

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Sumario

Carta Abierta

Pág. 110

Editorial

Conflicto de intereses en la profesión médica.

Pág. 111

Artículos Originales

Diabetes Mellitus tipo 2 e intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes con obesidad: ¿una epidemia moderna?

Pág. 113

Síndrome metabólico en niñas púberes con hiperplasia suprarrenal congénita clásica (HSRC-C).

Pág. 121

Utilidad de la PTH intraoperatoria como predictor de curación quirúrgica en hiperparatiroidismo primario.

Pág. 127

Caso Clínico

Cáncer medular de tiroides de curso agresivo, probablemente esporádico, en un adolescente varón.

Pág. 131

Artículo por Invitación

Farmacología e indicaciones de los preparados anovulatorios.

Pág. 139

Summary

Open Letter

pp. 110

Editorial

Conflict of interest in the medical profession.

pp. 111

Original Articles

Frequency of diabetes mellitus and glucose intolerance among obese children and adolescents.

pp. 113

Metabolic syndrome among puberal girls with classic congenital adrenal hyperplasia.

pp. 121

Intraoperative measurement of PTH as predictor of an adequate surgical excision of lesions causing primary hyperthyroidism.

pp. 127

Case Reports

Medullary thyroid cancer in a 14 years old male. case report.

pp. 131

Invited Reviews

Pharmacology and indications of anovulatory drugs.

pp. 139

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

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

Editor

Dr. José Manuel López Moreno

Co-Editor Médico

Dra. Gloria López Stewart

Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

Traducción al inglés

Dr. Daniel Bunout Barnet

Secretaría

Srta. Katterine Aravena Hernández

Comité Editorial Asesor

Endocrinología de Adultos

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

Endocrinología Infantil

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

Diabetología y Metabolismo

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

Ciencias Básicas

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

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

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

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

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

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

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes 2010

Valor de las Suscripciones:

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

Todos los valores señalados precedentemente incluyen IVA.

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

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

Dirección Postal Revista SOCHED

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

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

Fax: (56) - 02 - 753 5556

e-mail: revendodiab@soched.cl

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



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^{er} piso, Providencia. Santiago, Chile

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

Contenido

Carta Abierta Nelson Wohllk y José M. López M.	110
Editorial Conflicto de intereses en la profesión médica. José M. López M.	111
Artículos Originales Diabetes Mellitus tipo 2 e intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes con obesidad: ¿una epidemia moderna? Francisca Eyzaguirre, Rossana Román, Ricardo Silva y Hernán García B.	113
Síndrome metabólico en niñas púberes con hiperplasia suprarrenal congénita clásica (HSRC-C). Francisca Ugarte P., Vivian Gallardo T., Carolina Sepúlveda R., Ethel Codner D., Germán Iñiguez V., Soledad Villanueva T. y Faustino Alonso T.	121
Utilidad de la PTH intraoperatoria como predictor de curación quirúrgica en hiperparatiroidismo primario. José Miguel Domínguez, Soledad Velasco, Ignacio Goñi, Augusto León, Hernán González, Raúl Claire, Eugenio Arteaga, Claudia Campusano, Carlos Fardella, José Manuel López, Lorena Mosso, José Adolfo Rodríguez y Gilberto González.	127
Caso Clínico Cáncer medular de tiroides de curso agresivo, probablemente esporádico, en un adolescente varón. Rodrigo Bancalari, Marcela Molina, Pilar Orellana, María Angélica Wietstruck, Francisco Barriga, Alejandro Martínez, Andreina Cattani y Hernán García B.	131
Artículo por Invitación Farmacología e indicaciones de los preparados anovulatorios. Paulina Villaseca.	135
Ética Humanismo y Sociedad Medios de comunicación y relaciones en salud. José Carlos Bermejo.	139
El conflicto de interés en el ejercicio de la Medicina. Lorena Mosso.	141
Personajes de la Endocrinología Dr. Grant W. Liddle. José M. López M.	146
Entrevistas Jan-Maarten Wit M.D. Verónica Mericq	148
Dr. John P. Bilezikian. Gilberto González.	150
Rincón de la Bioestadística Modelación estadística: La regresión lineal múltiple (parte 2). Gabriel Cavada Ch.	152
Educación de pacientes Hipotiroidismo congénito. Adaptado de Hormone Foundation, USA.	156
Autoevaluación Preguntas de Endocrinología, Endocrinología Infantil y Diabetes Mellitus. José M. López M., Gloria López S. y Hernán García B.	158
Comentario Pombo M ^a Isabel Hernández.	161
Noticias desde SOCHED Calendario de Cursos, Simposios y Congresos.	162
Obituario	164
Instrucciones a los autores	165

Content

Open letter Nelson Wohllk and José M. López M.	110
Editorial Conflict of interest in the medical profession. José M. López M.	111
Original Articles Frequency of diabetes mellitus and glucose intolerance among obese children and adolescents. Francisca Eyzaguirre, Rossana Román, Ricardo Silva and Hernán García B.	113
Metabolic syndrome among puberal girls with classic congenital adrenal hyperplasia. Francisca Ugarte P., Vivian Gallardo T., Carolina Sepúlveda R., Ethel Codner D., Germán Iñiguez V., Soledad Villanueva T. and Faustino Alonso T.	121
Intraoperative measurement of PTH as predictor of an adequate surgical excision of lesions causing primary hyperthyroidism. José Miguel Domínguez, Soledad Velasco, Ignacio Goñi, Augusto León, Hernán González, Raúl Claire, Eugenio Arteaga, Claudia Campusano, Carlos Fardella, José Manuel López, Lorena Mosso, José Adolfo Rodríguez and Gilberto González.	127
Case Report Medullary thyroid cancer in a 14 years old male. Case report. Rodrigo Bancalari, Marcela Molina, Pilar Orellana, María Angélica Wietstruck, Francisco Barriga, Alejandro Martínez, Andreina Cattani and Hernán García B.	131
Invited review Pharmacology and indications of anovulatory drugs. Paulina Villaseca.	135
Ethics, Humanism and Society Media and relationships in health. José Carlos Bermejo.	139
Conflicts of interest in medical practice. Lorena Mosso.	141
Outstanding Endocrinologists Dr. Grant W. Liddle. José M. López M.	146
Interviews Jan-Maarten Wit M.D. Verónica Mericq	148
Dr. John P. Bilezikian. Gilberto González.	150
Biostatistical Corner Statistical modelation. Multiple linear regression. Gabriel Cavada Ch.	152
Patient Education Congenital hypothyroidism. Adapted from Hormone Foundation USA.	156
Self Assessment Endocrinology questions. Pediatric endocrinology. José M. López M., Gloria López S. and Hernán García B.	158
Commentary Pombo M ^a Isabel Hernández.	161
SOCHED News Courses, Symposiums and Congress.	162
Obituary	164
Instructions to authors	165

Carta Abierta

Carta abierta a nuestros lectores

Open letter

Este es el primer número de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes que aparece posterior a la gigantesca tragedia que azotó a parte importante de nuestro país. Sirva esta carta para rendir un emocionado y respetuoso homenaje a todos los compatriotas sobre los cuales cayó esta carga de sufrimiento personal y colectivo. Tras miles de vivencias personales, que trasuntan impotencia y perplejidad ante lo no comprensible de una naturaleza desbocada en tierra y mar, emerge potente y orgullosa la resiliencia de un pueblo que en su fibra más íntima está intacto en sus valores, desnudo de lo material, pero incólume en lo moral.

La entereza, temple y dignidad de tantos hombres y mujeres ante lo inmanejable del presente y lo impredecible del futuro se reflejó en esa bandera rota y sucia de barro, sostenida con decisión y entereza por alguien que buscaba a su madre damnificada, imagen que en un solo cuadro condensa lo mejor de lo nuestro, el alma noble y sufrida de la nación chilena.

Desde nuestra condición de médicos hemos aprendido como el dolor iguala a los seres humanos, con un rasero que es independiente de lo accesorio y pasajero. Esta experiencia sobre la desventura humana la hemos adquirido destilada gota a gota en el cuidado de nuestros pacientes. Ahora, esta desventura la vivimos en un largo minuto, al unísono, masiva y terriblemente, quedando luego ella instalada en las imágenes de los despojos de lo que eran ciudades, pueblos y caletas, y lo que es más triste y doloroso, en los nombres de tantos seres fallecidos o desaparecidos. Esas profusamente repetidas imágenes servirán para mantener en el presente del cada día lo sucedido. Si alguien se acostumbra ante el estímulo repetido escuche con atención la lista enorme de aquellos que antes de ese minuto eran y ya no lo son. Cualquiera de nosotros podría haber estado en esa lista.

La memoria, como albacea celosa de lo acaecido, no puede desvanecerse; le corresponde mantener en presente el sentido de la fragilidad humana, pero a la vez ser historia constructora de esperanzada fortaleza en nuestros hijos.

A la sombra aciaga de este recuerdo hemos sido congregados a levantar la frente y mirar el futuro que hay que reconquistar, con fuerza y solidaridad sin palabras con el compatriota cercano. Para erguirnos orgullosos y hacer de Chile un gran hogar hay un solo camino, el de la responsabilidad a todo trance en el deber, enseñar y dar lo mejor de cada uno, el trabajar sin desmayo, el creer que el otro es mejor que uno. En esta cruzada de esfuerzo que se inicia, la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes y SOCHED, se ponen con decidido ahínco en camino y convidan a todos sus lectores y socios a ser parte activa, sin descanso, de esta gran cruzada nacional.

Dr. José Manuel López M.
Editor

Dr. Nelson Wohlk
Presidente SOCHED

Conflicto de intereses en la profesión médica

Conflict of interest in the medical profession

La vida en sociedad implica una madeja de interrelaciones donde se conjugan intereses y prioridades de variada índole, y dan origen a acciones que representan total o parcialmente esos intereses.

La medicina, en general, y la profesión médica en particular, no se excluyen de este juego de intereses, con la particularidad en el caso del médico que éste ha definido y optado previamente el privilegiar el interés del paciente por sobre otras consideraciones. Cuando en el recto desarrollo de esta opción se anteponen otros intereses, que de algún modo desvirtúan o diluyen el primario se habla de conflicto de intereses.

El Dr. D.F. Thompson¹, definió acertadamente el conflicto de intereses como “aquella situación donde la opinión, dirección, o acción, que debería estar determinada por el valor primario ético y profesional de conseguir lo mejor para el paciente, se desdibuja, cambia, o es influenciada por otros intereses: económicos, científicos, de poder, prestigio profesional, figuración social, etc. La definición precedente implica que: a) exista al menos una dualidad de intereses que eventualmente puedan colisionar; b) que el interés secundario no es malo en sí mismo por definición, sino en tanto cuanto entre en conflicto con el interés primario; c) el conflicto de intereses es una condición y no una conducta, y respecto de la cual las circunstancias, y no el resultado de las acción, determinan la presencia del conflicto.

En el accionar médico el conflicto de intereses muestra una incidencia aceleradamente creciente, determinando que el tema tome tribuna en las organizaciones médicas científicas y gremiales; es por ello que la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes tiene interés en crear una instancia de reflexión al respecto. En la sección Humanismo de este número la Dra. Lorena Mosso G. aborda algunos aspectos del tema.

El aumento señalado de los conflictos de intereses reconoce varias causas, que conjugadas explican gran parte del fenómeno. Las que merecen ser nombradas son: 1) Que hoy en día es evidente la pluralidad de roles que el médico ejerce, algunos distantes de la práctica clínica. Así, un médico puede ser profesor universitario, clínico tratante, director de un laboratorio, ejecutivo de una institución proveedora de salud, editor de una revista, etc. Es evidente que este variado y multifacético ramillete de responsabilidades e intereses en algún momento puedan ser conflictivos con la función primaria que significa ser médico tratante; 2) La creciente consideración de la Medicina como un bien de mercado, la expone al libre juego de éste, pudiendo el bien primario pasar incluso desapercibido o minimizado; 3) No ayuda tampoco a un análisis sereno y estable el hecho que la medicina va incorporando día a día, a una velocidad pasmosa, nuevas situaciones, impensadas tan sólo hace pocos años atrás. En este mundo emergente de novedades y nuevas situaciones se confunden también los gustos del paciente con lo que es realmente bueno para él; 4) También influye que nuestra sociedad occidental ha derivado a una suerte de personalización y privatización del ámbito moral, de modo que cada cual sitúa y define los límites del bien ético. Ello sucede a pesar que no es adecuado que el mismo individuo sea juez y parte en estas decisiones; es necesario un principio rector anterior que lo guíe en el análisis de la situación que enfrenta; 5) La existencia de vacíos legales genera erróneamente en algunos el pensamiento que lo que no es ilegal adquiere la condición de éticamente aceptable. Sin embargo, lo legal y reglamentario no cumple por sí mismo con la bondad ética.

El conflicto de intereses que hemos definido como una situación, puede aparecer o manifestarse sin la voluntad del médico, lo que es más probable que ocurra según mayor sea la posición o influencia del profesional. En esta encrucijada, cuando el conflicto aparece sin la voluntad del profesional, este puede pasar desapercibido, sin toma de conciencia por parte del médico, y de este modo perdurar como una situación lesiva respecto del interés del paciente.

El conflicto de intereses en medicina se ha situado preferentemente en el área de la prescripción medicamentosa y en la relación, directa o indirecta, con la industria farmacéutica. Esto es explicable porque la relación del profesional con la casas proveedoras de medicamentos es un campo sensible que potencialmente deriva en beneficios de índole variada (regalos, viajes, publicidad, etc), todo lo cual representa en último término una carga solventada por los propios pacientes. No olvidar que la industria se debe a sus dueños y el médico a su paciente.

Editorial

En una reciente publicación Blue et al, encontraron que en 256 revistas analizadas, el 77% de los autores de los artículos publicados en ellas aparecían con posibles conflictos de intereses, especialmente en su relación con la industria farmacéutica².

Otra fuente eventual de conflicto reside en el campo de la investigación, en lo que dice con el reclutamiento de pacientes y controles, el pago directo por efectuar el protocolo, la comunicación de resultados desfavorables, proposición de revisores, información en los manuscritos de medicamentos usados, etc.

Ante este sinnúmero de posibles fuentes de conflicto, sin pretender agotar el tema, pero con el ánimo de esbozar algunas directrices que ayuden al médico, valgan las siguientes consideraciones prácticas: a) Estar abierto a aceptar que en el ejercicio profesional puede haber conflicto de intereses; b) Si lo hay, identificar el problema y los objetivos de la contraparte; c) Definir los límites del conflicto; d) Preservar a toda costa la transparencia; e) Estar abierto a considerar y analizar cada nueva situación; f) Declarar explícitamente ante la comunidad relevante el potencial conflicto, con comunicación amplia y directa de los términos del acuerdo; g) Favorecer la reglamentación y la creación de estructuras de apoyo y pautas de acción, generales y estables^{3,4}; h) Cuando hay conflicto insalvable, considerar la renuncia o el reemplazo temporal de la actividad.

Como corolario, todo lo dicho precedentemente se asienta en un pilar insustituible, que es la integridad moral del médico. Desde ese atalaya de rectitud es aconsejable tomar prevenciones ante la dualidad, mantener transparencia permanente en el actuar, análisis sistemático, y en caso de perplejidad, asesoría especializada. Quizás, en el último examen personal y puesto ante una disyuntiva compleja, la pregunta válida y aclaratoria sería. ¿Me siento cómodo comunicando este hecho a mis pacientes, a mis colegas, a mis alumnos? En el silencio interior de cada uno, la respuesta no verbalizada dirá si se está en la senda correcta o no.

Dr. José Manuel López M.
Editor

Referencias

- 1.- Thompson DF. 1993. Understanding financial conflicts of interest. *New Engl J Med* 329: 573-576.
- 2.- Blum JA, Freeman K, Dart RC, Cooper RJ. 2009. Requirements and definitions in conflict of interest policies of medical journals. *JAMA* 302: 2230-2234.
- 3.- Asociación de Sociedades Científicas Médicas de Chile. 2005. Recomendaciones para el control de conflictos de intereses. *Rev Med Chile*; 133: 607-608.
- 4.- Salas S, Osorio M, Vial P, et al. 2006. Conflictos de intereses en la práctica clínica. Análisis ético de algunas relaciones con la industria. *Rev Med Chile*; 134: 1576-1582.

Diabetes Mellitus tipo 2 e intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes con obesidad: ¿Una epidemia moderna?

Francisca Eyzaguirre^{1,2}, Rossana Román^{2,3}, Ricardo Silva² y Hernán García B.^{1,2}

Frequency of diabetes mellitus and glucose intolerance among obese children and adolescents

Background: The prevalence obesity, type 2 diabetes (DM2) and glucose intolerance among children is increasing worldwide. **Aim:** To assess the frequency of DM2 and GI among severely obese children and adolescents. **Patients and Methods:** Cross sectional study of 69 children and adolescents aged 12 ± 3 years with a mean body mass index (BMI) z score of 2.9 ± 0.6 . An oral glucose tolerance test (OGTT) was performed, measuring fasting and 120 minutes blood glucose and insulin. According to these results two patients had diabetes mellitus and 4 had glucose intolerance. Previously studied patients, five with diabetes mellitus and two with glucose intolerance were incorporated to the present study. These 13 participants were compared with the remaining 63 children without abnormalities in glucose metabolism, considered as controls. **Results:** Body mass index among children with glucose intolerance, diabetes mellitus and controls was 33.8 ± 6.4 , 26.7 ± 5.1 and 29.4 ± 4.5 kg/m², respectively, $p = 0.03$. Basal and 120 min insulin levels were also significantly higher among children with glucose intolerance compared with diabetics and controls. Homeostasis model assessment for insulin resistance was significantly lower in controls than in children with diabetes or glucose intolerance. **Conclusions:** Eight percent of this group of obese children and adolescents had DM2 or glucose intolerance. Oral glucose tolerance test should be included in the routine assessment of obese children to diagnose abnormalities of glucose metabolism.

Key words: ...

¹Unidad de Endocrinología Infantil, Pontificia Universidad Católica de Chile.
²Centro Endocrinológico Clínica Santa María (CSM), Santiago, Chile.
³Instituto de Investigaciones Materno Infantiles, Universidad de Chile.

Correspondencia a:
Dr. Hernán García Bruce
Departamento de Pediatría
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Lira 85, 5° piso, Santiago, Chile.
Código postal: 833-0074, Santiago
Teléfono: 354 3402
E-mail: hgarciab@med.puc.cl

Recibido: 10 de Febrero de 2010
Aceptado: 12 de Marzo de 2010

Introducción

El notorio aumento de la obesidad en niños y adolescentes se ha convertido en un emergente problema de salud pública a nivel mundial. Una reciente comunicación mostró que aproximadamente el 18,4% de los niños norteamericanos son ya obesos a los 4 años de edad¹ y un porcentaje similar de los escolares con índice de masa corporal (IMC) > percentil 95 de las curvas CDC; además, un 18% de ellos tienen sobrepeso (IMC entre percentiles 85y 95²). Ambas condiciones se asocian a alteraciones en el perfil lipídico, metabolismo de los carbohidratos: intolerancia a la glucosa (prediabetes) y diabetes, hipertensión arterial, elevación de los niveles de insulina, así como a un mayor riesgo de obesidad, enfermedades cardiovasculares y mortalidad en la

edad adulta³⁻⁵. En Estados Unidos la diabetes tipo 2 (DM2) ha aumentado su prevalencia en niños y adolescentes afectando más a etnias como la afro-americana, mexicano-americana y a nativos americanos, hecho explicado en parte por razones genéticas, pero también por la mayor prevalencia de obesidad que exhiben esas poblaciones⁶.

La resistencia a insulina (IR) es una condición que ha demostrado ser predictora de DM2 en estudios prospectivos realizados en comunidades de indios Pima⁷, en hijos de padres con DM2⁸ y en otros grupos de riesgo como afroamericanos, aborígenes australianos⁹ y también mapuches. La obesidad, principalmente la de tipo abdominal, como tal es un estado de IR ya que el tejido adiposo secreta adipocinas como TNF-alfa e IL-6 que juegan un papel directo en la IR, inhibiendo la acción insulínica¹⁰. En niños otros factores de riesgo para

Artículo Original

IR son el nacer pequeño o grande para la edad gestacional, aumentar mucho su peso durante los primeros años de vida¹¹, tener acantosis nigricans y ovarios poliquísticos; la pubertad por sí misma induce un estado de IR¹² y también influye la historia familiar de DM2, prediabetes, dislipidemia o enfermedad aterosclerótica en menores de 50 años^{13,14}. En una cohorte de adolescentes obesos brasileños se demostró que la presencia de dos o más de estos factores riesgo se asocia a mayor IR¹⁵.

La IR propia de la obesidad abdominal precede por largo tiempo la aparición de IGT y DM2. Aproximadamente un 40% de los obesos con IR presentan además Síndrome Metabólico (SM), entidad descrita inicialmente en adultos y que agrupa componentes como obesidad abdominal, hipertensión arterial, dislipidemia y glicemia elevada, lo que en conjunto predice mejor el riesgo cardiometabólico que cada uno de sus componentes por separado¹⁶. La hiperglicemia en ayunas o posterior a la carga de glucosa es el criterio menos observado en los niños con SM¹⁷. En adultos, la hiperglicemia se asocia a mayor riesgo cardiovascular¹⁸ y diabetes mellitus¹⁹. Aunque aún no existen criterios y puntos de corte universalmente aceptados para definir los criterios diagnósticos de SM en la edad pediátrica, progresivamente su uso se hace más habitual para lograr focalizar los esfuerzos preventivos en los niños y adolescentes obesos con mayor riesgo de desarrollar ITG o DM2 o enfermedad cardiovascular temprana^{20,21}.

