadal es mayor en los casos con resistencia parcial que en los con resistencia completa.
- ☐ e) La ausencia del efecto de los andrógenos explica el desarrollo de osteoporosis en estos pacientes.

### 6. Respecto a la vasculitis, como complicación del tratamiento con propiltiouracilo, elija la triada con mayor probabilidad que aparezca.

- ☐ a) Fiebre, erupción cutánea maculopapulosa, artralgia.
- ☐ b) Hematuria, fiebre, ANCA positivo.
- ☐ c) Leucopenia, ANA positivo, compromiso ocular.
- ☐ d) Anemia, mialgia, insuficiencia renal.
- ☐ e) Compromiso SNC, proteinuria, compromiso pulmonar.

### 7. En la diabetes tipo 1 el período postprandial se caracteriza por: (señale la(s) opción(es) correctas):

- ☐ a) Alteración de la respuesta fisiológica con lentitud del vaciamiento gástrico postprandial debido a la gastroparesia diabética.
- ☐ b) Aumento de la producción del polipéptido amiloide del islote pancreático (Islet Amyloid Polypeptide: IAPP).
- ☐ c) Inhibición de la producción de IAPP y deficiente supresión del glucagón.
- ☐ d) Supresión de la producción postprandial de glucagón.
- ☐ e) Ninguna de las anteriores.

### 8. La determinación de la función renal es un elemento clave en el control y tratamiento de la diabetes. Su medición en la clínica es engorrosa. Por tal motivo se han desarrollado fórmulas que evitan la recolección de orina de 24 horas y facilitan esta evaluación. Elija la respuesta correcta.

- ☐ a) La fórmula Cockcroft-Gault tiene una buena correlación con la velocidad de filtración glomerular (VFG), medida isotópicamente en diabéticos tipo 2.
- ☐ b) La más reciente ecuación MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), es el mejor indicador de la función renal en diabéticos tipo 2.
- ☐ c) La nueva ecuación de la Clínica Mayo, MCQ (Cuadrática de la Mayo Clinic), es el mejor indicador de la función renal en diabéticos tipo 2.
- ☐ d) Las ecuaciones MDRD y MCQ subestiman los valores de la VFG en los diabéticos tipo 2 en las etapas de hiper y normo filtración. Esta última no es superior a MDRD en etapas de insuficiencia renal.
- ☐ e) Ninguna de las anteriores.

### 9. En el tema de litiasis renal y diabetes:

- ☐ a) Los pacientes con litiasis recurrente por ácido úrico tienen más componentes del síndrome metabólico que la población general.
- ☐ b) Las personas formadoras de cálculos de ácido úrico tienen un pH urinario inferior a 5,5.
- ☐ c) La resistencia a insulina es responsable de la mayor acidificación de la orina.
- ☐ d) La hiperinsulinemia se asocia a hiperuricemia, la cual se postula como otro componente del síndrome metabólico.
- ☐ e) Todas las anteriores.

## Autoevaluación

### 10. Respecto a la vasculitis y el uso de Propiltiouracilo, elija aquellos asertos que son verdaderos.

- ☐ a) Esta complicación es más probable de aparecer en aquel tratamiento con PTU que supera los 24 meses.
- ☐ b) El metimazol no se puede usar en reemplazo del PTU pues tienen reacción cruzada entre ellos.
- ☐ c) El tratamiento inmunosupresor debe iniciarse sólo si hay compromiso visceral.
- ☐ d) Una vez instalada la vasculitis la supresión del PTU no la revierte.
- ☐ e) Si se usa terapia inmunosupresiva ella debe de cumplir con los tiempos y plazos de los otros tipos de vasculitis.

### 11. En relación a los tumores hipofisarios hereditarios, señale la alternativa verdadera:

- ☐ a) Un 5% del total de los tumores hipofisarios son de tipo familiar.
- ☐ b) El NEM 1 y el Complejo de Carney representan la mitad de los tumores hipofisarios de tipo hereditario.
- ☐ c) Entre los adenomas hipofisarios familiares aislados, un 75% secreta hormona del crecimiento y/o prolactina.
- ☐ d) En el 15% de los pacientes con adenomas hipofisarios familiares aislados se ha encontrado que el gen AIP está mutado.
- ☐ e) Todas las anteriores son verdaderas.