En Chile, la obesidad ha aumentado en forma importante en los últimos años. Según datos de la JUNAEB, el año 2008 el 20,8% de los niños que cursaban primero básico era obeso, una cifra que aumentó en casi 5% respecto del año 2000²². Se espera que a la luz de estos índices veremos más casos de ITG y DM2 en población cada vez más joven, incluyendo niños y adolescentes, situación que de hecho se está observando en las consultas de Endocrinología pediátrica en todo el país.

El presente estudio tiene como objetivo establecer la incidencia de DM2 e ITG en una población de niños y adolescentes chilenos que consultan por obesidad importante y comparar sus características clínicas y de laboratorio con pacientes igualmente obesos, pero sin alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono.

Sujetos y Métodos

Se estudió mediante un corte transversal a 69 niños y adolescentes que consultaron por obesidad importante e ingresaron a un programa de manejo multidisciplinario de la obesidad en el Centro Endocrinológico de la Clínica Santa María, en un período de 24 meses. Se excluyeron pacientes con historia previa de diabetes, prediabetes, hipercolesterolemia familiar, así como niños con desórdenes genéticos asociados a obesidad (ej. síndromes de Prader Willi, Turner). Todos los pacientes fueron evaluados por endocrinólogos pediatras, consignándose sus datos antropométricos; el peso fue medido con una balanza con precisión de 100 gr (Seca®), y la estatura con un estadiómetro

Harpender fijo en la pared con precisión de 1 mm. Se calculó el IMC (kg/m^2) y su desviación estándar (DS). Estos datos fueron clasificados usando las curvas del National Center for Health Statistics (NCHS), utilizadas en los Servicios de Salud para evaluar a la población chilena^{23,24}. La etapa puberal se clasificó de acuerdo a los estadios de Tanner²⁵. Asimismo, se consignó la presencia de acantosis nigricans, estrías cutáneas violáceas, bocio o cualquier otra alteración al examen físico. La presión arterial (PA) se midió con un esfigmomanómetro cuyo manguito era apropiado al largo del brazo y la edad de los pacientes; ellos se clasificaron como normotensos (PA sistólica o diastólica $< \text{p}90$), prehipertensos ($> \text{p}90$) o hipertensos (PA $> \text{p}95$), de acuerdo a los valores de normalidad publicados para edad, sexo y estatura por la Task Force en el año 2004²⁶.

En todos se realizó perfil bioquímico, perfil lipídico, T4, TSH y una prueba de tolerancia a la glucosa oral (TTGO) utilizando una carga de 1,75 gr/kg (máximo 75 g) con medición simultánea en sangre de glucosa e insulina en ayunas y a las 2 horas de ingerir la carga. Se consideró diagnóstico de diabetes una glicemia de ayunas repetida $> 126 \text{ mg}/\text{dL}$ o $> 200 \text{ mg}/\text{dL}$ a los 120 minutos después de la carga oral de glucosa; consideramos ITG (prediabetes) a una glicemia basal repetida entre 100-125 mg/dL (hiperglicemia de ayunas) o entre 140-200 mg/dL a las dos horas de la carga de glucosa oral (hiperglicemia post carga)²⁷. Aunque no existe un punto de corte establecido para los valores de insulinemia, basados en nuestra experiencia clínica (datos no publicados), consideramos en forma arbitraria como elevada una insulinemia basal $> 35 \text{ uUI}/\text{mL}$ o, después de la carga de glucosa $> 60 \text{ uUI}/\text{mL}$ en niños prepuberales o $> 100 \text{ uUI}/\text{mL}$ en adolescentes. Con los valores de glicemia e insulinemia basales se calculó en todos los pacientes el índice HOMA (glicemia (mg/dL) x insulinemia (uUI/mL)/405), índice que aunque tampoco cuenta con puntos de corte validados, ha sido validado con el Clamp Euglicémico en niños y adolescentes²⁸.

Para estudiar las características clínicas y bioquímicas de los niños con DM2 o Prediabetes y compararlas con obesos sin alteraciones del TTGO los pacientes aquí identificados (n: 6) se consideraron en conjunto con 7 niños previamente diagnosticados en nuestra institución (n total: 13). En 3 de los pacientes con DM2 previamente diagnosticados no se dispuso del TTGO porque sus glicemias en ayunas sobrepasaban ampliamente el punto de corte para el diagnóstico de DM2. El grupo control estuvo constituido por los sujetos obesos restantes (n: 63) con TTGO normal. La investigación contó con la aprobación del comité de Ética de la CSM, y con el consentimiento informado de los padres de los niños.

Todos los exámenes de laboratorio se realizaron en el Laboratorio clínico de la Clínica Santa María. La Insulina se determinó mediante radioinmunoensayo (RIA) con el sistema Coat-a-Count kit de DPC (Diagnostic Products Corporation) al igual que la T_4 . La TSH se midió por el método de quimioluminiscencia con una sensibilidad de 0,002 uUI/mL. Las determinaciones de glicemia se realizaron por el método

de glucosa oxidasa de Roche Diagnostics (Mannheim, Alemania), con coeficientes de variación intra e interensayo de 2,5%. El colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL se cuantificaron con Reflotron™ System of Diagnosis (Roche™ Diagnostics).

Análisis Estadístico

Para las comparaciones de promedios entre grupos se utilizó el Análisis de la Varianza (ANOVA) y el Test de comparaciones múltiples de Bonferroni. La comparación de promedios entre 2 grupos (control e intolerantes + diabéticos) se hizo usando el test t de Student para muestras independientes. Para comparar porcentajes se usó el test de chi-cuadrado.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows (versión 13.0; SPSS, Chicago, IL). Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

La edad promedio de los 69 niños y adolescentes obesos estudiados fue: $12,1 \pm 2,5$ años y su IMC $+2,9 \pm 0,6$ (dispersión: 1,9-3,7). El TTGO permitió diagnosticar 2 (2,9%) casos de diabetes asintomática y 4 (5,8%) de intolerancia a la glucosa según los criterios establecidos para los 69 niños asintomáticos que concurren al programa de tratamiento de su obesidad, sin tener antecedentes de DM2. Hubo 2 niños con una glicemia de ayuno entre 100 y 126 mg/dL y glicemia poscarga normal; en ellos una segunda glicemia de ayunas fue normal por lo que se consideraron dentro del grupo control; no obstante, se estableció un protocolo de seguimiento especial en estos pacientes. Las características de los pacientes al ingreso se resumen en la Tabla 1.

Las comparaciones clínicas y bioquímicas entre los 3 grupos (C, ITG y DM2), no mostraron diferencias para edad, sexo o estado puberal, pero sí para IMC ($p < 0,001$). El IMC fue significativamente más alto en los pacientes ITG respecto de los DM2 y C. Los DM presentaron una estatura significativamente menor que los controles. Además, se observó una tendencia, no significativa, respecto de la presencia de acantosis nigricans en el grupo de niños ITG (80% la presentaba al ingreso vs 37% de los C y 20% de los DM).

Al comparar los resultados del TTGO se observaron diferencias en los valores de glicemia e insulinemia basal y postcarga, así como en el índice HOMA. Los ITG tuvieron los niveles de insulinemia más elevados y tanto DM como ITG presentaron mayor HOMA. En la Tabla 2 se resumen los resultados de la comparación entre los 3 grupos.

En los niños prepúberes y púberes la insulinemia basal fue $14,8 \pm 8,4$ uUI/mL y $21,1 \pm 19,8$ uUI/mL y la insulinemia postcarga $65,0 \pm 50,4$ uUI/mL y $120,0 \pm 132,9$ uUI/mL, respectivamente. Un niño prepupal (4,2%) tenía insulina basal elevada y 9 (37,5%) presentaron valores de insulina elevados a los 120 minutos del TTGO. Por su parte en el grupo de los pacientes puberales, 6 (11,5%) presentaron insulinemia basal elevada y 20 (38,5%) también elevada después de la carga oral de glucosa. Al considerar el grupo C, un 6,4% de ellos (4 casos) presentaron insulinemia basal elevada y 38,1% (24 pacientes) niveles elevados postcarga según los parámetros establecidos arbitrariamente por nosotros de acuerdo a su desarrollo puberal.

Con respecto a los valores del perfil lipídico, los pacientes DM registraron un promedio de colesterol total y LDL levemente superiores a los ITG y OBC, pero sin ser significativo. No se observaron diferencias en los promedios de presión arterial sistólica ni diastólica; sin

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

	Grupo total	ITG	DM	Control
n	76	6	7	63
Edad (años) (Dispersión)	$12,1 \pm 2,5$ (4,5 - 17)	$12,7 \pm 2,3$ (9,7 - 16,3)	$12,6 \pm 3,9$ (4,5 - 16,5)	$12,0 \pm 2,5$ (7,2 - 17)
Hombres /Mujeres (%)	54 / 46	33 / 67	29 / 71	59 / 41
Prepúberes/Púberes (%)	32 / 68	17 / 83	43 / 57	32 / 68
IMC (kg/m ²) (Dispersión)	$29,5 \pm 4,9$ (19,6 - 50)	$33,8 \pm 6,4$ (28 - 43,1)	$26,7 \pm 5,1$ (19,6 - 33,5)	$29,4 \pm 4,5$ (23 - 50)
Valor z de IMC (DS) (Dispersión)	$2,9 \pm 0,6$ (1,3 - 4,3)	$3,2 \pm 0,6^*$ (2,4 - 4,0)	$2,3 \pm 0,6^{**}$ (1,3 - 2,9)	$2,9 \pm 0,6$ (1,8 - 4,3)
Valor z de talla (DS) (Dispersión)	$0,4 \pm 1,1$ (-2,1 - 2,9)	$0,4 \pm 0,9$ (-0,9 - 1,5)	$-0,5 \pm 0,8^{\circ}$ (-1,5 - 1,2)	$0,4 \pm 1,1$ (-2,1 - 2,9)

ITG = Intolerante a la glucosa; DM2 = Diabetes Mellitus tipo 2; IMC DS = índice de masa corporal y desviación estándar, M = masculino, F = femenino. *ITG > DM2 ($p = 0,012$) y DM2 < Control ($p = 0,028$). $^{\circ}$ DM2 < Control ($p = 0,034$).

Artículo Original

Tabla 2. Glicemia e insulinemia basales y post carga (TTGO) en niños y adolescentes obesos diabéticos, intolerantes a la glucosa y controles

	n	Glicemia basal (mg/dL)	Glicemia 120 min (mg/dL)	Insulina basal (uUI/mL)	Insulina 120 min (uUI/mL)	HOMA
ITG	6	97 ± 14	171 ± 23§	42 ± 45¥	268 ± 191‡	10,2 ± 11¶
DM 2	7	182 ± 90*	220 ± 29§	22 ± 16	76 ± 73	10,3 ± 4 ¶
Control	63	86 ± 11	99 ± 16	17 ± 11	89 ± 98	3,7 ± 3
p		*	§	¥	‡	¶

* DM2 > Control (p < 0,001) e ITG (p < 0,001). § DM2 > Control (p < 0,001) e ITG (p < 0,001). ¥ ITG > Control (p = 0,001). ‡ ITG > Control (p = 0,001) y > DM2 (p = 0,04). ¶ ITG > Control (p = 0,001) y DM2 > Control (p = 0,006).

Tabla 3. Perfil lipídico, TSH y presión arterial (PA) de los grupos estudiados

	Colesterol total (mg/dL)	Triglicéridos (mg/dL)	LDL (mg/dL)	PA sistólica (mm/Hg)	PA diastólica (mm/Hg)	TSH (uUI/mL)
ITG	167 ± 32	147 ± 87	113 ± 32	131 ± 27	82 ± 8	3,6 ± 2,1
DM 2	205 ± 52	145 ± 48	131 ± 38	117 ± 12	10 ± 4	2,9 ± 1,3
Control	184 ± 35	110 ± 69	119 ± 29	115 ± 16	68 ± 12	2,3 ± 1,2
p	NS	NS	NS	NS	NS	NS

embargo, se diagnosticaron 7 pacientes con prehipertensión y 3 pacientes con hipertensión, los que se distribuyeron en todos los grupos. La función tiroidea no mostró diferencias significativas, aunque se aprecia una tendencia a mayor TSH en los ITG y DM2 respecto de los C. No hubo pacientes con hipotiroidismo, pero 3 pacientes (1 en cada grupo) presentaron una TSH elevada pero < de 10 uUI/mL, compatible con hipotiroidismo subclínico (Tabla 3).

En la Tabla 4 se describen individualmente las características clínicas y de laboratorio de los 13 pacientes obesos que presentaron ITG (n: 6) o DM2 (n: 7) (6 diagnosticados en este estudio y 7 previamente). El diagnóstico de DM2 se estableció sobre bases clínicas y sólo en algunos pacientes se realizó estudio de reserva pancreática con medición de Péptido C o auto-anticuerpos, exámenes que apoyaron el diagnóstico de DM2.

Discusión

Este estudio demuestra que un porcentaje significativo de los niños y adolescentes que consultan por obesidad ya ha desarrollado alteraciones del metabolismo de la glucosa, tales como DM2 e ITG. El TTGO permite identificarlos precozmente ya que muchos de ellos tienen glicemia en ayunas normal. La glicemia de ayunas sólo habría identificado a algunos DM2 y a los IGT con anomalías en esa condición de muestreo.

En un estudio realizado en Estados Unidos en obesos de

4 a 18 años de edad con IMC entre 30 y 37 kg/m², Sinha et al identificaron ITG en 21% y 25% de los niños y adolescentes obesos, respectivamente y DM silente en 4% de los adolescentes de esta serie²⁹. Estos resultados muestran una prevalencia mayor a la nuestra lo que se debe probablemente al menor grado de obesidad y al distinto origen étnico de los niños de la serie que presentamos. Nuestros pacientes son étnicamente más homogéneos, la mayoría caucásicos, debido a que son de un nivel socioeconómico medio-alto, donde la mezcla amerindia es menor. Existen dos estudios chilenos publicados que estudiaron las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en niños obesos. En el primero Barja y cols, en una cohorte de 52 niños con obesidad marcada, cuyo IMC promedio era +4,7 ± 1,6 DS, encontraron 6 (11,5%) con ITG (5 postcarga y 1 de ayunas) sin casos de DM2³⁰; en el segundo, Gallardo y cols, estudiando 186 niños y adolescentes obesos reportan 6 casos de ITG (2 de ayunas y 4 postcarga) y uno de DM2 (3,8% de la cohorte presentó alteraciones del metabolismo de los carbohidratos)³¹. Al comparar nuestros resultados con el primero de los estudios, se demostró una mayor prevalencia de ITG, pero menor de DM2 en ese estudio. Esos niños eran de edad y nivel socioeconómico semejante a los de nuestra cohorte, pero tenían una obesidad más avanzada; dicho autor no encontró, como si nosotros, diferencias en el IMC ni en las otras características físicas o bioquímicas con respecto a los obesos con tolerancia normal a la glucosa de su misma cohorte, aunque utilizaron un punto de corte de 110 mg/dL para glicemia en ayunas. Comparado con el otro trabajo chileno, que muestra una

menor prevalencia tanto de ITG como de DM2, si bien esos pacientes tenían la misma edad promedio, y se utilizó el mismo punto de corte para glicemia en ayunas (100 mg/dL) que nuestro estudio, la obesidad era de menor cuantía; (IMC era +2,1 vs +2,9 DS), y el nivel socioeconómico más bajo, lo que podría contribuir a explicar estas diferencias.

Nuestra mayor prevalencia de niños con DM2 e intermedia en IGT podría explicarse por el hecho que ellos consultaron a un centro de manejo multidisciplinario de la obesidad, en muchos casos motivados por la preocupación de sus familias, algunas con casos de obesidad ITG o DM2, lo que aumenta la probabilidad de diagnosticar las alteraciones, respecto a un grupo de obesos de la comunidad. El paso de ITG a DM tarda un período variable de 5 a 10 años en estudios poblacionales en adultos, pero parece ser más breve en niños. En nuestra serie, una paciente con ITG desarrolló diabetes 4 meses después, a pesar de haber bajado un kilo de peso. Otra de las pacientes que fue diagnosticada como intolerante a la glucosa durante el estudio de su obesidad y que no ingresó al protocolo de tratamiento, fue reevaluada 14 meses después, estando más obesa que en el primer control y con DM2 asintomática (glicemia de ayuno 294 mg/dL y HbA1c 7,5%).

Identificar a estos niños con alto riesgo de desarrollar DM2 en el futuro obliga a un manejo responsable y multi-profesional de su obesidad, que permita prevenir la aparición de DM2. Está demostrado que cambios en el estilo de vida, con más ejercicios, menos televisión, alimentación saludable y baja de peso > 5% son medidas muy eficientes para prevenir las consecuencias cardiometabólicas de la obesidad³². En niños con ITG, ha sido demostrado que la mantención del peso durante la etapa de crecimiento puede revertir la hiperglicemia³³. El uso de sensibilizantes a la insulina, como la metformina, que se utiliza con éxito en niños con DM2³⁴ puede retardar y quizás prevenir^{35,36} la instalación de la diabetes en niños con ITG. Resulta entonces crucial el adecuado entrenamiento de los pediatras que controlan a estos niños, para aumentar su índice de sospecha de ITG (prediabetes) entre sus pacientes obesos y así, una vez detectados manejarlos dirigidamente para detener o retrasar la aparición en ellos de DM2.

La relación de obesidad y alteraciones del metabolismo de los carbohidratos está mediada por niveles elevados de ácidos grasos libres, citoquinas inflamatorias derivadas del tejido adiposo, y los bajos niveles de adiponectina, que aceleran la falla de la célula β ³⁷.

Con respecto a la medición de las concentraciones de insulina basal y postcarga de glucosa en nuestra serie, los ITG presentaban los niveles más altos, a diferencia de los diabéticos que se encuentran en una fase insulínopénica y que por lo tanto, sus niveles son inferiores. Los ITG presentaban además una obesidad más importante que los DM2 y C, que repercute también en sus mayores niveles de insulina. El menor IMC de los DM2 con respecto a ITG podría explicarse porque han tenido períodos largos de diabetes asintomática con hiperglicemia, glucosuria y cetonuria ocasional. Esta

fase de diabetes no tratada y parcialmente insulínopénica puede inducir un estado catabólico con pérdida de peso al momento de su diagnóstico. En nuestros pacientes no pudimos objetivar su estado nutricional meses o años antes del diagnóstico, aunque ninguno tenía signos de baja importante de peso reciente, ni historia o elementos clínicos de cetosis.

Otro hallazgo que llama la atención en nuestra serie es la alta proporción de niños prepúberales (43%) entre los DM2. Lo esperable hubiera sido encontrar un mayor porcentaje de adolescentes, dada la alta proporción de ITG en estos. Como el diagnóstico de DM2 se hizo fundamentalmente sobre definiciones clínicas, resulta imposible descartar que algunos de ellos correspondan a otros tipos de Diabetes como DM tipo 1 o MODY en sujetos obesos. Nuestro estudio tampoco permite responder esta interrogante ya que no se midieron en todos los niveles de Péptido C o anticuerpos, aunque su obesidad y el antecedente DM2 en familiares hace menos probable este diagnóstico. Sin embargo, en los pacientes número 9 y 13 del listado (Tabla 4) no se puede aseverar que su diabetes sea con seguridad del tipo 2.

Es posible que en nuestra serie la prevalencia de IGT y DM2 en niños obesos esté sobrevalorada, ya que estudiamos niños que consultan por obesidad importante, que provienen de familias con altos índices de diabetes y obesidad, las cuales tienden a consultar más por sus hijos que la población general, introduciendo un sesgo que autoselecciona una población de mayor riesgo lo que aumenta artificialmente su prevalencia.

Tanto la DM2 como la ITG están precedidas de un largo período de resistencia insulínica (IR); en general, los adolescentes con diabetes mellitus tipo 2 tienen familiares obesos, con IR subdiagnosticada, y comparten hábitos con alta ingesta de calorías unido a escasa actividad física³⁸. Existe controversia con respecto al momento de la vida en que se expresa la IR y si ésta está mediada principalmente por factores genéticos, ambientales o de programación metabólica en el ambiente intrauterino. Hijos de madres con diabetes gestacional y pregestacional presentan valores tanto de glicemia como de insulinemia significativamente superiores al grupo control, con glicemia elevada a los 120 minutos del TTGO, de 1,2% en menores de 5 años, y 19,3% durante la pubertad. Aparentemente su ambiente fetal es el principal factor que predice alteraciones en el TTGO en su etapa puberal³⁹.

En nuestra serie hubo una prevalencia de 14,4% (10/69) de presión arterial elevada y de 31,8% (22/69) con alguna alteración del metabolismo lipídico. Sin embargo, a diferencia de lo que se describe en la literatura, no encontramos mayor prevalencia de hipertensión arterial y dislipidemia en nuestros pacientes con DM e ITG comparados con obesos C, lo que puede deberse a un número insuficiente de individuos para alcanzar significancia estadística o que estas complicaciones sólo se expresen después de un mayor tiempo de evolución de la ITG o DM2. De hecho, en los niños DM2 se observó una tendencia a niveles más altos de colesterol total y LDL.