### 12. Respecto a la genética de los tumores hipofisarios, señale la alternativa falsa:

- ☐ a) El Síndrome de McCune Albright es una enfermedad hereditaria caracterizada por una mutación en la subunidad alfa de la proteína G.
- ☐ b) En el NEM 1 se produce por una mutación inactivante en el gen MENIN, que codifica una proteína con actividad supresora de tumores.
- ☐ c) Entre un 25 y 40% de los pacientes con NEM 1 tienen tumores hipofisarios.
- ☐ d) En el Complejo de Carney existe una mutación en la subunidad catalítica de la proteína Kinasa A.
- ☐ e) Los adenomas hipofisarios familiares aislados con mutación en el gen AIP se presentan a menor edad y son de mayor tamaño.

## Noticias

### Noticias desde la SOCHED y otros

La Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes fue convocada por el Ministerio de Salud para actualizar las Guías GES de tratamiento de la Diabetes Tipo 2. Se designó al mismo grupo que cooperó en la elaboración de las Guías 2006, los Dres. Manuel García de los Ríos, Carmen Gloria Aylwin y Néstor Soto, quienes, en conjunto con la Dra. María Cristina Escobar, Jefa del Departamento de Enfermedades No Transmisibles de la División de Prevención y Control de Enfermedades del Ministerio de Salud, están abocados a confeccionar las Guías 2009.

**Curso Diabetes en Atención Primaria:** “Desde la Prevención a la Derivación”. Esta actividad, realizada el 2 y 3 de Abril en el Auditorio de la Telefónica Santiago, tuvo una gran convocatoria. La Diabetes se ha constituido en uno de los principales problemas de salud pública debido a su aumento epidémico y a la alta frecuencia de complicaciones crónicas. Dado que la atención de esta patología está entregada en sus primeras etapas al nivel primario, consideramos fundamental efectuar estos cursos de capacitación a médicos y equipo de salud y contribuir entregando los elementos necesarios para un adecuado manejo de la diabetes a nivel primario, como así mismo la prevención y derivación oportuna de los casos con complicaciones. Durante el mismo se entregará la actualización de la Guía GES de tratamiento de la Diabetes Tipo 2.

En el curso participan 28 docentes y cuenta con 22 horas lectivas.

En la Reunión de Directorio del 12 de Marzo 2009 se hizo un completo análisis de los alcances del Reglamento de Certificación de las Especialidades y Subespecialidades promulgado en Noviembre de 2008 (Decreto 57). Así mismo se dieron a conocer todas las gestiones efectuadas por las diferentes entidades como CONACEM, ASOCIMED, Colegio Médico, ASOFAMECH etc. ante las autoridades de salud a fin de garantizar la calidad de los especialistas de nuestro país. El directorio junto con respaldar plenamente la certificación de las especialidades por organismos competentes (Universidades con programas acreditados, CONACEM), continuará canalizando y apoyando las acciones al respecto a través de ASOCIMED, de la cual es miembro.

**Cursos y Congreso 2009.** Los invitamos a estar atentos a todas las novedades respecto a nuestros próximos cursos visitando nuestra página web. [www.soched.cl](http://www.soched.cl)

**Cambios en la constitución del Comité Científico de SOCHED 2009-2010.** Se incorporaron como nuevos miembros los socios: Dr. Sergio Brantes G., Dra. Soledad Hidalgo V., Dr. Claudio Liberman G., Dr. José Manuel López M., Dr. Alejandro Martínez A. Los nombrados

precedentemente reemplazaron a los socios: Dr. Fernando Munizaga C., Dr. Pedro Pineda B., Dr. Iván Quevedo L., Dra. María Loreto Reyes G., Dra. Andrea Sepúlveda N. y Dr. Nestor Soto I., a quienes se agradeció su valiosa cooperación.

### Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI)

El Instituto de Investigaciones Materno Infantil de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (IDIMI), se encuentra ubicado en el Hospital Clínico San Borja Arriarán, realiza actividades de relevancia nacional e internacional en las áreas de medicina reproductiva, crecimiento y desarrollo y endocrinología infantil. Su objetivo es fomentar actividades de investigación, docencia y asistencia en procedimientos clínicos, quirúrgico-endoscópicos y de laboratorio de alta complejidad en las áreas de interés.

Sus orígenes se remontan al año 1955 en el antiguo Hospital de Niños Manuel Arriarán con el Laboratorio de Investigaciones Pediátricas, agrupándose en ese entonces profesionales del área de la salud de la Universidad de Chile y del Ministerio de Salud para realizar investigación clínica en el campo de la pediatría. Así nació este importante y vanguardista centro de investigación clínico-básico que abarca los programas de Reproducción Humana y Endocrinología Infantil.