En la historia natural de la diabetes un individuo

Artículo Original

Tabla 4. Características de los niños y adolescentes con ITG y DM2

	Edad (años)	Sexo	IMC Z	Pre/P	Glicemia basal mg/dL	Glicemia 120 min mg/dL	Insulina basal uUI/mL	Insulina 120 min uUI/ml	Colesterol-total mg/dL	TG mg/dL	A.N.
1	12,9	M	3,2	2	88	173	12,5	177	147		+
2	11	F	2,9	2	86	157	18,7	277	192	53	+
3	16,3	M	2,4	2	91	153	21,0	197	156	164	-
4	12,3	F	4	2	92	194	58,4	202	132		+
5	9,7	F	3	1	123	145	14,6	112,3	209	224	-
6	14,3	F	3,7	2	102	196	127,6	642,5			+
7	16,5	F	2,9	2	141		24,9		144	109	-
8	15	F	2,9	2	135	233	46,9	160	186	154	-
9	11,9	F	2,6	1	374		10,0		205	135	+
10	12,7	M	2,2	1	137	205	23,1	28,8	205	143	-
11	12,9	M	1,9	2	145						-
12	4,5	F	2,2	1	127	246			300	233	-
13	15	F	1,9	2	213	396	7,3	39,6	187	96	-

M: Masculino; F: Femenino; Pre/P: Razón Prepuberal y Puberal; TG: Triglicéridos. A.N.: *Acanthosis Nigricans*. Pacientes ITG: 1 a 6 (achurado). Pacientes DM2: 7 a 13 (blanco).

expuesto a factores de riesgo ambientales y/o genéticos³⁸ primero desarrolla obesidad, luego IR con la consiguiente hiperinsulinemia compensatoria, hasta que esta no puede ser mantenida por la célula beta produciéndose entonces una deficiencia relativa de insulina, apareciendo la hiperglicemia postprandial. Más adelante aparecería la glicemia alterada de ayuno para finalmente instalarse la DM2⁴⁰, pero para efectos de prevención es importante considerar que las complicaciones microvasculares y el daño endotelial se empiezan a desarrollar desde que se desarrolla la hiperinsulinemia compensatoria, periodo que puede preceder por muchos años a la DM2⁴⁰. La historia natural de la diabetes en niños supondría que a mayor edad encontraríamos más niños afectados, pero esta premisa no fue tan categórica en nuestro estudio. Esperábamos encontrar todos los casos circunscritos al grupo de adolescentes, ya que en la pubertad se produce un significativo descenso en la sensibilidad a la insulina⁴¹, en parte mediado por el aumento en los pulsos de hormona de crecimiento. Sin embargo, nuestros resultados muestran que tanto ITG como DM2 deben buscarse también en niños obesos prepuberes especialmente en aquellos con factores de riesgo. Se ha demostrado que en niños obesos prepuberales los niveles de secreción de insulina de primera fase durante un test de tolerancia endovenosa a la glucosa son significativamente menores⁴².

En cuanto a las características clínicas de los pacientes que presentaron ITG o DM2 cabe destacar un predominio del sexo femenino, a pesar de que en el grupo total de obesos había un 54% de varones. Por su parte, el subgrupo de 2 pacientes con una glicemia de ayuno alterada no confirmada

en la segunda determinación, debe ser seguido con atención ya que podrían desarrollar en el futuro alguna alteración más definitiva del metabolismo de la glucosa.

En conclusión, nuestros resultados, al igual que los de otros estudios en población chilena, establecen que un porcentaje significativo de niños y adolescentes obesos asintomáticos presentan ITG o DM2 al momento de la consulta.

Por ello sugerimos para poblaciones como estas realizar un TTGO para pesquisar alteraciones en el metabolismo de la glucosa, dado que la glicemia en ayunas diagnóstica la menor parte de los casos. Al igual que en publicaciones extranjeras, los adolescentes presentaron mayor incidencia de ITG que los niños prepuberales; sin embargo, sorprende la prevalencia en esta serie de DM2 en prepúberes, por lo que el índice de sospecha de esta patología debe extenderse a etapas tempranas de la vida. Los ITG presentan mayores niveles de insulina y de IMC; sin embargo, no encontramos características clínicas definidas que nos orientaran a identificar fenotípicamente a los niños con ITG o DM2. Sólo la obesidad avanzada y la acantosis nigricans, sin ser patognómicas de esta condición, tuvieron mayor representatividad en estos pacientes.

Por otra parte, existe un porcentaje importante de niños y adolescentes obesos con tolerancia a la glucosa normal, pero que presentan elevación de sus niveles de insulina basal o estimulada. Una intervención activa en el manejo de la obesidad debería ampliarse a este grupo, lo que justifica agregar la medición de insulina con un método confiable, a pesar de no contar con puntos de corte universalmente aceptados.

Referencias

1. Anderson SE, Whitaker RC. 2009. Prevalence of obesity among US preschool children in different racial and ethnic groups. *Arch Pediatr Adolesc Med* 163: 344-348.
2. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. 2006. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 295: 1549-1555.
3. Must A, Strauss RS. 1999. Risks and consequences of childhood and adolescent obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 23 Suppl 2: S2-11.
4. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. 1998. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 338: 1650-1656.
5. Engeland A, Bjorge T, Tverdal A, Sogaard AJ. 2004. Obesity in adolescence and adulthood and the risk of adult mortality. *Epidemiology* 15: 79-85.
6. Lipton R, Keenan H, Onyemere KU, Freels S. 2002. Incidence and onset features of diabetes in African-American and Latino children in Chicago, 1985-1994. *Diabetes Metab Res Rev* 18: 135-142.
7. Bogardus C, Tataranni PA. 2002. Reduced early insulin secretion in the etiology of type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Diabetes* 51 Suppl 1: S262-64.
8. Arslanian S. 2002. Type 2 diabetes in children: clinical aspects and risk factors. *Horm Res* 57 Suppl 1: 19-28.
9. Braun B, Zimmermann MB, Kretschmer N, Spargo RM, Smith RM, Gracey M. 1996. Risk factors for diabetes and cardiovascular disease in young Australian aborigines. A 5-year follow-up study. *Diabetes Care* 19: 472-479.
10. Diamond FB Jr, Eichler DC. 2002. Leptin and the adipocyte endocrine system. *Crit Rev Clin Lab Sci* 39: 499-525.
11. Soto N, Bazaes RA, Peña V, Salazar T, Ávila A, Iñiguez G, et al. 2003. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3645-3650.
12. Pilia S, Casini MR, Foschini ML, Minerba L, Musiu MC, Marras V, et al. 2009. The effect of puberty on insulin resistance in obese children. *Endocrinol Invest* 32: 401-405.
13. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, Seidel KD, Dietz WH. 1997. Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 337: 869-873.
14. Wei JN, Li HY, Wang YC, Chuang LM, Lin MS, Lin CH, et al. 2009. Detailed family history of diabetes identified children at risk of type 2 diabetes: a population-based case-control study. *Pediatr Diabetes* 25 PMID: 19708906.
15. da Silva RC, Miranda WL, Chacra AR, Dib SA. 2007. Insulin resistance, beta-cell function, and glucose tolerance in Brazilian adolescents with obesity or risk factors for type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 21: 84-92.
16. Reaven GM. 1988. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-1607.
17. 2001. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program [NCEP] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults [Adult Treatment Panel III] *JAMA* 285: 2486-2497.
18. Somaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. 2001. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 24: 683-689.
19. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. 1992. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes* 41: 715-722.
20. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. 2004. Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 110: 2494-2497.
21. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. 2003. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157: 821-827.
22. www.junaeb.cl
23. Youlton R, Valenzuela C. 1990. 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; Spec N°: 1-22.*
24. www.cdc.gov/GrowthCharts/
25. Tanner JM. 1981. Growth and maturation during adolescence. *Nutr Rev* 39: 43-55.
26. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. 2004. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 145: 439-444.
27. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. 2003. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26 : 3160-3167.
28. Gungor N, Saad R, Janosky J, Arslanian S. 2004. Validation of surrogate estimates of insulin sensitivity and insulin secretion in children and adolescents. *J Pediatr* 144: 47-55.
29. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. 2002. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *N Engl J Med* 346: 802-810.
30. Barja S, Hodgson MI, Acosta AM, Arteaga A. 2003. Glucose intolerance in obese children: a preliminary study. *Rev Med Chile* 131: 419-426.
31. Gallardo T V, Ávila A A, Unuane M N, Codner E. 2006. Fasting glucose *versus* oral glucose tolerance test for detection of glucose intolerance in obese children. *Rev Med Chile* 134: 1146-1152.
32. Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J. 2004. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4211-4218.
33. Weiss R, Taksali SE, Tamborlane WV, Burgert TS, Savoye M, Caprio S. 2005. Predictors of changes in glucose tolerance status in obese youth. *Diabetes Care* 28: 902-909.
34. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ.

Artículo Original

2002. Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 25: 89-94.
35. Freemark M, Bursey D. 2001. The effects of metformin on body mass index and glucose tolerance in obese adolescents with fasting hyperinsulinemia and a family history of type 2 diabetes. *Pediatrics* 107: e55.
36. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. 2002. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346: 393-403.
37. Cali AM, Caprio S. 2008. Prediabetes and type 2 diabetes in youth: an emerging epidemic disease? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 15: 123-127.
38. Pinhas-Hamiel O, Standiford D, Hamiel D, Dolan LM, Cohen R, Zeitler PS. 1999. The type 2 family: a setting for development and treatment of adolescent type 2 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 153: 1063-1067.
39. Silverman BL, Metzger BE, Cho NH, Loeb CA. 1995. Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers. Relationship to fetal hyperinsulinism. *Diabetes Care*; 18: 611-617.
40. Ludwig D, Ebbeling C. 2001. Type 2 diabetes mellitus in children, primary care and public health considerations. *JAMA* 286: 1427-1430.
41. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. 1987. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr* 110: 481-487.
42. Allen HF, Jeffers BW, Klingensmith GJ, Chase HP. 1993. First-phase insulin release in normal children. *J Pediatr* 123: 733-738.

Síndrome metabólico en niñas púberes con hiperplasia suprarrenal congénita clásica (HSRC-C)

Francisca Ugarte P.^{1,2}, Vivian Gallardo T.^{3,4}, Carolina Sepúlveda R.^{3,4}, Ethel Codner D.^{1,4}, Germán Iñiguez V.^{4,5}, Soledad Villanueva T.² y Faustino Alonso T.⁶

Metabolic syndrome among pubertal girls with classic congenital adrenal hyperplasia

Background: Adult women with adrenal hyperplasia (AH) have a higher risk for insulin resistance, dyslipidemia, hypertension, high body mass index (BMI) and increased body fat. All these factors are associated with cardiovascular risk and metabolic syndrome (MS). **Aim:** To evaluate the presence of MS in pubertal classic AH girls (CAH) and a control group (C). **Material and Methods:** We studied 15 pubertal AH patients (12.0 ± 1.9 years) and 26 controls (11.7 ± 0.3 years) matched by age and Tanner stage. Weight, height, BMI, waist/hip ratio, blood pressure and serum lipids were measured. An oral glucose tolerance test (OGTT) and insulin curve was performed in CAH girls whereas in controls basal insulin and glucose were determined. The homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was calculated. Cook, Ferranti and international diabetes federation (IDF) criteria were used to determine the presence of MS. **Results:** CAH and C girls had similar BMI (22.0 ± 5.1 and 20.1 ± 3.6 kg/m² respectively; $p = 0.11$). CAH girls had higher basal blood glucose (80.8 ± 7.7 and 60.6 ± 10.6 mg/dl respectively, $p < 0.01$) and controls had higher triglyceride levels (147.0 ± 69.3 and 79.7 ± 16.3 mg/dl respectively, $p < 0.01$) and lower HDL cholesterol levels (45.8 ± 12.8 and 56.9 ± 17.5 mg/dl respectively, $p = 0.02$). According to Cook criteria 4% of CAH girls and 23% of controls had MS. These figures were 14 and 32% respectively according to Ferranti criteria and 0 and 5% respectively according to IDF criteria. **Conclusions:** CAH pubertal patients do not have a higher prevalence of metabolic syndrome, compared with controls with similar Tanner stage and BMI.

Key words: ...

¹Endocrinóloga Infantil.

²Unidad de Endocrinología, Hospital Exequiel González Cortés.

³Becada de Endocrinología Pediátrica, Escuela de Postgrado, Universidad de Chile.

⁴Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI) Universidad de Chile y Hospital San Borja-Arriarán.

⁵Químico Farmacéutico.

⁶Magíster en Salud Pública, Departamento de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Financiamiento compartido obtenido por concurso:

- Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, Proyecto SOCHED 2008-01

- Sociedad Chilena de Pediatría, Proyecto SOCHIPE 2008004

Las instituciones financiadoras no participaron en ninguna etapa del estudio.

No hay conflicto de intereses.

Correspondencia:

Dra. Francisca Ugarte P.

El Trovador 4280, of. 406, Las Condes.

Fax: 4325039

E-mail: ugartepalcios_fca@hotmail.com

Recibido: 22 de Enero de 2010

Aceptado: 16 de Marzo de 2010

Introducción

La Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSRC)¹ es un conjunto de enfermedades de herencia autosómica recesiva causada por mutaciones en una de las cinco enzimas que participan en la síntesis de cortisol. La forma más frecuente es el déficit de 21-hidroxilasa, correspondiendo al 90-95% de las HSRC; esta falencia enzimática causa déficit de glucocorticoides y mineralocorticoides, lo que a través del mecanismo de retroalimentación negativo a nivel de hipotálamo-hipófisis, aumenta la síntesis de CRH y ACTH, respectivamente, estimulando la producción de andrógenos previos al bloqueo enzimático. El déficit de glucocorticoides y mineralocorticoides se manifiesta generalmente entre la 2ª

a 3ª semana de vida con crisis caracterizadas por pérdida de sal. El aumento de andrógenos produce virilización de los genitales en el recién nacido de sexo femenino, pubarquia precoz en la niña y signos de hiperandrogenismo en la mujer adulta, como hirsutismo, oligoamenorrea e infertilidad. El tratamiento consiste en la sustitución adecuada de glucocorticoides y mineralocorticoides para prevenir la crisis suprarrenal y suprimir la secreción anormal de andrógenos desde la corteza suprarrenal. Muchas veces se requieren dosis suprafisiológicas de glucocorticoides para lograr este último objetivo.

El síndrome metabólico (SM) incluye un grupo de factores de riesgo cardiovascular, como resistencia a la insulina (RI) e intolerancia a la glucosa, dislipidemia, hipertensión

Artículo Original

arterial (HTA) y obesidad central. El SM fue descrito por Raeven² como Síndrome X, autor que describe como sus componentes la obesidad central, hiperinsulinemia, HTA, hipertrigliceridemia y colesterol HDL bajo, destacando su asociación con alto riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e infarto al miocardio en el adulto.

Los criterios y definición de SM en niños y adolescentes aún son controvertidos, existiendo a la fecha múltiples propuestas³⁻⁶. La mayoría de los autores consideran los mismos factores de riesgo que los utilizados para adultos, pero el punto de corte para cada uno de ellos varía en las distintas propuestas. La Tabla 1 muestra algunos de los criterios más utilizados en la actualidad en niños y adolescentes³⁻⁶.

En mujeres adultas con HSRC-C se ha descrito mayor incidencia de obesidad, grasa visceral, hiperinsulinismo y RI⁷, mayor incidencia de síndrome y morfología de ovario poliquístico⁸⁻⁹, con el consiguiente riesgo metabólico, cardiovascular y de infertilidad¹⁰⁻¹¹. Muchos de estos elementos constituyen criterios del SM y recientemente algunos autores han señalado que niñas y mujeres adultas con HSRC tienen mayor riesgo metabólico y cardiovascular y por lo tanto de presentar SM¹².

El objetivo del presente estudio es evaluar la presencia SM en niñas púberes con HSRC forma clásica, utilizando los criterios de Cook³, Ferranti⁴ e IDF⁵ para niños y adolescentes, y compararlas con un grupo control.

Sujetos y Métodos

Grupo de estudio (HSRC-C): Se estudiaron 15 niñas púberes y peripuberales (hasta 2 años post menarquia) portadoras de HSRC-C, de $12,0 \pm 1,9$ años (dispersión 9,5 a 15,7 años), controladas en la Unidad de Endocrinología del hospital Exequiel González Cortés ($n = 12$) y 3 provenientes de otros hospitales. Todas las pacientes fueron diagnosticadas en el período de recién nacidas por virilización de genitales externos y/o síndrome de pérdida de sal. Tenían al momento del diagnóstico un valor promedio de 17 hidroxiprogesterona de 221,8 ng/mL (VN: ng/mL) y virilización de distinto grado de acuerdo a Prader¹³ (grado 1: 2, Grado 2: 2, grado 3: 5; grado 4: 4 y grado 5: 2). Como tratamiento recibían hidrocortisona en dosis de 9,6 a 18,1 mg/m²/d. El desarrollo puberal se evaluó de acuerdo al estadio mamario de Tanner y Marshall¹⁴. El desarrollo puberal era Tanner II en 2, Tanner III en 7, Tanner IV en 3 y Tanner V en 3 pacientes. Dos niñas con HSRC-C habían presentado su menarquia a los 9 y 15,6 años de edad.

Controles: Se estudiaron 26 niñas controles ($11,67 \pm 1,34$ años, entre 9,17 a 14,7 años) pareadas por edad y estadio puberal de Tanner, seleccionadas de una muestra de un colegio de Santiago, de nivel socioeconómico medio y medio bajo, similar a los casos en estudio.

Evaluación clínica: Se realizó antropometría midiendo

el peso con una balanza Seca® con precisión 0,1 Kg, la talla con estadiómetro Genentech™ con precisión de 1 mm, IMC (peso/talla²), índice cintura/cadera (ICC), presión arterial con esfigmomanómetro de mercurio con manguito ad hoc¹⁵. La talla se expresó como puntaje Z Talla /Edad de acuerdo a NCHS¹⁶ y el z-IMC de acuerdo a CDC¹⁷, la cintura en percentiles¹⁸ y la presión arterial en percentiles de acuerdo a edad, sexo y talla¹⁵, considerando hipertensión PA sobre p 90.

Se definió sobrepeso z IMC entre +1 y +2 DS y obesidad > 2 DS.

Evaluación de laboratorio: Se realizó test de tolerancia a la glucosa oral (TTGO) utilizando 1,75 g/Kg de glucosa con máximo de 75 g, midiendo glucosa por método de glucosa oxidasa; curva de insulina utilizando método RIA Kit comercial Immunotech en casos y glicemia e insulinemia basal en controles; se calculó HOMA-IR (Glicemia basal x insulinemia basal/405) y se realizó perfil lipídico.

Criterios de SM: Para la determinación de criterios de SM y su prevalencia, se utilizaron los criterios de Cook³, Ferranti⁴ e IDF⁵ para niños y adolescentes (Tabla 1).

Estadística: Se realizó un análisis descriptivo. Dada la normalidad de los datos, la cual fue evaluada mediante el test de curtosis y apuntalamiento, las variables cuantitativas fueron descritas mediante el promedio y la desviación estándar. Para las variables cualitativas, se utilizaron frecuencias relativas (porcentajes). Se utilizó el test T de Student para evaluar la diferencia entre promedios, considerando si las varianzas eran iguales o desiguales. La comparación de las frecuencias relativas se realizó a través del test de Fisher. Los análisis estadísticos fueron realizados con el software STATA 10.1¹⁹. Se definió como estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$.

Comité de Ética

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Sur. Los tutores y pacientes firmaron un consentimiento/asentimiento informado, respecto de la participación en el estudio.

Resultados

La Tabla 2 muestra las características generales, mediciones antropométricas y resultados de laboratorio, en grupo HSRC-C y controles. Los grupos eran comparables en edad, estadio puberal de Tanner e IMC (p NS).

Antropometría

Las mediciones antropométricas muestran que las HSRC-C tienen puntaje Z Talla/Edad menor que las controles ($-1,0 \pm 0,9$ vs $-0,2 \pm 1,0$ DS, $p = 0,004$). Ambos grupos presentan IMC similar ($22,0 \pm 5,1$ vs $20,1 \pm 3,6$ kg/m², $p = 0,11$), con puntaje z IMC de $0,7 \pm 1,3$ vs $\pm 1,1$ en casos y controles. Destaca

Tabla 1. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico en niños y adolescentes

Criterio	Cook (3)	Ferranti (4)	IDF (5)	NAHNES (6)
Obesidad abdominal (CC)	> p 90	> p 75	> p 90	> p 75
Presión arterial sistólica	> p 90	> p 90	> 130	> p 90
Presión arterial diastólica	-	-	> 85	> p 90
Triglicéridos (mg/dL)	> 110	> 100	> 150	> 110
Colesterol HDL (mg/dL)	< 40	< 45	< 50	< 40
Glicemia de ayuno (mg/dL)	> 100	> 110	> 100	> 110

CC: circunferencia de cintura, () referencia, p: percentil.

Tabla 2. Características generales de los grupos, evaluación antropométrica y resultados de laboratorio

Característica	HSRC-C n = 15	Controles n = 26	Valor p
Edad (años)	12,0 ± 1,9	11,7 ± 1,3	0,26
IMC (kg/m ²)	22,0 ± 5,1	20,1 ± 3,6	0,11
Z IMC	0,9 ± 1,0	0,5 ± 1,1	NS
Z talla	-1,0 ± 0,9	-0,2 ± 1,0	0,004
Z peso	0,2 ± 1,2	0,2 ± 1,2	0,48
Estadio Tanner (%)			NS*
II	19,3	13,3	
III	38,5	46,7	
IV	19,2	20,0	
V	23,1	20,0	
Perímetro cintura (cm)	70,2 ± 12,1	66,9 ± 8,1	0,18
Perímetro cadera (cm)	83,0 ± 11,3	81,4 ± 9,5	0,33
Índice cintura/cadera	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,14
Glicemia basal (mg/dL)	80,8 ± 7,7	60,6 ± 10,6	< 0,0001
Glicemia 120' (mg/dL)	92,1 ± 17,6	-	-
Insulina basal (UI/mL)	12,0 ± 5,9	13,5 ± 5,1	0,22
Insulina 120' (UI/mL)	64,9 ± 47,0	-	-
HOMA-IR	2,3 ± 1,1	1,8 ± 0,8	0,08
HOMA ≥ 2,5 (%)	60,0	30,0	0,097
Colesterol total (mg/dL)	156,9 ± 54,0	157,3 ± 34,7	0,49
Colesterol HDL (mg/dL)	56,9 ± 17,5	45,8 ± 12,8	0,022
Colesterol LDL (mg/dL)	84,0 ± 52,8	82,1 ± 31,3	0,44
Triglicéridos (mg/dL)	79,7 ± 16,3	147,0 ± 69,3	< 0,0001

HSRC-C: grupo Hiperplasia Suprarrenal Congénita Clásica. NS: no significativo.

que 46,6% de casos y 38,5% de controles presentaban sobrepeso u obesidad. Sólo 2 niñas del grupo HSRC-C tenían puntaje z IMC entre 2 y 2,5; 1 de ellas con 3 criterios SM según Cook y Ferranti y 2 criterios por IDF; ninguna HSRC-C ni control tenía puntaje z IMC > 2,5.

El índice cintura/cadera (C/C) fue similar en ambos grupos (0,8 ± 0,1 vs 0,8 ± 0,1, p = 0,145). Presentaban perímetro de cintura entre p75-90 26,6 vs 19,3% de casos y controles, respectivamente; y sobre p90 20 vs 7,1% (p NS).

Sensibilidad a Insulina

Todas las glicemias tanto en casos como en controles fueron normales, aunque la glicemia de ayuno fue significativamente mayor en las HSRC-C (80,8 ± 7,7 vs 60,6 ± 10,6 mg/dL, p < 0,0001). Ninguna las pacientes y controles tuvo hiperglicemia de ayuno ni cumplía criterio de Cook, Ferranti o IDF. Dos niñas del grupo control tenían glicemias < 50 mg/dL.

No hubo diferencias significativas en los valores de insulinemia basal; sin embargo, la insulinemia basal fue > 15 UI/ml en 26,6% de las HSRC-C y 40% de los controles. El índice HOMA-IR fue de 2,3 ± 1,1 vs 1,8 ± 0,8 (p = 0,08). Tenían HOMA IR > 2,5 el 60% de las HSRC-C y 30% de los controles (p = 0,09).

Perfil lipídico

No hubo diferencias estadísticamente significativas para los valores promedios de colesterol total ni LDL entre el grupo HSRC-C y controles. Los controles tenían valores de triglicéridos significativamente más altos que las pacientes (147,0 ± 69,3 vs 79,7 ± 16,3 mg/dL, p < 0,0001). De acuerdo a Cook, cumplen criterio para triglicéridos 6,7 vs 66,7% de casos y controles (p < 0,001) y para HDL 13,3 vs 54,2% (p = 0,012), respectivamente. Utilizando los criterios de Ferranti para triglicéridos

Artículo Original

Tabla 3. Criterios de síndrome metabólico en niñas púveres con HSRC-C y controles

Criterio		HSRC-C % n = 15	Controles % n = 26	Valor p
Cook				
• Obesidad abdominal (CC)	> p90	20,0	8,3	0,28
• Presión arterial sistólica	> p90	28,6	32,0	0,56
• Triglicéridos	>110 mg/dL	6,7	66,7	<0,001
• HDL	< 40 mg/dL	13,3	54,2	0,012
• Glucosa de ayuno	>100 mg/dL	0	0	-
3 o más criterios Cook		7,1	22,7	0,228
Ferranti				
• Obesidad abdominal (CC)*	> p75	40,0	29,2	0,361
• Presión arterial sistólica	> p90	28,6	32,0	0,56
• Triglicéridos	> 100 mg/dL	6,7	91,7	<0,0001
• HDL	< 45 mg/dL	33,3	58,3	0,117
• Glucosa de ayuno	> 110 mg/dL	0	0	-
3 o más criterios Ferranti		14,3	31,8	0,218
IDF				
• Obesidad abdominal (CC)*	> p90	20,0	8,3	0,28
• Presión arterial	> 130/85	7,1	8,3	0,698
• Triglicéridos	>150 mg/dL	0	29,2	0,023*
• HDL	< 50 mg/dL	40,0	66,7	0,097
• Glucosa de ayuno	> 100 mg/dL	0	0	-
3 o más criterios IDF		0	4,6	0,611

*CC: circunferencia de cintura.

6,7 vs 91,7% ($p < 0,0001$) y para HDL 33,3 vs 58,3% ($p = 0,117$) en HSRC-C y controles respectivamente. Al considerar los criterios propuestos por IDF para triglicéridos 0 vs 29,2% ($p = 0,023$) y para HDL 40 vs 66,7% (0,097) de HSRC-C y controles, respectivamente.

Presión arterial

Presentaron PA sobre p 90 el 28,6% de las HSRC-C y 32% de las controles. Considerando los criterios de Cook y Ferranti para PA 28,6 vs 32% ($p = 0,56$) de casos y controles cumplían dicho criterio. Al considerar el criterio propuesto por IDF, 28,6 vs 32% de casos y controles ($p = 0,5$), llenaban ese criterio.

Síndrome metabólico

Considerando el criterio de Cook cumplen 3 o más criterios de SM el 4,1% de las HSRC y 22,7% de las controles ($p = 0,228$); según Ferranti el 14,3% en HSRC-C y 31,8% de las controles ($p = 0,22$) y según IDF 0% de los casos y 4,6% de los controles ($p = 0,61$).

Discusión

Los criterios y definición de SM en niños y adolescentes aún son controvertidos, existiendo a la fecha múltiples propuestas³⁻⁶. La mayoría de los autores consideran para los niños los mismos factores de riesgo que los utilizados para adultos. La Tabla 1 muestra algunos de los criterios más utilizados en la actualidad en niños y adolescentes³⁻⁶.

La prevalencia del SM de acuerdo al estudio NHANES 1999-2000⁶ en adolescentes obesos quintuplica a la de los eutróficos (32,1% vs 6,4%), la de los blancos es 1,5 veces de la de los negros (7,1 vs 5,1,6%), la de los con IR duplica a la de los sensibles a insulina (50% vs 25%) y es 3 veces más frecuente en hombres (9,1 vs 3,7%). Durante la última década el SM aumentó tanto en población general (de 6,4% a 10%) como en obesos (28,7% a 32,1%)^{3,6}. Por otra parte, Caprio y cols²⁰, encontraron una prevalencia de SM en 38,7% de adolescentes moderadamente obesos (BMI entre 2 y 2,5 DS) y en 49,7% de los obesos avanzados (BMI sobre 2,5 DS). En Chile, el estudio de Burrows y cols²¹, encontró en 489 niños y

adolescentes de 6 a 16 años, que consultaron en un Policlínico de Obesidad, una prevalencia de SM de 4% en niños con sobrepeso y 30% en los obesos. Por otra parte, Bustos y cols²², recientemente publicaron un estudio con una muestra de la comunidad de 25.100 niños y adolescentes de 10 a 18 años, encontrando una prevalencia de obesidad de 9,2% y en una muestra representativa de 461 obesos 37,5% de SM, siendo este más frecuente en hombres que en mujeres (OR 1,58) y destacando que 95,9% de los obesos tenía al menos 1 criterio de SM de acuerdo a los criterios propuesto por Cook.

Los pacientes con HSRC-C tienen una serie de factores de riesgo para desarrollar SM: el tratamiento con dosis suprafisiológicas de corticoides produce aumento de la neoglucogénesis, disminuyendo así la tolerancia a la glucosa²³; por otra parte, se ha comunicado que adultas jóvenes con HSRC-C, presentan significativamente mayor masa grasa total y troncal²⁴. Algunos autores han señalado que las pacientes con HSRC-C, además del déficit de glucocorticoides y mineralocorticoides, presentan insuficiencia medular suprarrenal con disminución de la secreción de catecolaminas, lo que disminuye la lipólisis y aumenta la secreción de insulina^{25,26}, contribuyendo al aumento de masa grasa, hiperinsulinismo e RI. Otros estudios han reportado en mujeres adultas con HSRC-C menor sensibilidad a la insulina²⁷.

En niños con HSRC-C hay pocos estudios que evalúen la presencia de estos factores, así como la implicancia en el desarrollo del SM.

En 2002, Charmandari y cols⁶, estudiaron niños de 2 a 12 años con HSRC-C encontrando que tenían niveles basales de insulina y leptina más elevados que los controles, así como un mayor índice HOMA-IR. En nuestro estudio ninguna paciente tenía glicemia elevada, aunque las HSRC-C mostraban mayor glicemia de ayuno y tendencia a mayor HOMA-IR promedio que las controles, con 60% de HOMA-IR > 2,5; es posible que con un número mayor de pacientes esta diferencia se haga significativa.

La obesidad, especialmente la obesidad centripeta, ha sido señalada como uno de los factores con mayor asociación a SM. Asenjo encontró una prevalencia de SM en 42% de adolescentes con z IMC entre 2 y 2,5 y en 70% en los con z IMC sobre 2,5. En nuestro estudio 2 paciente tenía z IMC sobre 2 DS, ambos con C/C sobre p 90 y sólo 1 tenía SM según criterios de Cook, Ferranti e IDF, y el otro sólo según Ferranti; ninguna de las controles tenía z IMC sobre 2 DS. Al comparar el perímetro de cintura las pacientes con HSRC-C no presentaron mayor perímetro que las controles, sin embargo, al considerar los criterios de SM, las pacientes cumplían 2,4 veces (según Cook e IDF) y 1,3 veces (según Ferranti) más dicho criterio que las controles. En ambas poblaciones estudiadas la prevalencia de malnutrición por exceso es elevada (46,7% en casos y 38,5 en controles), comparada con otros estudios chilenos^{22,30}.

En el estudio de Roche y cols²⁸, se realizó monitoreo continuo de PA de 24 h en niños y adolescentes con HSRC-C por déficit de 21-hidroxilasa, donde se encontró una preva-

lencia de 58% HTA sistólica y 24% HTA diastólica. El grado de obesidad, las altas dosis de glucocorticoides y/o mineralocorticoides, así como la RI, son factores que predisponen a HTA. En el grupo de nuestras pacientes estudiadas encontramos una prevalencia de HTA de 28%, no existiendo diferencia con el grupo control.

Un hecho a destacar es el alto porcentaje de dislipidemia encontrado tanto en las controles como en casos, con niveles significativamente más altos de triglicéridos y más bajos de HDL en el grupo control (147 vs 79,7 mg/dL y 45,8 vs 56,9, respectivamente). Burrows encontró hipertrigliceridemia en 39,1% y HDL bajo en 28,6% de niños obesos, utilizando los criterios de Ferranti; en nuestro grupo de casos y controles tenía hipertigliceridemia el 13,3 y 84,6%, respectivamente y HDL bajo 13,3 el 42,3%. No tenemos una explicación clara de este hallazgo en el grupo control, que siendo un grupo tomado de la comunidad debía acercarse a los valores considerados normales para este grupo etario; es probable que la mayor prevalencia de obesidad encontrada en los grupos estudiados respecto de otros estudios chilenos en puberes²²⁻³⁰, esté determinando este fenómeno.

En resumen, en nuestro estudio encontramos que las pacientes púberes con HSRC-C no presentan más SM que un grupo control pareado por edad, Tanner y con IMC comparable, utilizando los criterios de Cook, Ferranti e IDF. En las pacientes con HSRC-C observamos glicemias de ayuno más altas y tendencia a mayor HOMA IR. Se requerirán estudios con un número mayor de pacientes y seguimiento a largo plazo, para aclarar si estos hallazgos corresponden a las primeras manifestaciones de SM en niñas con HSRC-C. La detección precoz y el manejo adecuado de los distintos factores de riesgo cardiovascular detectado en estas pacientes, permitirá diseñar y realizar las intervenciones necesarias para evitar su progresión y la aparición de complicaciones a largo plazo.

Referencias

1. Miller W, Achermann J, Flück C. 2008. The adrenal cortex and its disorders. En *Pediatric Endocrinology*, Ed M. Sperling, 3ª Edición, Saunders Elsevier, Philadelphia.
2. Reaven GM. 1988. Role of insulinresistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595-607.
3. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz W. 2003. Prevalence of metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 157: 821-827.
4. Ferranti SD, Gauvreau L, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, Rifai N. 2004. Prevalence of the metabolic syndrome in american adolescents. *Circulation* 110: 2494-2497.
5. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of metabolic syndrome. 2005. http://www.idf.org/webdata/docs/idf_Metasyndrome_definition.pdf.
6. Duncan GE, Li SM, Zhou XH. 2004. Prevalence and trends of a metabolic syndrome phenotype among US adolescents, 1999-2000. *Diabetes Care* 27: 2438-2443.

Artículo Original

7. Charmandari E, Weise M, Bornstein SR, Eisenhofer G, Keil MF, Chrousos GP, et al. 2002. Children with classic CAH have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potencial clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2114-2120.
8. Yen SSC. Chronic anovulation caused by peripheral endocrine disorders. 1986. En: Yen SSC, Jaffe RB, eds. *Reproductive Endocrinology*. Philadelphia, Saunders: 444-499.
9. Hague WM, Adams J, Rodda C, Brook CG, de Bruyn R, Grant DB, et al. 1990. The prevalence of polycystic ovaries in patients with congenital adrenal hyperplasia and their close relatives. *Clin Endocrinol (Oxf)* 33: 501-511.
10. Ehrmann DA. 2005. Polycystic Ovary Syndrome *N Engl J Med* 352: 1223-1236.
11. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. 2007. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 370 (9588): 685-697.
12. Mooij CF, Kroese JM, Claahsen-van der Grinten HL, Tack CJ, Hermus AR. 2009. Unfavorable trends in cardiovascular and metabolic risk in pediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 [Epub ahead of print].
13. Von Prader A. 1954. Der genitalbefund beim pseudohermaproditus feminus des kongenitalen adrenogenitalen syndromes. *Helv Pediatr Acta* 9: 231-248.
14. Marshall WA, Tanner JM. 1969. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 44: 291-303.
15. National Health, Lung and Blood Institute. 1987. Report of second task force on blood pressure in children, *Pediatrics* 1987; 79: 1-2.
16. 2000. CDC Growth Charts: United States. National Center Health Statistics. Accessed at <http://www.cdc.gov/growthcharts/>
17. Children's BMI-percentile-for-age Calculator. <http://www.bcm.edu/cnrc/bodycomp/bmiz2.html>.
18. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison D. 2004. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of Afroamerican, European-American and Mexican-American children and adolescence. *J Pediatr* 145: 439-444.
19. Stata Statistical Software: Release 10 [computer program]. Version. TX: StataCorp LP; 2007.
20. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. 2004. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 350: 2362-2374.
21. Burrows R, Leiva L, Weistaub y cols. 2007. Síndrome metabólico en niños y adolescentes: asociación con sensibilidad insulínica y con magnitud y distribución de la obesidad. *Rev Med Chile* 135: 174-181.
22. Bustos P, Sáez K, Gleisner A, Ulloa N, Calvo C, Asenjo S. 2009. Metabolic syndrome in obese adolescents. *Pediatric Diabetes* May 19. [Epub ahead of print].
23. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, et al. 2007. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention of Diabetes: The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet* 369: 2059-2061.
24. Stikkelbroeck NM, Oyen WJ, Van Der Wilt GJ, et al. 2003. Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1036-1042.
25. Nonogaki K. 2000. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. *Diabetologia* 43: 533-549.
26. Merke DP, Chrousos GP, Eisenhofer G, Weise M, Keil MF, Rogol AD, et al. 2000. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *New England Journal of Medicine* 343: 1362-1368.
27. Sartorato P, Zulian E, Benedini S, Mariniello B, Schiavi F, Bilora F, et al. 2007. Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of intima-media thickness at common carotids, carotid bulbs, and femoral and abdominal aorta arteries in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1015-1018.
28. Roche E, Charmandari E, Dattani MT, Hindmarsh PC. 2003. Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia-21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58: 589-596.
29. Vio F, Albala C, Kain J. Nutrition transition in Chile revisited: mid-term evaluation of obesity goals for the period 2000-2010. *Public Health Nutrition* 11: 405-412.
30. Eyzaguirre F, Mericq V, Ceresa S, Youlton R, Zacarías J. 2005. Prevalencia de sobrepeso y obesidad en pediatría ambulatoria en Clínica Las Condes. *Rev Chil Pediatr* 76: 143-149.

Utilidad de la PTH intraoperatoria como predictor de curación quirúrgica en hiperparatiroidismo primario

José Miguel Domínguez¹, Soledad Velasco¹, Ignacio Goñi², Augusto León², Hernán González², Raúl Claure², Eugenio Arteaga¹, Claudia Campusano¹, Carlos Fardella¹, José Manuel López¹, Lorena Mosso¹, José Adolfo Rodríguez y Gilberto González¹

Intraoperative measurement of PTH as predictor of an adequate surgical excision of lesions causing primary hyperthyroidism

Antecedentes: El objetivo inmediato del tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario (HPT 1°) es la curación, evidenciado por normocalcemia en el posoperatorio. La evidencia de la utilidad de la medición de PTH intraoperatoria (PTHi) como predictor de curación en HPT 1° es escasa y exclusivamente extranjera. **Objetivo:** Evaluar la utilidad de PTHi como predictor de curación precoz y definitiva en HPT 1°. **Pacientes y Método:** Entre septiembre 2003 y julio 2008 se midió a todos los pacientes operados por HPT 1°. PTHi en 2 muestras basales, 5 y 10 minutos después de la resección de la(s) glándula(s) paratiroidea(s) causal(es). Se definió curación, como el descenso de PTHi $\geq 50\%$ respecto al promedio basal. Se consideró regla de oro para curación precoz y definitiva: normocalcemia a las 24h y 6 meses posoperatorio respectivamente, más la confirmación histológica de glándula(s) paratiroidea(s) causal(es). **Resultados:** Se operaron 88 pacientes: edad $57,7 \pm 15,1$ años, 64% asintomáticos (calcemia preoperatoria $11,6 \pm 1,2$ mg/dL). Se logró normocalcemia a las 24h en 86 pacientes (98%) y en 50 de 52 (96%) seguidos hasta 6 meses. Histológicamente, 69 (78%) fueron adenoma único, 16 (18%) enfermedad multiglandular, 1 cáncer y 2 paratiroides normal. En adenoma único, la PTHi anticipó la curación precoz en 97% de los pacientes y la curación definitiva en 100% (40 pacientes). En enfermedad multiglandular, la PTHi anticipó la curación precoz en 94% y la definitiva en 100% (10 pacientes). **Conclusiones:** El protocolo utilizado de PTHi, en nuestro medio, predice eficientemente la curación quirúrgica precoz y definitiva del HPT 1°.

Palabras claves: Hiperparatiroidismo, Hormona paratiroidea, Neoplasias paratiroides, Cirugía mínimamente invasiva.

Departamentos de Endocrinología¹ y Cirugía Oncológica². Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

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

Reproducido con autorización de la Revista Médica de Chile (Rev Med Chile 2009; 137: 1591-1596)

Introducción

El hiperparatiroidismo primario se caracteriza por la presencia de hipercalcemia asociada a niveles elevados o inapropiadamente normales de hormona paratiroidea (PTH) y grados variables de compromiso óseo y renal¹. Es una patología común que se manifiesta en 1 de cada 1.000 mujeres postmenopáusicas y la relación entre hombres y mujeres afectadas es 3:1¹. Con el uso masivo del perfil bioquímico desde 1970, su pesquisa ha aumentado de manera

significativa y entre el 75 y 80% de los casos son asintomáticos al momento del diagnóstico. Habitualmente, la calcemia se encuentra moderadamente elevada (dentro de 1mg/dL sobre su valor normal) y los niveles de PTH se encuentran 1,5 a 2 veces sobre el límite superior de normalidad^{1,2}.

El tratamiento quirúrgico del “hiperparatiroidismo primario” consiste en la remoción de una o más glándulas paratiroides aumentadas de tamaño y está indicado en la totalidad de los casos sintomáticos^{3,4}. Además, según las últimas recomendaciones del Tercer Panel Internacional

Artículo Original

de Expertos del año 2009, la cirugía está también indicada como tratamiento de elección en los casos asintomáticos que cumplan alguno de los siguientes criterios: edad menor a 50 años, calcemia > 1 mg/dl sobre el límite superior del rango normal, osteoporosis en cualquier sitio, presencia de urolitiasis, velocidad de filtración glomerular menor a 60 ml/min, antecedente de un episodio previo de hipercalcemia asociado a riesgo vital o imposibilidad de continuar seguimiento médico³.

El objetivo de la cirugía en estos pacientes es la curación del hiperparatiroidismo primario, evidenciado clásicamente por la normalización de la calcemia en el posoperatorio. Sin embargo, debe considerarse que existen pacientes que, a pesar de demostrarse normocalcemia en el posoperatorio inmediato (72 horas poscirugía), pueden presentar hipercalcemia posteriormente. Si esto ocurre hasta 6 meses después de la cirugía, se define como hiperparatiroidismo primario persistente, es decir, cirugía fallida para remover la o las paratiroides anormales. En caso que la hipercalcemia se presente después de este período, esta situación se denomina hiperparatiroidismo primario recurrente, es decir, desarrollo de otras paratiroides anormales⁵.