En 1979, bajo la Decanatura del Prof. Dr. Luis Hervé L., se crea el Centro de Investigaciones Materno Infantil, que dependía administrativamente del Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, trasladándose de su antiguo edificio de calle Amazonas al nuevo Hospital Paula Jaraquemada, hoy Hospital Clínico San Borja Arriarán donde ha funcionado hasta el presente.

En 1988 a petición del Sr. Decano de la Facultad de Medicina Prof. Dr. Aleksandar Goic G., el Sr. Rector Prof. Sr. Juan de Dios Vial L., crea el Instituto de Investigaciones Materno Infantil dependiente de la Facultad de Medicina (Decreto N° 3189/31.10.88).

Los académicos del IDIMI se han destacado por su activa contribución a los programas de formación de postgrado y post título de la Facultad de Medicina tanto en los programas de doctorado en ciencias médicas y los conducentes a títulos de sub-especialista en medicina reproductiva e endocrinología infantil. El instituto realiza múltiples investigaciones de vanguardia financiadas por proyectos Fondecyt, por su participación en el proyecto Fondap: Centro de Estudios Moleculares de la Célula, y proyectos de otros organismos extranjeros ( Fundación Rockefeller, OMS y NIH) y de Laboratorios Farmacéuticos. Asimismo, el cuerpo docente está abocado a crear tecnologías biomédicas de índole básico-clínica, destinadas a mejorar la calidad de vida de los pacientes. Ejemplo de estas actividades lo constituyen la estrecha colaboración

con el MINSAL en el programa de Diabetes Infantil y el programa nacional de Fertilización Asistida que se conduce en el IDIMI.

El IDIMI cuenta con infraestructura clínica, quirúrgica y de numerosos laboratorios, incluidos los de Biología Molecular, Cultivo Celular, Endocrinología Infantil y Genética, Endocrinología clínico molecular de la Reproducción, Fertilización Asistida y Andrología Molecular que favorecen el desarrollo de las diversas líneas de investigación de los programas de Reproducción Humana (regulación molecular de la biosíntesis esteroidea ovárica, ventana implantacional y de patologías como son el ovario poliquístico y la endometriosis, mecanismos moleculares y fisiopatológicos que conducen a la infertilidad masculina) y de Endocrinología Infantil (Factores de crecimiento en placenta, Trastornos endocrinológicos en niños nacidos pequeños o prematuros, Sensibilidad a la hormona de crecimiento, Función ovárica en adolescentes, Pubertad e hiperandrogenismo en diabetes mellitus tipo 1).

Este nuevo aniversario encuentra a IDIMI, en sus dos décadas de existencia, perfectamente consolidado y constituyendo un notable polo de sustentación y estímulo del desarrollo de la endocrinología chilena, tanto en su vertiente de investigación pura como aplicada. Son muchos los beneficiados y agradecidos con esta institución: pacientes, alumnos, médicos, universidades y el ámbito de la salud en general.

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes se congratula de saludar a IDIMI en esta significativa ocasión. Creemos un deber recordarlo.

## Calendario 2009 de Reuniones, Cursos, Simposios y Congresos

### Reunión Clínica SOCHED

Fecha: Sábado 18 Abril (9:30 a.m.)  
Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.  
Pediatría Pontificia Universidad Católica de Chile.

Fecha: Sábado 9 de Mayo (9:30 a.m.)  
Endocrinología Hospital Carlos Van Buren.  
Pediatría IDIMI.

Fecha: Sábado 6 de Junio (9:30 a.m.)  
Ginecología IDIMI, Ginecología.  
Endocrinología Clínica Las Condes.

Fecha: Sábado 11 de Julio (9:30 a.m.)  
Endocrinología Hospital Salvador.  
Diabetes Hospital San Juan de Dios.

Fecha: Sábado 8 de Agosto (9:30 a.m.)  
Endocrinología Hospital de Temuco.  
Pediatría Hospital San Juan de Dios.

Fecha: Sábado 12 de Septiembre (9:30 a.m.)  
Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.  
Diabetes Hospital del Salvador.

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

Lugar: Auditorio Centro Saval Manquehue. Santiago.  
Página web: [www.soched.cl](http://www.soched.cl)

### Simposio Internacional

#### El Eje Gonadal: Desde la infancia a la Adultez

Fecha: 3 y 4 de Abril 2009  
Lugar: Hotel Radisson - Vitacura - Santiago.  
Página web: [www.mednet.cl/link.cgi/Eventos/IDIMI](http://www.mednet.cl/link.cgi/Eventos/IDIMI).