El éxito de la cirugía en esta patología es altamente dependiente de la experiencia del cirujano, con una tasa de curación de 95% para especialistas en cirugía de cuello e inferior a 85% cuando se tiene menos experiencia^{1,6}. La cirugía habitual consiste en la exploración de las cuatro paratiroides y la resección de la o las glándulas macroscópicamente anormales. Como el 85% de los casos corresponden a adenoma único, este tipo de cirugía podría resultar más extensa de lo necesario para la mayoría de los pacientes⁷.

La PTH tiene una vida media plasmática muy breve (3 a 5 minutos). En la última década, se han desarrollado ensayos para la medición intraoperatoria de PTH que permiten conocer su nivel pocos minutos después de la resección de posibles glándulas paratiroides causantes de hiperparatiroidismo primario. De esta forma, se ha extendido progresivamente el uso de PTH intraoperatoria (PTHi) para anticipar la curación quirúrgica del hiperparatiroidismo primario, con resultados mayormente favorables en series extranjeras⁴.

En Chile, esta técnica fue introducida el año 2000, aunque no existe información publicada respecto la utilidad de la medición de PTHi en el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario⁸.

El objetivo general de este trabajo fue evaluar en nuestro medio la utilidad de la medición de PTHi como predictor de curación quirúrgica del hiperparatiroidismo primario.

Pacientes y Método

El estudio incluyó 88 pacientes con hiperparatiroidismo primario sometidos a paratiroidectomía entre septiembre del año 2003 y julio de 2008 en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Todos ellos tenían en el preoperatorio hipercalcemia asociada a PTH elevada.

En todos los casos se realizó medición de PTHi siguiendo el protocolo publicado por Irvin, que consiste en la medición de PTH en dos muestras basales (pre-incisión y pre-resección) y a los 5 y 10 minutos después de la resección de cada glándula macroscópicamente anormal. Se estimó como anticipatorio de curación un descenso de PTHi mayor o igual a un 50% respecto del promedio de las muestras basales⁹. Cuando no se consiguió el descenso señalado de PTHi, se exploró una segunda lesión y se tomaron nuevas muestras de PTHi.

El método utilizado para la medición de PTHi fue inmunoensayo electroquimioluminiscente de segunda generación, que utiliza anticuerpos monoclonales dirigidos contra los epítopes en las regiones de los aminoácidos 26-32 y 37-42 (Modular Analytics E170, Roche, rango normal 15-65 pg/mL). La calcemia se midió por colorimetría en autoanalyzer (rango normal 8,5-10,5 mg/dL)¹⁰.

Con el fin de evaluar la curación quirúrgica precoz y definitiva del hiperparatiroidismo primario, se midió la calcemia a las 24 horas y a los 6 meses posoperatorio en todos los pacientes. Se consideró como regla de oro para la curación precoz y definitiva la normocalcemia a las 24 horas y a los 6 meses, respectivamente, junto a la confirmación histológica de la glándula paratiroidea⁵.

Se evaluaron las características basales de todos los pacientes: demografía, presencia de síntomas (antecedente de litiasis renal, poliuria, compromiso de conciencia, poliuria, etcétera), calcemia y PTH preoperatorias y etiología del hiperparatiroidismo primario. Se compararon las medianas de los niveles de PTH pre y posoperatorio utilizando la prueba de los signos de Wilcoxon, considerando un nivel de significación de un 5%.

Incluyendo los pacientes con adenoma único y enfermedad multiglandular, se calcularon sensibilidad y valor predictivo positivo de la PTHi como indicador de la curación quirúrgica precoz y definitiva del hiperparatiroidismo primario.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS para Windows® versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

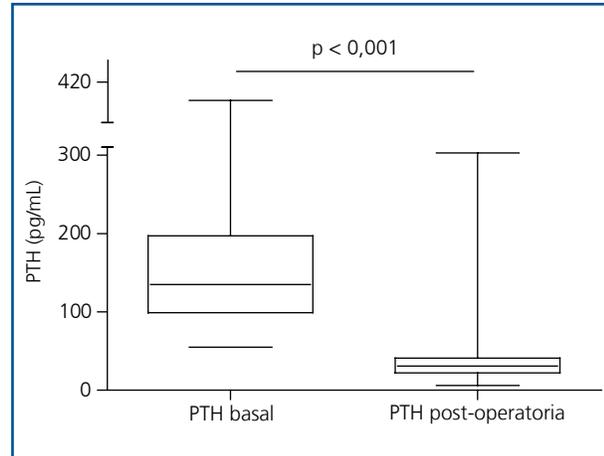
Resultados

Durante el período analizado se operaron 88 pacientes: edad $57,7 \pm 15,1$ años, 72 (82%) mujeres, 58 (66%) asintomáticos. La calcemia pre-operatoria fue de $11,6 \pm 1,2$ mg/dL (mediana 11,2; rango 10,6-17,5 mg/dL) y la PTH pre-operatoria de 212 ± 293 pg/mL (mediana 145; rango 55-2.370 pg/mL). Histológicamente, 69 (78,4%) fueron adenoma único, 16 (18,2%) enfermedad multiglandular, 1 (1,1%) cáncer paratiroideo y 2 (2,3%) paratiroides normal. Se logró curación precoz en 86 pacientes (98%) y definitiva en 50 de los 52 (96%) seguidos hasta los 6 meses (Tabla 1).

En los pacientes con adenoma único, la PTHi anticipó la curación precoz en 67 de 69 pacientes, obteniéndose 1 falso positivo y 1 falso negativo, alcanzando sensibilidad y valor predictivo positivo de 98,5%. Respecto a la curación definitiva, la PTHi anticipó ésta en el 100% de los 40 casos seguidos hasta los 6 meses (Tabla 2).

Tabla 1. Características basales de los pacientes con hiperparatiroidismo primario

n	88 pacientes
Edad (años) Promedio ± DE	57,7 ± 15,1
Sexo (F/M)	72 / 16
Asintomáticos	58 (66%)
Calcemia	11,6 ± 1,2 mg/dL (rango 10,6 - 17,5)
PTH	212 ± 293 pg/mL (rango 55 - 2.370)
Histología	Adenoma único 69 (78,4%) Enf. multiglandular 16 (18,2%) Cáncer 1 (1,1%) Paratiroides normal 2 (2,3%)

**Figura 1.** Comparación de niveles de PTH pre y postoperatorios.**Tabla 2. Capacidad predictora de PTHi para curación quirúrgica en hiperparatiroidismo primario**

	Curación precoz		Curación definitiva	
	Sensibilidad	VPP	Sensibilidad	VPP
Adenoma único	98,5%	98,5%	100%	100%
Enfermedad multiglandular	93,8%	100%	100%	100%

PTHi= PTH intraoperatoria; VPP = valor predictivo positivo.

Entre los 16 pacientes con enfermedad multiglandular, la PTHi anticipó la curación precoz en 15 y se obtuvo 1 falso negativo, alcanzando sensibilidad de 93,8% y valor predictivo positivo de 100%. Respecto a la curación definitiva, la PTHi anticipó ésta en el 100% de los 10 casos seguidos hasta los 6 meses (Tabla 2).

No fue posible efectuar el cálculo de especificidad, valor predictivo negativo y la razón de verosimilitud, debido a que no hubo pacientes que no cumplieran el protocolo de PTHi ni lograran la curación quirúrgica.

Después de la cirugía, la PTH disminuyó a un nadir de $38 \pm 36,1$ pg/mL (mediana 31; rango 30-303 pg/mL), valor que fue significativamente menor que la PTH basal ($p < 0,001$) (Figura 1). En ocho pacientes (9,4%), la PTH postoperatoria fue mayor a 65 pg/mL, límite superior del rango normal.

Discusión

Nuestros resultados demuestran que la medición de PTHi, utilizando el protocolo descrito, predice de manera eficiente la curación quirúrgica precoz y definitiva del hiperparatiroidismo primario en pacientes operados en nuestro centro. Debe destacarse de nuestra serie que ésta incluye seguimiento alejado (6 meses) de más de 50 pacientes operados de hiperparatiroidismo primario, hecho que no ha sido comunicado previamente en nuestro medio.

Estos resultados son concordantes con series internacionales que han comunicado una sensibilidad de 94 a 97% y una especificidad de 100% para la medición de PTHi en la predicción de curación quirúrgica de hiperparatiroidismo primario^{11, 12}.

Al igual que lo publicado en otros estudios, en nuestra serie la principal causa de hiperparatiroidismo primario fue un adenoma único, representando el 78% de los casos. La elevada capacidad predictora de PTHi para la curación, permitiría realizar el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario por adenoma único a través de la resección mínimamente invasiva. Esta alternativa de cirugía ha sido recomendada en pacientes sin antecedente familiar de hiperparatiroidismo primario, sometidos a una primera cervicotomía, con estudio de imagen compatible con adenoma único paratiroideo en ecografía o cintigrama paratiroideo y sin sospecha de neoplasia endocrina múltiple¹³. Existe menor evidencia respecto de la utilidad del uso de PTHi en presencia de enfermedad multiglandular. Estudios extranjeros sugieren que la técnica quirúrgica mínimamente invasiva con exploración cervical unilateral tiene una eficacia similar al abordaje quirúrgico habitual del hiperparatiroidismo primario y se asocia a un menor tiempo operatorio, de hospitalización y a una menor tasa de complicaciones como hipocalcemia^{7,12,14-16}.

Dado el escaso número y seguimiento de pacientes con

Artículo Original

enfermedad multiglandular en nuestra serie, los resultados del protocolo de PTHi para este subgrupo deben ser interpretados todavía como preliminares. Aun cuando se logre un número y seguimiento mayor de pacientes, el impacto de la PTHi en el manejo quirúrgico de este subgrupo, podría ser menor dado que en algunos de estos pacientes (e.g. neoplasia endocrina múltiple), la cirugía debe reseca la totalidad de las glándulas paratiroides o dejar una mínima fracción de ellas.

Es importante destacar que cuando la PTHi desciende 50% o más, la persistencia de PTH sobre el rango normal o su elevación precoz en el posoperatorio no implica necesariamente hiperparatiroidismo primario persistente, pues entre un 20 y 25% de los pacientes que logran curación quirúrgica mantienen niveles elevados de esta hormona por distintos factores^{17,18}. Entre ellos, destaca la presencia de valores inadecuados de vitamina D, definidos como 25 (OH) D < 30 ng/mL, dada la conocida relación inversa entre el estatus de vitamina D y los niveles de PTH¹⁹. En tal contexto podría plantearse que la dinámica de descenso y secreción de PTH sea distinta de lo observado en poblaciones suficientes de vitamina D. En Chile, nuestro grupo ha demostrado que existe una alta prevalencia de valores inadecuados de vitamina D en la población general y, específicamente, en mujeres posmenopáusicas, grupo más frecuentemente afectado por el hiperparatiroidismo primario^{20,21}. Sin embargo, los resultados de este estudio sugieren que la aplicación del protocolo de PTHi evaluado es útil incluso en poblaciones con alta prevalencia de valores inadecuados de vitamina D.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Como ya se comentó, es deseable un número mayor de casos con enfermedad multiglandular. Asimismo, la ausencia de mediciones simultáneas de 25 (OH) D y PTH, no nos permitió evaluar directamente la interrelación de ambas en el posoperatorio.

En conclusión, este estudio valida por primera vez en nuestro medio que la medición de PTHi según el protocolo descrito predice eficientemente la curación quirúrgica del hiperparatiroidismo primario. Estos resultados son especialmente aplicables como respaldo para el uso de cirugía mínimamente invasiva en pacientes con adenoma único como causa del hiperparatiroidismo primario.

Referencias

1. Silverberg SJ, Bilezikian JP. 2006. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2: 494-503.
2. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT, Jr. 2009. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 333-334.
3. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr. 2009. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 335-339.
4. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JE, Clark OH. 2009. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 366-372.
5. Chan TJ, Libutti SK, McCart JA, Chen C, Khan A, Skarulis MK, et al. 2003. Persistent primary hyperparathyroidism caused by adenomas identified in pharyngeal or adjacent structures. *World J Surg* 27: 675-679.
6. López JM, Sapunar J, Campusano C, Arteaga E, Rodríguez JA, León A, et al. 1993. Changes in the clinical presentation of primary hyperparathyroidism. Analysis of 84 cases. *Rev Med Chile* 121: 265-272.
7. Miccoli P. 2005. Parathyroid surgery: we only need a minimal surgical approach. *J Endocrinol Invest* 28: 570-3.
8. Varela S, Oviedo S, Amat J, Rossi R, Vial MJ. 2001. Experiencia de control intraoperatorio de en HPP con PTH intacta "rápida". Resultados preliminares. *Revista Osteología* 4: 1.
9. Irvin GL, 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. 1993. Clinical usefulness of an intraoperative "quick parathyroid hormone" assay. *Surgery* 114: 1019-22; discussion 22-3.
10. Jordan CD FJ, Laposata M, Lewandrowski KB. 1992. Normal reference laboratory values. *N Engl J Med* 327: 6.
11. Irvin GL, 3rd, Deriso GT, 3rd. 1994. A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. *Am J Surg* 168: 466-8.
12. Chen H, Pruhs Z, Starling JR, Mack E. 2005. Intraoperative parathyroid hormone testing improves cure rates in patients undergoing minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* 138: 583-7; discussion 7-90.
13. Clark OH. 2003. How should patients with primary hyperparathyroidism be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3011-3014.
14. Shoman N, Melck A, Holmes D, Irvine R, Bugis S, Zhang H, et al. 2008. Utility of intraoperative parathyroid hormone measurement in predicting postparathyroidectomy hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 37: 16-22.
15. Casanova D. 2005. Minimally invasive surgery of thyroids and parathyroids. *An Sist Sanit Navar* 28 Suppl 3: 103-8.
16. Shindo ML, Rosenthal JM. 2007. Minimal access parathyroidectomy using the focused lateral approach: technique, indication, and results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 133: 1227-1234.
17. Mizrahi A, Gilat H, Bachar G, Feinmesser R, Shpitzer T. 2009. Elevated parathyroid hormone levels after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Head Neck* 31: 1456-1461.
18. Hermann M. 2009. Primary hyperparathyroidism: Postoperative normocalcemic hyperparathyrinemia after curative parathyroidectomy. *Chirurg*. Disponible en <http://www.springerlink.com/content/5344176q5002647p/fulltext.pdf> (Consultado el 21 de octubre de 2009).
19. Holick MF. 2003. The parathyroid hormone D-lemma. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3499-500.
20. González G, Alvarado JN, Rojas A, Navarrete C, Velásquez CG, Arteaga E. 2007. High prevalence of vitamin D deficiency in Chilean healthy postmenopausal women with normal sun exposure: additional evidence for a worldwide concern. *Menopause* 14 (3 Pt 1): 455-461.
21. Rodríguez JA VG, Trincado P. 2007. Fracturas vertebrales, osteoporosis y vitamina D en la posmenopausia. Estudio en 555 mujeres en Chile. *Rev Med Chile* 135: 31-36.

Cáncer medular de tiroides esporádico de curso agresivo, en un adolescente varón

Rodrigo Bancalari¹, Marcela Molina¹, Pilar Orellana², María Angélica Wietstruck³, Francisco Barriga³, Alejandro Martínez¹, Andreina Cattani¹ y Hernán García B.¹

Medullary thyroid cancer in a 14 years old male. Case report

Medullary thyroid cancer can appear sporadically or as part of a multiple endocrine neoplasia type 2A or 2B. In both conditions, it is associated with mutations of proto oncogene RET (rearranged during transfection). We report a 14 years old male presenting with a bone lesion in the skull followed by a hard cervical mass. A CAT scan showed an invasive thyroid nodule with involvement of regional lymph nodes, osteolytic lesions in skull, spine and ribs and liver metastases. Serum calcitonin was markedly elevated (9752 pg/ml, normal below 14 pg/ml). Fine needle biopsy showed a medullary thyroid carcinoma and the patient was subjected to a total thyroidectomy and radical cervical dissection. In the postoperative period the patient required calcium and vitamin D supplementation. Serum calcitonin 15 days after surgery was 11.692 pg/ml. Palliative radiotherapy was indicated for spine pain. A percutaneous gastrostomy was indication for nutritional support. The molecular study did not detect mutations of RET gene between exons 10 and 16.

Key words: Cáncer medular de tiroides, neoplasia endocrina múltiple, cáncer medular de tiroides familiar, Proto oncogen RET, calcitonina.

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

²Departamento Radiología, Unidad de Medicina Nuclear, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Departamento Pediatría, Unidad de Hemato-Oncología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a:
Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Lira 85, 5º piso, Santiago- Chile.
E-mail: rodrigo.bancalari@gmail.com

Recibido: 17 de Noviembre de 2009
Aceptado: 05 de Marzo de 2010

Introducción

El cáncer medular de tiroides (CMT) es poco frecuente en pediatría y representa entre el 4-8% de todos los cánceres de tiroides¹. Este se genera en las células C de la tiroides, las cuales siendo originarias de la cresta neural migran durante la embriogénesis hacia la tiroides. Las células C secretan calcitonina, péptido de 32 aminoácidos que participa en el metabolismo del calcio reduciendo sus niveles plasmáticos, actuando a nivel intestinal, renal y óseo. La hiperplasia multifocal de las células C de la tiroides es la lesión precursora del CMT, la cual puede ser de causa esporádica o presentar una base genética. En 1968 Steiner y cols, acuñan el término neoplasia endocrina múltiple (NEM) para describir la asociación del CMT, hiperparatiroidismo y/o feocromocitoma².

La NEM tipo 2 es una enfermedad autosómica dominante que presenta dos variantes: NEM 2 A caracterizada por CMT, feocromocitoma e hiperparatiroidismo, y NEM 2 B que presenta CMT y feocromocitoma sin hiperparatiroidismo. Además NEM 2B presenta hábito marfanoide y gangliomas en la mucosa de labio, lengua y ganglioneuromas intestinales³.

En el cáncer medular de tiroides de tipo familiar (CMTF) el CMT se presenta aislado sin otras asociaciones. El CMT esta presente en el 100% de los casos de NEM 2A y 2B siendo la principal causa de muerte en estos pacientes.

Es importante destacar que la aparición del CMT en NEM 2B puede ocurrir antes del año de vida, en NEM 2A alrededor de los 10 años, mientras que en la forma familiar la aparición de CMT en general es más tardía, alrededor de los 18 años, aunque se han descrito casos de aparición más temprana^{4,5}.

Caso clínico

Paciente varón de 14 años de edad, procedente de Antofagasta y con el antecedente de haber presentado a los 8 meses una meningitis bacteriana, quedando con retardo mental leve. Seis meses antes de su hospitalización presenta aumento de volumen duro e indoloro en región frontal y parietal medial del cráneo. Un TAC de cráneo reveló lesiones osteolíticas que se consideraron compatibles con granuloma

Casos Clínicos

eosinófilo. Quedó en observación y 2 meses después consultó por presentar I notorio aumento de volumen de consistencia pétrea, en región cervical izquierda. La ecotomografía tiroidea reveló un nódulo sólido en lóbulo tiroideo izquierdo de 3,2 cm de diámetro mayor con microcalcificaciones, y otro de 1,5 cm de diámetro mayor adyacente a la glándula. Trasladado a nuestro servicio destacó el aumento de volumen pétreo indoloro en región frontal y parietal medial del cráneo, una adenopatía indolora de consistencia aumentada en región cervical izquierda de 2,5 x 1,5 x 3,0 cm. No presentaba neuromas en mucosa oral, y el hábito corporal era normal. Peso 44,5 kg, talla 161 cm (p21) e IMC de 17,2 (p14) (Figura 1). El TAC de cráneo con ventana ósea

confirmó la lesión osteolítica a nivel frontal (Figura 2), y el de cuello demostró un nódulo tiroideo izquierdo de aspecto maligno con numerosas adenopatías regionales aisladas, además de lesiones en vértebras cervicales. El TAC de tórax mostró lesiones osteolíticas en vértebras y costillas sin compromiso del parénquima pulmonar y el de abdomen reveló múltiples lesiones focales, hipodensas respecto al resto del parénquima, ubicadas en el segmento posterior del lóbulo hepático derecho, sugerentes de metástasis hepáticas. Cintigrama con Tecnecio 99 y luego un PET-CT con Galio DOTATATE confirma la masa tiroidea con sobreexpresión de receptores de somatostatina asociado a múltiples focos óseos y hepáticos compatibles con metástasis de CMT.

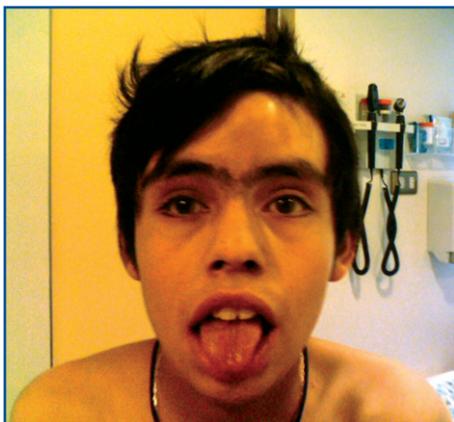


Figura 1. Imágenes facial y corporal. Nótese el aumento de volumen frontal.



Exámenes hormonales: Calcitonina plasmática: 9.725 pg/mL (normal < 13 pg/mL), antígeno carcinoembrionario: 20,3 ng/mL (VN < 5), PTH: 37,3 pg/mL (15-65 pg/mL) y metanefrinas urinarias: 53 ug/24 h (52-341 ug/24 h), anticuerpos anti tiroglobulina: 237 Ui/mL y antitiroperoxidasa 605 Ui/mL, T4: 1,87 ng/dL y TSH 2,7 uUI/mL. Otros marcadores tumorales fueron negativos (CA 125 y sub unidad beta de HCG).

La biopsia obtenida por punción con aguja fina fue compatible con CMT. Por ello se realizó tiroidectomía total con resección ganglionar radical de cuello. El estudio histológico de la pieza operatoria confirmó CMT en lóbulo tiroideo izquierdo (3,3 x 3,0 x 2,5 cm), en ganglios peritiroideos (6/18) y en los de grupos II, III y IV izquierdos (1/19).

El paciente evoluciona con hipoparatiroidismo permanente requiriendo a permanencia dosis elevadas de calcitriol y calcio. Presentó parálisis de cuerda vocal con trastornos de la deglución, deterioro nutricional y neumopatías aspirativas que requirieron de gastrostomía percutánea.

A los 2 meses de postoperatorio presenta claudicación e intenso dolor vertebral lumbar, para lo que se administra radioterapia externa en esa zona (2.000 cGy) con lo cual cede el dolor. El estudio molecular de mutaciones del proto oncogen RET resultó negativo. Se amplificaron 5 fragmentos correspondientes a los exones 10 al 15 del proto oncogen RET localizado en el cromosoma 10 (10q11.2) y luego se realizó la digestión enzimática de los fragmentos amplificados. La secuenciación directa de los exones 10 (codones 609, 611, 618, 620), 11 (codón

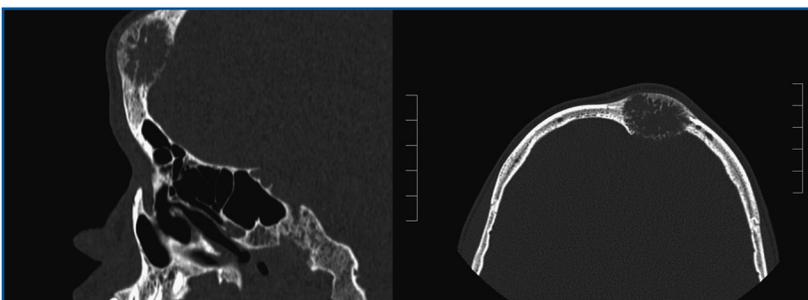


Figura 2. TAC de cráneo con ventana ósea en el que se aprecia una lesión osteolítica en el hueso frontal.

634), 13 (codones 768, 790, 791), 14 (codones 804,808), 15 (codones 883,891) no mostró ninguna mutación compatible con NEM tipo 2. Además se amplificó un fragmento de 196 pb que comprende al exón 16 del gen RET, localizado en el brazo largo del cromosoma 10 en la posición 11.2 (10q11.2) y se realizó una secuenciación automática, en la cual no se detectó ninguna mutación en el fragmento analizado compatible con el diagnóstico de MEN tipo 2.

A los 15 días de operado la calcitonina se mantenía elevada (11.692 pg/mL, VN < 13 pg/mL) confirmando persistencia de la enfermedad.

Discusión

Presentamos el caso muy inhabitual de un adolescente de 14 años con CMT el cual al momento del diagnóstico ya presentaba una amplia diseminación de la enfermedad. El paciente no tenía antecedentes familiares de CMT y los valores de metanefrinas urinarias, calcemia y PTH eran normales; tampoco presentaba alteración del tránsito intestinal propia de los ganglioneuromas ni tampoco neuromas visibles al examen físico. El estudio molecular de la mutación del proto oncogen RET descartó un NEM 2 A y NEM 2B; esta última era poco probable en nuestro paciente por no tener hábito marfanoide ni ganglioneuromas; así, se puede establecer el diagnóstico de CMT esporádico. La positividad de los anticuerpos antitiroideos no tiene una explicación clara; es posible que el proceso inflamatorio tumoral que afecta al tiroides, estimule la producción de estos anticuerpos, pero no se puede descartar la coexistencia de una tiroiditis crónica autoinmune con función tiroidea conservada al momento de la consulta.

La importancia del estudio genético radica en el poder dar consejo genético a sus familiares, necesario debido a la gran penetrancia de las mutaciones del RET. La proteína RET es un receptor tirosina kinasa expresado en las células provenientes de la cresta neural que incluye a las células C

de la tiroides, las células paratiroides, células cromafines de la medula adrenal y células del plexo entérico autonómico. En 1980 fueron descritas las primeras mutaciones en el proto oncogen RET ubicado en el cromosoma 10q11.2 en pacientes portadores de NEM 2 A, NEM 2 B y CMTF⁶.

Basta la sola mutación activante de un alelo para presentar la neoplasia. En NEM 2 A el codón 634 está mutado en el 87% de los casos, en el NEM 2 B el codón 918 está mutado en el 94% y en el CMTF existe mutación de los codones 618 en el 30%, del 634 en el 26% y del 620 en el 21% de los casos. La lesión inicial es la hiperplasia multifocal de las células C y el tiempo que demora en transformarse en CMT varía según el genotipo, por lo que cobra importancia el estudio genético en los familiares⁷.

Según el codón afectado se aconseja el momento en el cual realizar la tiroidectomía profiláctica en los familiares del caso índice (Figura 3).

Los pacientes se clasifican en tres grados de riesgo de acuerdo al codón afectado: grado 1 se recomienda tiroidectomía antes de los 10 años de edad; grado 2 antes de los 5 años y grado 3 antes del año de edad. En el caso de un CMT esporádico los familiares tendrían el mismo riesgo que la población general y por lo tanto no hay indicación de tiroidectomía profiláctica⁸ (Figura 3).

La calcitonina es el principal marcador del CMT y sus niveles presentan una correlación positiva con la masa tumoral, lo que se demostró en nuestro caso que presentaba cifras extraordinariamente elevadas y correspondía a enfermedad con múltiples metástasis.

En el año 2003 Niccoli-Sire et al, observaron que de 35 pacientes portadores de nódulo tiroideo con valores basales elevados de calcitonina (> 4 veces), 34 presentaban CMT y de ellos el 37,1 % con compromiso de ganglionar regional.

Sin embargo, la elevación de la calcitonina no permite diferenciar una hiperplasia multifocal de células C de un CMT, diferenciación que sólo se logra con el estudio histológico⁹.

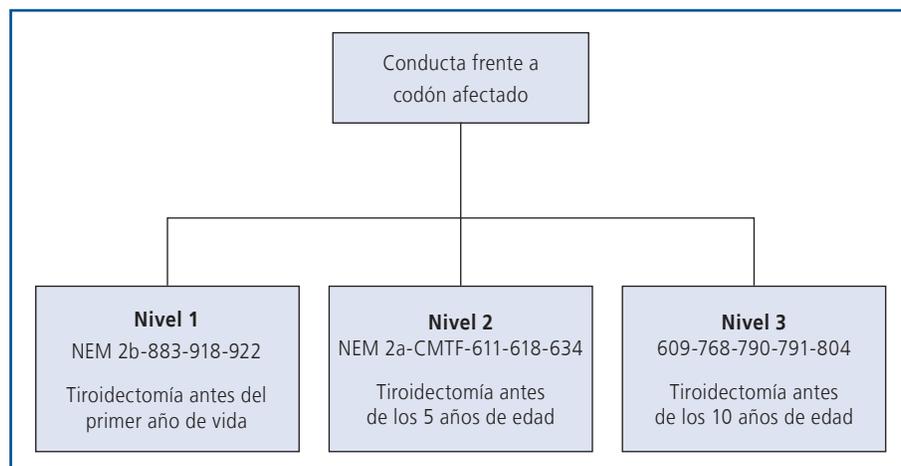


Figura 3. Conducta profiláctica recomendada respecto de los familiares de pacientes con CMT, de acuerdo al codón afectado.

Casos Clínicos

Debido a que el CMT es un tumor resistente a la quimioterapia y radioterapia, éstas sólo cumplen una labor paliativa. El tratamiento de elección es la tiroidectomía. Aunque en general es una intervención con pocas complicaciones en equipos quirúrgicos con experiencia, la tasa de hipocalcemia permanente es de 7% y la de daño definitivo del nervio recurrente laríngeo 1 %, lo que puede ser mayor en casos con extensión local¹⁰.

Existen actualmente, en etapa de investigación, algunos protocolos de tratamientos para el CMT, enfocados a inhibir la tirosina kinasa o los receptores de los factores de estímulo endotelial vía tirosina kinasa, como el factor de crecimiento endotelial, factor receptor (VEGFR), los cuales tendrían un papel fundamental en la transmisión de señales vía kinasas en mutaciones de proto oncogenes como el RET¹¹.

Nuestro paciente no pudo ingresar a ningún protocolo de investigación con inhibidores de la tirosina kinasa ya que estos, o no incluían pacientes en edad pediátrica o obligaban a permanecer en Estados Unidos, situación no viable en su caso.

Analizando retrospectivamente la conducta terapéutica efectuada en nuestro paciente quien presentaba un retardo mental leve (que dificultó en el post operatorio el entrenamiento para recuperar la deglución normal) y que al momento del diagnóstico evidenciaba extenso compromiso cervical y numerosas metástasis a distancia, era discutible obtener beneficios reales con la tiroidectomía total y se pudo haber optado por una cirugía menos extensa, destinada fundamentalmente a prevenir la obstrucción de vía aérea. La extensa cirugía se asoció a un período post-operatorio tórpido y prolongado con constantes microaspiraciones y trastornos de deglución que requirió gastrostomía y dosis altas de calcio y calcitriol por el hipoparatiroidismo instalado.

El CMT es una patología que puede ser muy grave por lo que la precocidad del diagnóstico adquiere gran importancia, así como el estudio genético que permite indicar la tiroidectomía profiláctica único tratamiento con utilidad demostrada, y así salvar la vida de los niños afectados precozmente por esta enfermedad.

Referencias

1. Clayman GL, El-Baradie TS. 2003. Medullary thyroid cancer. *Otolaryngologic Clinics of North America* 36: 91-105.
2. Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. 1968. Study of a kindred with pheochromocytoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease; multiple endocrine neoplasia type 2. *Medicine* 47: 371-379.
3. Skinner MA. 2003. Management of hereditary thyroid cancer in children. *Surgical Oncology* 12; 101-104.
4. Skinner MA, Moley JA, Diley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA Jr. 2005. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *New England Journal of Medicine* 353: 1105-1113.
5. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86: 5658-5671.
6. Shaha AR, Cohen T, Ghossein R, Tuttle M. 2006. Late-onset medullary carcinoma of the thyroid: need for genetic testing and prophylactic thyroidectomy in adult family members. *Laryngoscope* 116: 1704-1707.
7. George H, Sakorafas, Helmut Friess1 and George Peros. 2008. The genetic basis of hereditary medullary thyroid cancer: clinical implications for the surgeon, with a particular emphasis on the role of prophylactic thyroidectomy *Endocrine-Related Cancer* 15: 871-884.
8. You YN, Lakhani V, Wells SA. 2007. New directions in the treatment of thyroid cancer. *Journal of the American College of Surgeons* 205: S45-S48.
9. Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, Gibelin H, Chabrier G, Conte-Devolx B, et al. 2003. When should thyroidectomy be performed in familial medullary thyroid carcinoma gene carriers with non-cysteine RET mutations? *Surgery* 134: 1029-1036.
10. Rodríguez GJ, Balsalobre MD, Pomares F, Torregrosa NM, Carbonell P, Glower G, et al. 2002. Prophylactic thyroidectomy in MEN 2A syndrome: experience in a single center. *Journal of the American College of Surgeons* 195: 159-166.
11. Steven I, Sherman MD. 2008. Early Clinical Studies of Novel Therapies for Thyroid Cancers *Endocrinol Metab Clin N Am* 37: 511-524.

Farmacología e indicaciones de los preparados anovulatorios

Paulina Villaseca D.

Profesora asociada adjunta, ginecóloga. Departamento de Endocrinología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Pharmacology and indications of anovulatory drugs

Correspondencia a:

Paulina Villaseca D.

Lira 85,2° Piso, Santiago. Teléfono 3543095

E-mail: pvillaseca@med.puc.cl

Recibido: 11 de Marzo de 2010

Aceptado: 16 de Marzo de 2010

Los preparados anticonceptivos hormonales tienen gran aplicación clínica en diversas patologías gineco-endocrinológicas y ginecológicas (Tabla 1). Desde su inicio como anticonceptivos en la década de los 60, han aparecido numerosas formulaciones, cuyas variaciones han tenido la intención de mejorar la tolerancia y la seguridad para sus usuarias.

Anovulatorios orales combinados

La más habitual es la combinación de etinil-estradiol con una progestina, que las hay de diversas generaciones.

El estradiol (E_2) oral es ineficaz debido a su rápida catabolización en la mucosa intestinal y en el hígado, lo que explica su baja potencia de acción farmacológica, con una vida media de 60 a 90 minutos. A fines de los años 30, se descubrió que la etilación en el carbono 17 del E_2 , lograba una molécula estrogénica de alta potencia farmacológica con vida media de 20 a 26 horas, el etinil-estradiol (EE).

El EE tiene una gran capacidad frenadora de gonadotropinas, principalmente de la FSH (como ocurre con el mecanismo de retroalimentación fisiológico de los estrógenos), inhibiendo así la foliculogénesis, y permitiendo la estabilidad del endometrio, dada su capacidad de inducir proliferación de este tejido. El EE también tiene un importante impacto metabólico a nivel hepático: sólo 5 ug/d de EE son capaces de inducir síntesis de proteínas hepáticas, entre ellas globulinas transportadores de esteroides, lipoproteínas (aumento de HDL, disminución de LDL y aumento de triglicéridos), y modificar la síntesis de diversas proteínas de la coagulación, y otros.

La dosificación del EE se clasifica en macrodosis (≥ 50 ug/d), y microdosis (35, 30, 20 y 15 ug/d). La dosis del EE se relaciona al efecto trombótico arterial de los anticonceptivos (accidente vascular e infarto al miocardio), efecto que sustentó la necesidad de evaluar preparados con menores dosis de EE que las macrodosis iniciales¹.

Lo mismo ocurría con la progesterona, que también, administrada en forma oral, exhibía una muy rápida catabolización. Recién en la década de los 50 se logró la síntesis de una progestina de alta potencia farmacológica, la noretisterona o noretindrona, que es un derivado progestativo de la testosterona. La demetilación del carbono 19 de la testosterona (19-nor-derivados de testosterona), además de permitir su

Tabla 1. Aplicaciones terapéuticas de los anovulatorios

Patologías gineco-endocrinológicas
Síndrome de ovarios poliquísticos
Hiperandrogenismo de diversos orígenes (periférico, hiperplasia suprarrenal congénita)
Síndrome premenstrual
Patologías ginecológicas
Dismenorrea
Hipermenorrea (discrasias de la coagulación y otras)
Endometriosis
Quistes ováricos

Artículo por Invitación

administración por vía oral, otorgaba potencia progestativa a la molécula y disminuía su potencial androgénico. Es así que las primeras progestinas sintéticas (primera generación) con potencia inhibitoria de LH fueron derivados de la testosterona que conservan un potencial androgénico¹.

Las progestinas nor-derivadas se ordenan como de:

Primera generación:

Noretindrona o noretisterona.

Noretinodrel, diacetato de etinodiol, linestrenol, cuya actividad biológica se explica por una rápida conversión a noretindrona.

Norgestrel, forma racémica levo y dextrógira, en que sólo la forma levógira es la activa; el levonorgestrel, es el isómero activo del norgestrel.

Segunda generación:

Corresponden a nor-derivado también con efecto androgénico.

Norgestimato.

Desogestrel y su metabolito activo etonogestrel (este último es la progestina componente del anillo vaginal anti-conceptivo).

Gestodeno.

Existía el pensamiento que la androgenicidad de las progestinas era responsable del riesgo cardiovascular visto en relación a la anticoncepción hormonal; con las nuevas progestinas se logró un mejor manejo de la androgenicidad de los preparados anovulatorios, sin observar disminución del riesgo cardiovascular.

En la década de los 90 se desarrolló la drospirenona, progestina análoga a la espironolactona, lo que le confiere actividad antiminerlocorticoidea y antiandrogénica². Se desarrolló también el dienogest, que tiene la particularidad de combinar propiedades tanto de la familia de los nor-derivados de testosterona como de derivados de la progesterona, con actividad antiandrogénica³.

De las progestinas derivadas de la progesterona (acetato de medroxiprogesterona, didrogesterona), sólo el acetato de ciproterona tiene la potencia necesaria para producir la frenación anovulatoria, siendo 1.000 veces más activo que la progesterona oral en cuanto a esta capacidad frenadora de LH.

Las progestinas, a diferencia de los estrógenos, cuya acción biológica es exclusivamente estrogénica, pueden mostrar actividad no sólo progestativa, sino también, androgénica o antiandrogénica, mineralocorticoidea o antiminerlocorticoidea, glucocorticoidea, estrogénica o antiestrogénica, o también neutra. Estas propiedades inducen diferentes respuestas biológicas en las usuarias.

Las progestinas con acción estrogénica son: noretindrona, noretinodrel, y diacetato de etinodiol; su efecto estrogénico es discreto debido a que la unión con el receptor de estrógenos es débil.

El acetato de ciproterona tiene una alta potencia anti-

androgénica, que lo hace muy eficaz en el tratamiento de cuadros de hiperandrogenismo.

De las progestinas nor-derivadas de primera generación, el levonorgestrel es la más potente y con mayor actividad androgénica. A mayor actividad androgénica de una progestina, mayor eficacia en el control de sangrado, pero también mayor antagonismo al estímulo de la síntesis hepática de globulinas transportadoras y de lipoproteínas inducida por estrógenos. También, a mayor actividad androgénica es más notorio el impacto negativo sobre el perfil lipídico (HDL y LDL), y también mayor el cambio negativo sobre la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a insulina.

Así como las progestinas se han clasificado en “generaciones”, también las combinaciones anticonceptivas orales (ACO) se han definido en los siguientes términos¹:

- ACO de primera generación: productos que contienen EE ≥ 50 ug.
- ACO de segunda generación: productos que contienen levonorgestrel, norgestimato u otras progestinas de la familia de la noretindrona, combinados con EE en dosis de 20, 30 ó 35 ug.
- ACO de tercera generación: productos que contienen desogestrel o gestodeno con EE en dosis de 20, 25, ó 30 ug.
- ACO de cuarta generación. Se ha propuesto este término para aquellas combinaciones de EE con drospirenona.

Clásicamente, las combinaciones anticonceptivas contienen 21 grageas en dosificación monofásica con 7 días de privación hormonal, lo que logra una eficaz inhibición de la ovulación y permite la descamación del endometrio con un sangrado mensual escaso. La disminución a 4 días del periodo libre de fármaco se asocia a mayor supresión ovárica aún en combinaciones con EE en dosis muy bajas (20 ó 15 ug)⁴. Esta forma de aporte de la combinación hormonal, así como el hecho de agregar sólo estrógeno en dosis baja durante los 5 de los 7 días de descanso de los anticonceptivos clásicos, permite evitar síntomas de privación hormonal en aquéllas pacientes que los presentan, tales como jaqueca, trastorno del ánimo o de la energía vital (experiencia no publicada).

Aplicación clínica de las diferentes formulaciones

El mecanismo por el cual se logra el manejo de la hipermenorrea y dismenorrea es por el predominio del efecto progestativo que induce atrofia del endometrio; el etinilestradiol en tanto, da estabilidad al endometrio evitando su descamación intercurrente. En el ciclo menstrual primeramente ocurre, en la fase folicular, la proliferación endometrial inducida por estrógenos, y luego, en la fase lútea, la progesterona induce maduración del endometrio con “decidualización” para hacerlo receptivo a un eventual embarazo. La administración combinada de estrógeno y progestina con potencia anovulatoria, produce un endometrio “decidualizado” con glándulas atróficas.

Artículo por Invitación

En los anovulatorios siempre predomina el efecto de la progestina sobre el estrogénico, no sólo en el endometrio, sino también en el moco cervical, la función tubaria y la mucosa cervical y vaginal¹. Esto último puede producir sequedad vaginal y otra sintomatología atrófica, que a veces requiere usar lubricantes vaginales o estrógenos locales (experiencia personal no publicada).

Este efecto tendiente a la atrofia endometrial explica la eficacia del tratamiento anovulatorio en casos de endometriosis. Para estas indicaciones (endometriosis, hipermenorrea, dismenorrea) puede ser útil prolongar la administración de los preparados anovulatorios con ciclos de 12 semanas ininterrumpidas de medicación y luego 7 días libres de hormona. También es eficaz el uso de progestágenos puros, que son anticonceptivos que contienen exclusivamente progestágenos. Se prescriben en forma continua, actúan frenando el pico del alza de LH, y producen cambios atróficos en el endometrio, manteniendo un moco cervical progestativo impermeable al paso de los espermatozoides. Las fórmulas con levonorgestrel 30 ug/d y linestrenol 0,5 mg/d producen anovulación en sólo el 40% de las usuarias, y generan goteo en 30 a 40% de ellas debido a atrofia endometrial. También existe un preparado exclusivo con desogestrel, el cual tiene una significativa potencia anovulatoria.

En lo que concierne al síndrome premenstrual, diversos preparados anovulatorios señalan eficacia en el tratamiento de esta patología, pero sus datos adolecen de carencia de grupo control u otras fallas metodológicas. La supresión del ciclo es una herramienta útil especialmente en aquellas pacientes que tienen síntomas físicos, aunque también puede ser útil en aquellos de la esfera síquica.