### XV Congreso Chileno de Osteología y Metabolismo Mineral

#### Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo

Fecha: 24-25 Abril 2009  
Lugar: Centro de Convenciones Hotel Sheraton San Cristóbal, Santiago.

### III Jornadas de Endocrinología Ginecológica

Fecha: 8 y 9 de Mayo  
Lugar: Hotel Marriott, Las Condes-Santiago  
Página web: [www.socheg.cl](http://www.socheg.cl)

### Congreso Chileno de Climaterio

Fecha: 26 y 27 de Junio  
Lugar: Hotel Enjoy, Viña del Mar  
Página web: [www.mednet.cl/link.cgi/Eventos/Climaterio](http://www.mednet.cl/link.cgi/Eventos/Climaterio)

### Curso Síndrome Metabólico

Fecha: 26 y 27 de Junio  
Lugar: Hotel Arica, Arica  
Página web: [www.soched.cl](http://www.soched.cl)

### Curso Internacional de Patología Hipofisiaria

Fecha: 28 y 29 de Agosto. Santiago.  
Página web: [www.soched.cl](http://www.soched.cl)

### Simposio Internacional Multidisciplinario de Oncología Endocrina

Fecha: 2 y 3 de Octubre  
Lugar: Hotel Intercontinental, Santiago.  
Página web: [www.soched.cl](http://www.soched.cl)

### XXI Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

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

## Noticias

### **Cursos Internacionales 2009**

#### ***2009 Seattle Pituitary Symposium: Advances in Cushing' Syndrome***

Fecha: 9 de Mayo

Lugar: Swedish Medical Center Seattle, USA

Página web: <http://www2.eventsvc.com/swedishhealth?cat=Neurology>

#### ***8th European Congress on Menopause***

Fecha: 16-20 Mayo 2009

Lugar: ExCel Centre, London - UK

Página web: [www.kenes.com/emas-congress](http://www.kenes.com/emas-congress)

#### ***35<sup>th</sup> Meeting of the International Aldosterone Conference***

Fecha: 8 y 9 de Junio 2009

Lugar: Washington DC, USA

Página web: [www.aldosterone.org](http://www.aldosterone.org)

#### ***Endocrine Society Annual Meeting***

Fecha: 10 al 13 de Junio

Lugar: Washington DC, USA

Página web: [www.endo-society.org/meetings](http://www.endo-society.org/meetings)

#### ***XV Internacional Symposium on Atherosclerosis***

Fecha: 14 al 18 de Junio 2009

Lugar: Boston, MA. USA

Página web: [www.isa2009.org](http://www.isa2009.org)

#### ***International Symposium on Pagets Disease***

Fecha 8 al 9 de Julio

Lugar: Oxford, Reino Unido

Página web: [www.janet-crompton.com](http://www.janet-crompton.com)

#### ***36th Annual Meeting of the American Association of Diabetes Educators***

Fecha: 5 al 8 de agosto

Lugar: Atlanta, USA

Página web: [www.aadenet.org](http://www.aadenet.org)

#### ***Board Review 2009 The Endocrine Society***

Fecha: 6 al 7 de Octubre

Lugar: Atlanta, USA

Página web: [www.endo-society.org](http://www.endo-society.org)

### Respuestas de la autoevaluación

- PREGUNTA 1: Respuesta correcta: e)  
Soe Naing, Lawrence A Frohman. 2007. Empty sella. *Pediatric Endocrinology Reviews* 4 (4): 335-342.
- PREGUNTA 2: Respuestas correctas: a), b) y d)  
Soe Naing, Lawrence A Frohman. 2007. Empty sellar. *Pediatric Endocrinology Reviews* 4 (4): 335-342.
- PREGUNTA 3: Respuesta correcta: c)  
Lacroix A, Bourdeau I. 2005. Bilateral Adrenal Cushing's Syndrome: Macronodular Adrenal Hyperplasia and Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 34: 441-458.  
  
Lacroix A, N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P. 2001. Ectopic and Abnormal Hormone Receptors in Adrenal Cushing's syndrome. *Endocrine Reviews* 22: 75-110.
- PREGUNTA 4: Respuesta correcta: d)  
Lacroix A, Bourdeau I. 2005. Bilateral Adrenal Cushing's Syndrome: Macronodular Adrenal Hyperplasia and Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 34: 441-458.  
  