Los anovulatorios también han demostrado utilidad en el tratamiento del hiperandrogenismo, la que es mayor cuanto más acción antiandrogénica tenga la progestina y más elevada sea la dosis del estrógeno. Los reparos metabólicos respecto de estas formulaciones en estas pacientes demandan especial atención de la trigliceridemia que es aumentada por los ACO, de la resistencia a la insulina que pudiere empeorarse en pacientes aisladas⁵, y cautela en su indicación en pacientes con mayor riesgo de tromboflebitis profunda como en obesas.

Los ACO de macrodosis (50 ug/d de EE) aumentan significativamente el riesgo de trombosis arterial y venosa. El riesgo arterial es mayor en mujeres mayores de 35 años y fumadoras, pero también en no fumadoras con factores de riesgo cardiovascular (obesidad, hipertensión arterial, diabetes)^{6,7}.

El riesgo relativo de trombosis venosa se redujo desde 6,0 con las macrodosis a 2,0 con las microdosis y con una mejor selección de pacientes para su indicación, evitando el uso en mujeres de alto riesgo⁸. Por otro lado, se ha observado que este riesgo es mayor en las combinaciones anovulatorias que contienen progestinas más modernas: desogestrel, gestodeno, drospirenona (ACO de tercera o cuarta generación), en comparación con las con progestinas de primera generación (ACO de segunda generación: microdosis de EE + levonorgestrel, noretindrona, norgestimato).

Esta observación puede deberse a sesgo de selección de las usuarias, si bien puede relacionarse también a diferencias en la inducción de la síntesis de SHBG por las distintas formulaciones. La SHBG se asocia a inducción de resistencia a la proteína C activada, pudiendo constituir por esto un marcador de riesgo trombótico. Las combinaciones anovulatorias con acetato de ciproterona, drospirenona, gestodeno-desogestrel, y levonorgestrel tendrían riesgo trombótico venoso en orden decreciente, y han confirmado en ese orden mayor incremento de SHBG, y mayor resistencia a la proteína C activada^{9,10}.

Contraindicaciones para la terapia con anticonceptivos

Absolutas:

- Antecedente o predisposición para tromboflebitis, enfermedad coronaria o cerebro vascular.
- Cáncer de mama.
- Cáncer de endometrio; metrorragia no diagnosticada.
- Embarazo.
- Hábito tabáquico >10 cigarrillos/d en mujer > 35 años de edad.
- Función hepática alterada, daño hepático agudo.

Relativas:

- Hipertensión arterial.
- Diabetes Mellitus.
- Enfermedad biliar.
- Antecedente de colestasia intrahepática del embarazo.
- Cirugía electiva.
- Miomatosis uterina.
- Jaquecas (el aumento de la frecuencia e intensidad de las jaquecas se ha asociado a mayor riesgo de trombosis cerebral).

Referencias

1. Speroff L, Fritz MA. 2005. Chapter 22: Oral contraception, En: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 861-942.
2. Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzscheimer KH. 1996. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception* 54: 243-251.
3. Foster RH y Wilde MI. 1998. Dienogest. *Drugs* 56: 825-833.
4. Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M. 1999. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 ug) and ethinyl estradiol (15 ug) on ovarian activity, *Fertil Steril* 72: 115-120.
5. Villaseca P, Hormaza P, Oestreicher E, Arteaga E. 2004. Ethinylestradiol/cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome: lipid and carbohydrate changes, *Eur J Contracept Reprod Health Care* 9: 155-165.

Artículo por Invitación

6. Lidegaard O. 1993. Oral contraception and risk of a cerebral thromboembolic attack: results of a case-control study. *Br Med J* 306: 956-963.
7. Rosenberg L, Hennekens CH, Rosner B, et al. 1980. Oral contraceptive use in relation to nonfatal myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 111: 59-66.
8. Porter JB, Hershel J, Walker AM. 1987. Mortality among oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 70: 29-32.
9. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. 2009. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ* 339: b2890.
10. van Vliet HA, Frolich M, Christella M, et al. 2005. Association between sex hormone-binding globulin levels and activated protein C resistance in explaining the risk of thrombosis in users of oral contraceptives containing different progestogens. *Human Reprod* 20: 563-568.

Medios de comunicación y relaciones en salud

Dr. José Carlos Bermejo

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

Media and relationships in health

Los medios de comunicación son algunos lugares comunes a los que muchos ciudadanos acudimos para sentirnos informados, hacernos una idea de las cosas, además de entretenernos, disfrutar... Son lugares comunes, y como tal crean “tópicos”. Eso significa la palabra “tópico”. No siempre los lugares comunes nos ayudan a hacernos un criterio personal sobre la realidad, porque también absorbemos acríticamente.

Efectivamente, los medios de comunicación tienen una influencia increíble sobre cómo se forma la opinión pública. Yo creo que es urgente que comprendamos cómo se informa de las noticias y quién está trabajando detrás del escenario.

Tópicos en salud

En el mundo de la salud, de la enfermedad, del sufrimiento y de la muerte, vivimos mucho de tópicos. Con ellos salimos al paso en el encuentro con el que sufre, en la relación con nuestro anciano en casa, en la interpretación de una desgracia de un accidente, en el deseo de consolar a quien es víctima... A veces incluso los tópicos, como es propio, han cristalizado en refranes y en ellos nos refugiamos en las pretendidas relaciones de ayuda: “es el destino”, “antes o después nos toca a todos”, “ya verás cómo el tiempo todo lo cura”, “la esperanza es lo último que se pierde”, y un sinnúmero de frases hechas que nos sirven para escaparnos.

Para escaparnos, sí. Del compromiso personal de escuchar y acoger la experiencia personal de cada uno. Escapamos de la angustia que nos produce no saber qué decir, no aguantar el silencio, responder con un simple gesto o atrevernos a decir que no entendemos o no sabemos qué decir.

Y esto sucede lo mismo en el ejercicio de las profesiones de la salud y de intervención social que en las relaciones con nuestros seres queridos o conocidos en momentos de sufrimiento. Digamos la verdad: es normal que nos comportemos así. ¿Quién no responde con una ristra de frases hechas o quién no cae en tópicos?

Y bien sabemos la importancia que tiene la palabra, la comunicación correcta en los procesos diagnósticos, terapéuticos, rehabilitadores. De la comunicación depende, en muy buena medida, el éxito, el grado de adherencia, dar

con la clave fundamental para generar salud, así como la atención integral a la persona. Es la comunicación humana la que nos hace ser lo que somos: personas.

En principio, gracias a los medios de comunicación, los tópicos podrían estar al servicio de la sabiduría, transmitida de manera fácil y socializada en sentencias que, de forma breve, podrían acumular experiencia y conociendo. Por eso los refranes contienen mucha sabiduría, sobre todo cuando no son moralizantes o provocadores de miedo para ejercer algún tipo de poder desde alguna instancia interesada.

Todos sabemos, por otro lado, que cuando necesitamos ayuda, lo que necesitamos es que los tópicos queden a un lado, que la relación sea fruto del genuino encuentro interpersonal, que la experiencia individual sea validada y no juzgada, que el consuelo barato no sea una huida de nuestro interlocutor.

Medios y salud

Afortunadamente cada vez más los medios se están haciendo sensibles al mundo de la salud. Lo hacen ofreciendo claves preventivas, información, teniéndonos al día de descubrimientos y posibles avances científicos y, en ocasiones, mostrándonos algo del complejo mundo de la asistencia sanitaria. Esto último, sin duda, es mucho más escaso y sesgado.

Pero inmediatamente surgen cuestiones de no poca relevancia: ¿Qué conceptos de salud nos ofrecen?, ¿qué capacidad crítica generan sobre cuestiones éticas relacionadas con la salud?, ¿qué idea de justicia y buen uso de los recursos nos lanzan?, ¿cómo nos invitan a cuidar a los enfermos?, ¿qué rol juegan los discapacitados, enfermos, ancianos, pobres en los medios?, ¿cómo se presenta a la persona, tanto del profesional como del paciente; es decir, qué antropología hay detrás?

Sí detrás. Porque esta es la cuestión, que detrás de los medios hay personas, ideologías, referentes éticos, así como fragilidad y tópicos, prejuicios y tendenciosidad ante los complejos aspectos que se juegan en la salud. Sin duda, las experiencias personales de los responsables de los medios influyen en su toma de decisiones.

Las personas que seleccionan y enmarcan las noticias,

Ética, Humanismo y Sociedad

los artículos de la prensa, los programas de la televisión, no son, ni pueden ser, asépticas en el sentido ético. Y es fácil que nos situemos con ellos en una especie de intimidad intelectual preconsciente. Normalmente sabemos muy poco sobre la persona que escribe una editorial sin firma o sobre las personas que crean las noticias por la noche. En una sociedad de la información como la nuestra, las personas que nos sirven la información controlan en buena medida la conversación pública y parte de la privada.

Es posible por eso que los medios de comunicación ejerzan un cierto "imperialismo suave". Si no conocemos la química personal de los hombres y mujeres que nos traen nuestras noticias, si no conocemos sus puntos de vista culturales y políticos, sus presiones económicas y sociales, sus convicciones éticas, erraremos con los medios encuadrándolos en un estándar demasiado bajo. Y quizás también erraremos nosotros mismos al descuidar el pensar y el actuar como ciudadanos inteligentes.

¿La era del no pensamiento?

Por otro lado, durante los últimos 50 años nuestra cultura se ha deslizado desde la palabra impresa y la información entregada cara a cara, a las comunicaciones visuales, que se inclinan mucho más hacia la sensación y el consumo pasivo. Estos medios prosperan con la brevedad, la velocidad, el cambio, la urgencia, la variedad y los sentimientos. Pensar, en cambio, requiere lo contrario. Pensar lleva tiempo. Necesita silencio y los metódicos hábitos de la lógica.

Soy hijo de esta era, utilizo estos medios, pero ya me lamento también de la herida producida en la disciplina intelectual que una vez teníamos más desarrollada, cuando las principales herramientas de comunicación y aprendizajes eran los libros y las publicaciones impresas. En nuestra

época, en el mundo de los medios de comunicación cuentan más los lemas llamativos y eslóganes tribales pensados para conformar nuestro pensamiento que caminos empeñados en animarlo y estimularlo. Baste pensar en cómo son tratados los problemas éticos relacionados con la salud en los programas televisivos o en los artículos de prensa.

Alfabetización ética

Estoy convencido de que hoy, más que nunca, necesitamos realizar un trabajo de alfabetización ética. Hemos de ayudarnos creativamente de la potencia de los medios para comunicar y promover conceptos adecuados para construir una torre de inteligencia y consenso, y no de Babel. No es posible que no podamos hablar serenamente de la eutanasia o de la limitación del esfuerzo terapéutico sin saltar emotiva e impetuosamente. No es bueno que intentemos discernir sobre el aborto y las leyes ignorando el impacto generado por las vallas publicitarias y los debates acalorados.

Un poco de control emocional nos vendría bien para, habiendo visto y oído en los medios, seamos capaces de ponernos siempre en el lugar de las personas que se encuentran en las situaciones sobre las que hablamos. Pero también un poquito de mayor expertía en los que comunican cuestiones éticas es necesaria para hacerlo con rigor.

Y es que la ética del cuidado de la salud está estrechamente relacionada con la comunicación. Más aún, los problemas éticos más complejos se detectan, se abordan, se delibera sobre ellos, mediante la comunicación. Por eso, la comunicación ha de ser sanada, ha de ser impregnada de salud, de libertad, de verdad. Liberada de tópicos, de prejuicios, de la intensidad de los impulsos. Entonces, y sólo entonces, podremos realizar procesos saludables de relación y cuidado en salud a la medida de lo que exige el paradigma de la humanización.

El conflicto de interés en el ejercicio de la Medicina

Dra. Lorena Mosso G.

Conflicts of interest in medical practice

El conflicto de intereses puede mostrar variadas facetas, todas ellas de corriente ocurrencia en el desempeño profesional, como se develan en los ejemplos que a continuación señalo:

- Se ofrece financiamiento para becas de especialidad con el compromiso de utilizar durante 5 años insumos de laboratorio y fármacos hospitalarios del proveedor donante.
- Un médico miembro de Soched promueve activamente en medios masivos de comunicación un fármaco que técnicamente no tiene aún aprobación para ser expandido en Chile.
- Una casa farmacéutica ofrece aporte económico con el sólo compromiso de promover entre los miembros de un servicio un nuevo fármaco; éste aporte se mantendría en la medida que la venta del fármaco alcanzara las metas de los proveedores.

También los pacientes, en forma más o menos abierta, tienen pensamientos del tenor siguiente:

- ¿Doctor, operarme es lo mejor para mí o para usted?
- ¿Este determinado remedio que me prescribe es realmente el que mejor me hará o es porque pertenece al laboratorio que más lo favorece a usted?
- ¿Realmente necesito todos estos exámenes, o usted quiere pagar con prontitud la inversión de sus equipos?

En las escuelas de medicina el grueso de la formación médica está destinado a entregar conocimientos y desarrollar habilidades, como elementos necesarios para ejercer de la mejor manera el arte médico. La evaluación en cuanto a la calidad del cómo se realiza técnicamente este arte está cada vez mejor acotada y definida. Con el advenimiento de la medicina basada en evidencias, las respuestas a las preguntas técnicas parecieran poder alcanzarse con certeza a través del trabajo sistemático de grupos de expertos que logren poner en acuerdo los argumentos de las respuestas a la luz de lo mejor del conocimiento médico. Esta dimensión técnica del arte médico, que se corresponde con el bien de la obra realizada según la ética clásica, es posible de ser objetivada y aquilatada sin grandes dificultades.

Sin embargo, las situaciones de ocurrencia real planteadas

al inicio de este escrito, no son preguntas técnicas; ellas se refieren a una dimensión del actuar médico que no está comprendido por la técnica. Son preguntas que interpelan no al bien de la obra a realizar sino al bien del que esta obrando; este tipo de preguntas es de índole ética, y las respuestas consiguientes no se alcanzan a través de la medicina basada en evidencias, sino por el camino de un análisis de la “licitud moral” de la acción. Lo que el acto ético busca no es el bien de la obra en si, sino el bien del que obra, es decir si el acto realizado “hace” mejor al que lo efectúa. En acuerdo a lo señalado precedentemente las dimensiones del acto médico son dos:

- a) Dimensión técnica relacionada a la calidad de la obra.
- b) Dimensión ética en correspondencia a la calidad del que obra (agente moral).

Valga esta introducción para facilitar el análisis del porqué para responder a las situaciones introductorias de este artículo es indispensable abordar las preguntas éticas clásicas dirigidas al agente moral:

¿Qué estás haciendo?

¿Por qué lo estás haciendo?

¿En que circunstancias?: Tiempo, lugar, modo.

¿Qué es un conflicto de intereses?

Básicamente es aquel conflicto que se establece cuando dos o más intereses se contraponen entre si, o en aquella situación en que el primer interés se desvirtúa o aleja de su objetivo al quedar bajo la influencia de otro interés.

El Instituto de Medicina de los Estados Unidos definió el conflicto de interés como “un conjunto de circunstancias que generan un riesgo al juicio o a las acciones profesionales por influencia de intereses secundarios”.

Para avanzar en nuestro análisis debemos auscultar y llegar a conocer cual o cuales son los intereses que eventualmente puedan jugar en la toma de decisiones médicas y que sean potencialmente conflictivos. Una vez conocidos surge el cómo enfrentar y resolver adecuadamente la situación creada. Primero es necesario explicar cual es el interés primario que debe vestir y guiar a todo acto médico.

Ética, Humanismo y Sociedad

Patrimonio médico común: Fin primario del médico

La medicina científico-técnica hunde sus orígenes en la antigua Grecia, de cuyo pensamiento se nutre la manera de hacer y entender la medicina actual y la mayor parte de nuestras prácticas profesionales pero, por sobre todo, nuestra tradición ética plasmada y resumida en el juramento hipocrático. En dicho código aparecen explícitamente normas de conducta, preceptos negativos como la negación del aborto o la eutanasia, preceptos positivos como la obligación de guardar el secreto profesional. Reconociendo la importancia de lo señalado, quizás más relevante es la aparición de un principio ético transversal a toda la ética médica: la benevolencia entendida como la búsqueda permanente del beneficio de los enfermos (*“De acuerdo con mi poder y discernimiento llevaré adelante este régimen para beneficio de los enfermos”*). Junto a lo anterior, se plasma la concepción de que la conducta ética del médico no es separable de la conducta ética del hombre que está detrás de la profesión, es decir del hombre que es médico (*“Ahora, si cumplo este juramento y no lo quebranto, que los frutos de la vida y el arte sean míos, que sea siempre honrado por todos los hombres y que lo contrario me ocurra si lo quebranto y soy perjuro”*).

La benevolencia es una virtud de muy alta jerarquía en la escala de las virtudes morales, tremendamente exigente, y que incluso está por sobre la virtud de la justicia, entendida como el dar a cada uno según le corresponde. La benevolencia avanza más allá y se sitúa muy cerca de la virtud de la caridad (el amor). Hipócrates resume en este primer principio del arte médico el meollo de su escuela; el avance que significó para su tiempo fue notorio: baste recordar que estableció que el médico al procurar su arte no debía hacer diferencias entre hombres libres y esclavos.

La mayoría de los códigos de ética médica modernos han mantenido los principios éticos del Juramento Hipocrático, agregando algunos deberes en relación a problemas de actualidad como lo es la referencia expresa en contra de prácticas dicotómicas (se considera no ético *“pagar o recibir cualquier honorario u otro emolumento con el sólo propósito de obtener un paciente”*, Código de la Asamblea Médica Mundial 1949).

Otros códigos y declaraciones también han reafirmado la concepción que el acto médico es un acto fundamentalmente ético; así, la Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial postula que el acto médico es primordialmente un acto humanitario, y que es justamente este servicio a la humanidad lo que constituye *“la grandeza de la medicina”*. En EE.UU., el Subcommittee on Evaluation of Humanistic Qualities in the Internist, American Board of Internal Medicine, ha enfatizado en lo que se podría definir como las virtudes morales que el médico debe poseer para ejercer éticamente su profesión; ellas son virtudes ya destacadas en el Juramento Hipocrático: integridad, respeto, y compasión. En nuestro país, la Declaración de Principios del Colegio Médico

de Chile, en sintonía con la tradición hipocrática, señala que el *“decoro, la dignidad, la honestidad y la integridad moral son normas imperativas en la vida del médico, y atributos que el gremio médico estima fundamentales en el ejercicio profesional de sus asociados”*.

Podemos reconocer entonces, que la tradición ética médica afirma que no es posible separar al hombre médico del médico profesional, y que cada uno de sus preceptos son normas comunes de *“integridad”* o *“probidad moral”*.

Breves alcances históricos sobre rol del médico en la sociedad

Así como los médicos en la historia se han dado ciertos códigos morales y de conducta, ellos a su vez han sido reconocidos tradicionalmente por la sociedad como profesionales dignos de respeto. Históricamente al médico se le ha considerado un profesional altruista; al respecto, existe una fuerte base histórica, sociológica y antropológica que lo ratifica, pero ello va más allá del objetivo de este apunte. La profesión médica se contaba dentro de las llamadas *“profesiones liberales”*, que junto a la de profesor y abogado tenían en común el ser ejercidas por personas movidas en general por un afán desinteresado, con una motivación superior y dirigidas a ayudar a otras personas.

La sociedad entendía que la salud, la educación y la defensa del prójimo no tenían precio; por esto, la retribución económica para esos profesionales se llamó *“honorario”*, aludiendo el carácter honorífico simbólico del pago, distinguiéndolo del pago de los *“asalariados”*, cuya labor era susceptible de ser medida en términos de eficacia, producción y rentabilidad.

Detrás de estos conceptos está la realidad aún hoy presente, del dejo de molestia que muchos médicos manifiestan al *“cobrar”* su trabajo y que, contrariamente, muchos pacientes explicitan al dudar de la probidad moral del médico si sus *“honorarios”* parecen exagerados.

El médico aparece entonces como un profesional digno de respeto, con conciencia social superior, honorable, en suma, digno de confianza dado que en todo lo que él haga se supone estará primero el amor al otro que lo necesita.

Primer principio médico y el problema de los conflictos de intereses

Si seguimos la línea de las reflexiones previas, aparece que la medicina tiene en su génesis una motivación esencialmente ética: la ayuda al prójimo doliente. Surge en el día de hoy, sin embargo, una interrogante: si bien los primeros médicos tuvieron una motivación eminentemente solidaria, ¿tiene que ser esto necesariamente así hoy? En la práctica, muchas veces, vemos médicos movidos más por interés científico, de renombre o económico. Si teniendo alguna de esas motivaciones no se engaña a nadie, ¿porqué sería objetable?, ¿no sería perfectamente legítimo?

Ética, Humanismo y Sociedad

Si bien las motivaciones señaladas son, en términos abstractos y generales legítimas, frente al paciente particular, cada una de esas motivaciones pueden transformarse en ilegítimas si alcanzan preminencia sobre la motivación fundamental: ayudar al enfermo. En consecuencia, la decisión de priorizar la ayuda técnica y humana, por sobre toda otra motivación, no cae dentro de lo electivo para el médico, o con validez sólo para los más bondadosos y desprendidos, sino que es una obligación fundamental. En la medicina, como los griegos explicitaban claramente: “el amor al arte (filotekhné) se encuentra indisolublemente unido por el amor al hombre (filantropía)”.