Lacroix A, N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P. 2001. Ectopic and Abnormal Hormone Receptors in Adrenal Cushing's syndrome. *Endocrine Reviews* 22: 75-110.
- PREGUNTA 5: Respuesta correcta: d)  
Hughes I. 2006. Androgen resistance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 4: 577-598.
- PREGUNTA 6: Respuesta correcta: b)  
Gao Y, Chen M, Ye H, Yu F, et al. 2008. Long-term outcomes of patients with propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated vasculitis. *Rheumatology* 47: 1515-1520.
- PREGUNTA 7: Respuesta correcta: c)  
Woerle HJ, Albrecht M, Linke R, Zschau S, et al. 2008. Impaired hyperglycemia- induced delay in gastris empptying in patients with type 1 diabetes deficient for islet amyloid polypeptide. *Diabetes Care* 31: 2325-2331.
- PREGUNTA 8: Respuesta correcta: d)  
Fontseré N, Bonal J, Salinas I, Ramírez de Arellano M, et al. 2008. Is the new Mayo Clinic Quadratic Equation useful for the estimation of glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients? *Diabetes Care* 31: 2265-2267.
- PREGUNTA 9: Respuesta correcta: e)  
Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan AV, Moe OW, et al. 2004. The metabolic syndrome and uric acid nepphrolithiasis: Novel features of renal manifestetion of insulin resistance. *Kidney International* 65: 386-392.
- PREGUNTA 10: Respuestas correctas: a), c)  
Gao Y, Chen M, Ye H, Yu F, et al. 2008. Long-term outcomes of patients with propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated vasculitis. *Rheumatology* 47: 1515-1520.
- PREGUNTA 11: Respuesta correcta: e)  
Daly AF, Tichomirow MA, Beckers A. 2009. Update on Familial Pituitary Tumors: from Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 to Familial Isolated Pituitary Adenoma. *Horm Res*; 71 (suppl 1): 105-111.
- PREGUNTA 12: Respuesta correcta: a)  
Daly AF, Tichomirow MA, Beckers A. 2009. Update on Familial Pituitary Tumors: from Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 to Familial Isolated Pituitary Adenoma. *Horm Res*; 71 (suppl 1): 105-111.

## Fe de Erratas

En el trabajo: "La Melatonina reduce la respuesta de cortisol al ACTH en humanos", de los autores Campino C., Valenzuela F, Arteaga E, et al., reproducido de la Revista Médica de Chile en el volumen 2: 13-18, 2009 de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, se omitió la tabla N° 3. El contenido de dicha tabla es el siguiente:

**Tabla 3.** Curso temporal de las concentraciones séricas de prolactina (pg/mL) en sujetos suprimidos con dexametasona (n = 8), después de ingerir una dosis única de melatonina (6 mg) o placebo

| Tiempo | (min)  | Placebo    | Melatonina |
|--------|--------|------------|------------|
| Basal  | (- 30) | 6,5 ± 0,9  | 6,5 ± 0,9  |
|        | (0)    | 6,0 ± 0,9  | 6,5 ± 0,9  |
|        | (+15)  | 5,8 ± 0,9* | 6,5 ± 0,9  |
|        | (+30)  | 5,4 ± 0,9* | 6,9 ± 0,7† |
|        | (+45)  | 5,3 ± 0,9* | 6,7 ± 0,8† |
|        | (+60)  | 5,1 ± 0,8* | 6,5 ± 0,3† |

Valores corresponden a promedio ± EE. El tiempo indicado entre paréntesis corresponde al tiempo al que se inyectó ACTH (ver métodos). Melatonina fue ingerida inmediatamente después de extraída la muestra basal. \*Diferente al basal ( $p < 0,05$  ANOVA de una vía para muestras repetidas, seguido de análisis de Tukey para encontrar las diferencias). †Distinto al placebo al mismo intervalo de tiempo ( $p < 0,01$  análisis de modelos mixtos).

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

### Abreviaturas de Instituciones

|                                               |        |
|-----------------------------------------------|--------|
| American Diabetes Association                 | ADA    |
| Food and Drug Administration (EEUU)           | FDA    |
| Instituto de Salud Pública (Chile)            | ISP    |
| Ministerio de Salud (Chile)                   | MINSAL |
| Nacional Institute of Health (EEUU)           | NIH    |
| Organización Mundial de la Salud              | OMS    |
| Organización Panamericana de la Salud         | OPS    |
| Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes | SOCHED |

Nótese que a ninguna abreviatura o sigla se le agrega "s" para indicar plural.