Cuando justificada o injustificadamente se desdibuja la figura del médico en la sociedad y este asume otros roles, la posibilidad de perder la orientación motivacional primaria aumenta generando confusión y consecuentemente mala resolución de los conflictos de intereses, ya sea voluntariamente o no. Bien conocido es el hecho de que es difícil ser “juez y parte”. ¿Qué pensaríamos de un juez cuyos honorarios dependieran de encontrar culpable o inocente al acusado?

La primera pregunta que se debe hacer entonces un médico es: ¿Cuál es el primer principio de mi acción?, y luego ¿de qué manera estoy comprometido con este principio?; sólo esta manera de abordar la situación otorgará una base sólida para enfrentar y solventar las situaciones de conflicto.

¿Es posible eliminar los conflictos de intereses?

Los conflictos de intereses son inevitables. Surgen de los fines y objetivos propios diversos de los seres humanos y que en sí mismos pueden ser cada uno de ellos lícito. En el caso del médico son muchos los objetivos que pueden conjugarse, tales como el genuino interés de sanar al paciente, saber más de su disciplina, avanzar en su carrera profesional, adquirir prestigio entre sus pares, obtener una retribución económica, etc. La interacción de estas motivaciones puede generar conflictos, por lo que fundamental tener conciencia de ellas; una vez identificadas hay que establecer una adecuada jerarquía, manteniendo sin transar lo que le corresponde primaria e irrenunciablemente a un médico. Para evaluar si una situación conflictiva se está resolviendo adecuadamente es útil preguntarse: ¿Qué estás haciendo? y ¿Por qué lo estás haciendo?

Es útil aclarar que los conflictos de intereses no son siempre externos al médico, sino que pueden surgir desde su propia interioridad. Valga un ejemplo de la práctica cotidiana: un paciente hipotiroideo crónico, estable en su tratamiento, sin otras complicaciones nos pregunta: doctor ¿cuándo debo volver a control?; la respuesta la podemos obtener de la Lex artis (MBE) y en base a ella decir que que debería repetir el control en 1 año, pero podría suceder que el interés de lucro supere al médico y le diga que debe controlarse permanentemente todos los meses.

Con lo ejemplificado vemos que permanentemente se vive en los límites de situaciones conflictivas; el problema no es entonces el conflicto de interés en sí, sino como se resuelve y con que parámetros y orientaciones se hace esa resolución.

Relación médico-paciente-proveedores de bienes médicos

Para ejercer su profesión el médico requiere utilizar herramientas que la ciencia, la industria y los proveedores de productos ofrecen a la medicina.

Aunque el médico es usuario de estos productos su verdadero receptor es el paciente quien los ocupa finalmente para su beneficio. En este rol el médico se transforma en “medio” o vector entre la industria y el paciente.

La mayor parte de las veces, la industria proveedora, para llegar al paciente con fármacos, vacunas, test diagnósticos, dispositivos médicos, equipos de diagnósticos y terapéuticos, etc, necesita al médico y esto pareciera adecuado. Sin embargo, ello genera tensiones; basta ver la molestia que genera el constatar la presión indebida que ejercen los proveedores directamente con los usuarios para que “soliciten” a sus médicos ciertas formas de tratamiento.

Por otro lado, el médico tiene el deber de ofrecer a su paciente las alternativas con mayor evidencia respecto de eficacia, seguridad y relación costo-beneficio. Por lo tanto, la relación entre la medicina y las industrias relacionadas con la salud constituye una realidad necesaria y permite por otra parte que se generen avances diagnósticos y terapéuticos.

En este rol de mediador, el médico debe mantener siempre claro que el dinero que esta administrando no le pertenece y su acción se debe guiar por criterios de eficacia, seguridad y adecuado costo-beneficio.

Un típico conflicto de interés resulta de la recepción por el médico de “regalos” hechos por la industria. A este respecto la evidencia es contundente en mostrar que los profesionales que reciben de la industria farmacéutica bienes personales efectivamente cambian sus conductas de prescripción a favor de ellas. En una revisión de la literatura, Wazana identificó 538 trabajos publicados entre 1994 y 2000 que proporcionaban información sobre este tema y efectuó un estudio focalizado en 29 de ellos. Encontró datos que apoyan los siguientes hechos: 1) Las reuniones con representantes de compañías farmacéuticas están asociadas a solicitudes de incorporación de sus drogas en promoción al arsenal de la farmacia institucional y propenden a aumentar la prescripción médica de ellas; 2) Las actividades de educación continua (AEC) auspiciadas por compañías farmacéuticas focalizan sus contenidos en los fármacos de los auspiciadores, en comparación a otros tipos de AEC; 3) La concurrencia a AEC o la aceptación de fondos para viaje o alojamiento se asocian a incrementos en la prescripción de los fármacos que auspician esos eventos, y 4) La asistencia a presentaciones dadas por representantes de compañías está

Ética, Humanismo y Sociedad

asociada a prescripción irracional de medicamentos. Estos cambios de conducta pueden ser inconscientes, ya que hay evidencia que los seres humanos tendemos a retribuir las atenciones recibidas.

La industria conoce y maneja bien esta tendencia a la reciprocidad, como lo demuestran las grandes inversiones efectuadas en la promoción de sus productos; algunos estudios han mostrado que hasta un 50% del valor final de un fármaco puede corresponder a costos de promoción directa a médicos y sólo hasta un 30% a costos relacionados a la generación científica del producto.

Una revisión ya clásica del tema, publicada en el JAMA, describió que los doctores a menudo aceptan regalos de las compañías farmacéuticas y que ello tiene complejas repercusiones prácticas y éticas. Los regalos cuestan dinero que en último término es aportado por los pacientes, de modo que la sociedad puede cambiar la percepción respecto de la profesión en cuanto a servir el mejor interés de los pacientes. Además, el uso del dinero del paciente para pagar el regalo es injusto y de allí la confianza de él en su médico puede verse amenazada si las prácticas de prescripción son afectadas (como lo intenta la compañía farmacéutica) o cuando la actitud del médico responde al interés propio a expensas del paciente. (Doctors, drug companies and gifts". Chren M-M, Landefeld S, Murray TH. JAMA 1989; 262: 3448).

En la mayor parte de los artículos relacionados a este tema incluyen en la categoría de "regalos" a cualquier aporte "gratuito" de las empresas, incluidos viajes, cursos, alimentación. El problema estriba en el concepto de gratuidad, ya que es diferente la relación que se establece cuando lo que el médico otorga es un trabajo o una asesoría que lícitamente debe ser remunerada. Muchas veces se acepta que esta gratuidad es a cambio de otorgar tiempo o espacio para que la casa farmacéutica pueda ofrecer y mostrar su producto. Parece lícito que la industria quiera dar a conocer sus productos, pero ello debe ser regulado, y desarrollado en un medio ambiental adecuado como puede serlo los grupos o sociedades que organizan instancias de formación continua y que institucionalmente reciben los aportes económicos. La relación directa regalo e individuo médico debiera considerar un tope máximo anual explícito, como lo han sugerido agrupaciones médicas como la AMA y Asocimed (equivalente a US\$ 100), para evitar que dicho pago se transforme en venta de prescripciones médicas, desvirtuando así el fin primario médico.

En relación al "marketing", es necesario que los médicos tengan conciencia que la entrega de información farmacológica por parte de la industria rara vez se justifica. La información sobre las propiedades, eficacia, seguridad y uso de los fármacos se debería obtener a través de publicaciones científicas y textos académicos, mientras que la información sobre disponibilidad y presentaciones del producto puede ser recibida desde los vademécum. La información sobre nuevos fármacos obtenida desde fuentes relacionadas con la industria debiera ser excepcional y siempre corroborada con información emanada de fuentes independientes.

La única manera de compatibilizar estos intereses es manteniendo normas éticas, científicas y técnicas que regulen el accionar médico. Es muy recomendable que dichas normas sean elaboradas por el propio grupo médico para resguardo de los principios enunciados.

En este sentido resulta interesante que la Asociación americana de estudiantes de medicina, que representa a más de 30.000 afiliados, lideró en el año 2003 una campaña que llamó Pharm Free, haciendo un llamado a obtener una vida médica libre de presiones debidas a regalos, comidas, becas, etc. pagados por la industria interesada (Abassi and Smith. 2003. No more free lunches. BMJ; 326 (7400): 1155-1156). Entre las propuestas estaba la de agregar al juramento médico una frase que dijera: "Yo tomo decisiones médicas, juro hacerlas libres de la influencia de la publicidad y las promociones. Yo no aceptaré dinero, regalos y otros obsequios que puedan crear conflictos de interés en mi educación, práctica, docencia o investigación".

Ética de las empresas relacionadas a la salud

La industria farmacéutica y la de artículos y dispositivos médicos tiene una gran relevancia en el avance en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades.

La *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations* (IFPMA), una agrupación internacional de laboratorios de investigación farmacéutica, de biotecnología y de vacunas (<http://www.ifpma.org>), desarrolló el "Código FIIM de buenas prácticas para la promoción de los medicamentos". Los principios de este Código están basados en que las relaciones con los profesionales médicos "deben ser en beneficio de los pacientes y para mejorar la práctica de la medicina", y "deben ir dirigidas a informar sobre productos proporcionando información científica y formativa y apoyando la investigación y la formación médica". Este código específicamente señala que "no se pueden entregar ni ofrecer contraprestaciones económicas o en especies (incluyendo becas, subvenciones, colaboraciones, contratos de consultoría o de formación o relacionados con el ejercicio profesional) a un profesional sanitario a cambio que prescriba, recomiende, adquiera, dispense o administre productos o de que se comprometa a seguir haciéndolo. Nada podrá ser ofrecido o proporcionado de forma o bajo condiciones que tengan influencia inapropiada en las prácticas de prescripción de un profesional sanitario."

A continuación este código analiza una serie de prácticas, señalando aquéllas que no constituyen una promoción éticamente aceptable. El código establece normas sobre contenidos y forma de la promoción en todos sus formatos. Respecto a los simposios, congresos y otros encuentros con profesionales, limita los objetivos a la entrega de información, y el patrocinio de actividades fuera del país está sujeto a condiciones que aseguren el pago sólo de traslado, alojamiento, manutención y gastos de inscripción.

Ética, Humanismo y Sociedad

Señala que estos eventos deben corresponder a verdaderas actividades científicas internacionales, prohíbe el pago directo a los profesionales, aceptando el pago de gastos de viaje y alojamiento. También admite el pago de honorarios razonables a conferenciantes. Prohíbe cualquier pago relacionado con acompañantes, el uso de instalaciones lujosas y las atenciones sociales. Rechaza la entrega de regalos personales (CDs, DVDs, entradas a espectáculos, artículos electrónicos). Acepta la entrega de artículos de promoción, artículos de utilidad médica o regalos culturales, todos de valor mínimo. Acepta la entrega de muestras de medicamentos dirigidos a mejorar la atención de los pacientes.

Este reciente código ético marca un hito en lo que se refiere al control de los conflictos de interés, los cuales no pocas veces son originados por solicitudes ilícitas de los propios profesionales. Se debe reconocer y apoyar este avance propendiendo a que este tipo de regulaciones alcancen a toda la industria y no sólo a las grandes transnacionales.

Recapitulando

Se ha propuesto que la prueba de la blancura en el campo de la ética de los conflictos de interés sea la respuesta que el propio médico de a la siguiente pregunta: ¿estaría usted dispuesto a que sus pacientes, el público en general y sus alumnos conocieran todas las formas y tipos de relación que usted posee con la industria? La respuesta obviamente señalará si el propio médico siente tener un conflicto de intereses.

Los conflictos de interés son reales, no posibles ni potenciales, y pueden desarrollarse aún ajenos a la conciencia del médico. Las técnicas de mercadeo avanzan más rápido que lo que habitualmente va nuestra mente; existen datos fidedignos mostrando que las prescripciones de fármacos cambian con cada una de las intervenciones que las empresas realizan, de lo que muchos médicos no tienen conciencia.

En resumen debemos asumir que las preguntas éticas son personales e interpelan a nuestro rol primario como médicos: Tú que dices que tu principal interés es el paciente, ¿Qué estás haciendo?, ¿porqué lo estás haciendo? y ¿cómo lo estás haciendo?

Referencias

1. Steinbrook R. 2009. Controlling Conflict of Interest: proposals from the Institute of Medicine. *NEJM* 360: 2160-2163.
2. World Medical Association International Code of Medical Ethics Adopted by the 3rd General Assembly of the World Medical Association, London, England, October 1949 and amended by the 22nd World Medical Assembly, Sydney, Australia, August 1968 and the 35th World Medical Assembly, Venice, Italy, October 1983.
3. Declaración de Ginebra adoptada por la 2ª Asamblea General de la AMM Ginebra, Suiza, septiembre 1948 y enmendada por la 22ª Asamblea Médica Mundial Sydney, Australia, agosto 1986 y la 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre 1983 y la 46ª Asamblea General de la AMM Estocolmo, Suecia, septiembre 1994 y revisada en su redacción por la 170ª Sesión del Consejo Divonne-les-Bains, Francia, mayo 2005.
4. Krevans J, Benson J. 1983. Evaluation of Humanistic Qualities in the Internist. *Ann Intern Med* 99: 720-724.
5. Código de Ética, Colegio Médico de Chile.
6. Wazana A. 2000. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 283: 373-380.
7. Blumenthal D. 2004 Doctors and drug companies. *N Engl J Med* 351: 1885-1890.
8. Caudill TS, Johnson MS, Rich EC, McKinney WP. 1996. Physicians, pharmaceutical sales representatives, and the cost of prescribing. *Arch Fam Med* 5: 201-206.
9. Chren M-M, Landefeld S, Murray TH. 1989. Doctors, drug companies and gifts". *JAMA* 262: 3448-3451.
10. American Association of Medical Colleges. Report of the AAMC Task Force on Industry Funding of Medical Education to the AAMC Executive Council. 2008. <http://www.aamc.org/research/coi/industryfunding.pdf>
11. 2005. Sociedades Médicas Científicas Miembros de la Asociación de Sociedades Científicas Médicas de Chile. *Rev Med Chile* 133: 607-608.
12. Rothman DJ, McDonald WJ, Berkowitz CD, et al. 2009. Professional Medical Associations and their relationships with industry. A proposal for controlling conflict of interest. *JAMA* 301: 1367-1372.
13. Abassi, Smith. 2003. No more free lunches. *BMJ*; 326 (7400): 1155-1156.
14. Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, et al. 2006. Health industry practices that create conflicts of interest: A policy proposal for academic medical centers. *JAMA* 295: 429-433.
15. Federación Internacional de la Industria del Medicamento. 2006. Código FIIM de Buenas Prácticas para la Promoción de los Medicamentos, FPMA Member Companies: Abbott Laboratories, Almirall-Prodesfarma, Astellas Pharma, AstraZeneca, Bayer Healthcare, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Chugai Pharmaceutical, Daiichi-Sankyo, Eisai, Eli Lilly, Esteve F, Hoffmann-La Roche, Glaxo Smith Kline, Merck & Co, Merck KgaA, Menarini, Novartis, Piramal Healthcare, Pfizer, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, Servier I.R.I.S., Sigma-Tau Takeda Pharmaceutical, Wyeth. (<http://www.ifpma.org>).

Personajes de la Endocrinología

Dr. Grant W. Liddle



Ante un paciente en quién sospecha un hipercortisolismo, cualquier endocrinólogo actual tendrá como ayuda inestimable el legado de otro endocrinólogo preclaro, ya fallecido, el Dr Grant W. Liddle. Fue él quien diseñó el test para diferenciar los distintos orígenes del exceso de cortisol y planteó la aproximación moderna respecto de los desordenes de las glándulas suprarrenales.

El Dr Liddle, hijo de un ingeniero civil, era el menor de 8 hermanos y nació el 27 de Junio de 1921 en el estado de Utah, EE.UU., en la localidad rural de American Fork, al sur de Salt Lake City. Su familia era mormona, y él pertenecía a la tercera generación de ese credo asentada en la zona. La vivencia religiosa era fuerte, y estaba imbuida del pensamiento mormón: “La gloria de Dios es la inteligencia”. Su madre falleció cuando tenía 11 años de edad; un año después, perdió también a su hermana más cercana y a los 15 años a su padre.

En sus primeros trabajos como granjero regador de una zona árida, aplicó lo mejor de su capacidad para maximizar la eficiencia del proceso, habida cuenta de la escasez del líquido.

Desde pequeño fue un estudiante de altas calificaciones, responsable y aprovechado. Estudió y se graduó en la Universidad de Utah en 1943. Poco después ingresó al Ejército, institución que le encomendó estudiar medicina en la Escuela de la Universidad de California en San Francisco, donde destacó nitidamente, siendo junto a otros dos compañeros elegidos como miembros de la Gold Headed Cane Society. Obtuvo el título de médico en 1948.

Después de graduado como médico, Liddle fue el primer “fellow” de la, a la sazón, recientemente inaugurada Unidad de Estudios Metabólicos de la UCSF, cuyo jefe era el Dr. Leslie L. Bennett, profesor de Fisiología. En 1953, y muy a su pesar, dejó California para ser admitido en el Nacional Institute of Health (NIH) donde trabajó en la Sección de Endocrinología junto al Dr. Fedreric Bartter (Rev chil endocrinol diabetes 2009; 2 (2): 117-118), quién

estudiaba la acción de las hormonas mineralocorticoideas. En conjunto con los Drs. Bartter y M. Pechet demostraron en 1954 que el acetato de 9 alfa fluorocortisona, compuesto derivado de la introducción de flúor en el anillo esteroideal del acetato de cortisona, según lo establecido por Fried y Sabo, era un compuesto de altísima actividad mineralocorticoidea, el cual se mantiene en uso clínico hasta el día de hoy. Tres años después fue contratado con algunos de sus colaboradores en el Servicio de Endocrinología en Vanderbilt, Nashville, Tennessee donde el grupo tuvo un fructífero desempeño, logrando un sustantivo desarrollo de una endocrinología clínica moderna, con énfasis en la farmacología de las hormonas esteroideas, pruebas clínicas para desenmascarar la función del eje hipófisis suprarrenal, y específicamente el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing.

Entre 1968 y 1983 llegó a ser el Jefe del Departamento de Medicina, posición desde la cual formó una pléyade de notables endocrinólogos (más de 70) que expandieron la influencia de su brillante maestro. De ellos, 31 llegaron a ser Profesores Titulares de prestigias universidades norteamericanas y 8 Jefes de División de Endocrinología.

En lo societario fue presidente de la American Society for Clinical Investigation (1966-1967) de la Endocrine Society (1973-1974) y miembro de la Academia Nacional de Ciencias de Nueva York (1982).

La obra del Dr. Liddle es impresionante por el número y calidad de sus contribuciones, y el entrenamiento de generaciones de discípulos. Sus publicaciones en las mejores revistas alcanzaron a 223, todas ellas dando ejemplo de una mente lúcida, chispeante y con lógica irredargüible en sus argumentos.

El aporte a la endocrinología del Dr. Grant Liddle es inmenso. El profesor David Orth, su colaborador inicialmente y luego su sucesor, caracterizó la contribución de Liddle por 4 elementos:

Personajes de la Endocrinología

1) Método, para aplicar rigurosamente el razonamiento abstracto a la investigación clínica, lo que hasta entonces sólo sucedía en la investigación básica. Así, el Dr. Liddle está entre los primeros médicos científicos que desarrollaron guías para la investigación clínica.

2) Estilo. Este fue un aspecto muy notorio porque cambió la forma de las presentaciones científicas y las llevó a un nivel de excelencia. Mucho de ello lo aprendió del Dr. Bennett, en el sentido que la clave de una excelente diapositiva era la simplicidad y la brevedad. La calidad de sus presentaciones en Atlantic City o en la Reunión Anual de la Endocrine Society, hizo que ellas fueran un estándar de comparación conocido como "Vanderbilt presentation".

3) Substancia. En este campo su contribución fue notable; en una apretada síntesis de su trabajos y logros habría que señalar: a) Clarificación del rol de la hipófisis en la enfermedad de Cushing; b) Definición de lo normal y anormal en los mecanismos regulatorios de la secreción de ACTH y MSH; c) Clarificación de la acción de ACTH respecto de la secreción de aldosterona; d) Definición del síndrome de secreción ectópica de ACTH; e) Desarrollo de las pruebas de supresión del eje hipófisis suprarrenal y las de estímulo para develar la reserva suprarrenal; f) Clarificación de la acción farmacológica y clínica de una serie de inhibidores de la función suprarrenal, como la metirapona; g) Definición de una forma desconocida y curable de hipertensión arterial, el pseudohiperaldosteronismo, que luego sería conocido como "Síndrome de Liddle"; h) Definición del rol de la corteza suprarrenal en la hipertensión arterial; i) Definiciones respecto de la cinética y control hormonal de nucleótidos cíclicos extracelulares en el hombre. Uno de sus alumnos, con los conceptos anteriores pudo describir el péptido similar a PTH, causante de hipercalcemia en la enfermedad maligna.

4) Liderazgo. Esta faceta de su personalidad fue reconocida al recibir el primer Award de Liderazgo en Endocrinología, (Award Robert H. Williams) en la Reunión de la Endocrine Society en San Francisco en 1971.

El año que murió, 3 días antes de su cumpleaños 68, el Dr Liddle recibió la distinción como el más eminente endocrinólogo mundial.

Su deceso tuvo relación con un accidente cerebro vascular que le ocurrió conduciendo su auto y del cual resultó con múltiples fracturas. El episodio puso fin a sus años de ininterrumpido trabajo de investigación, escritura y docencia. A pesar de la hemiparesia y afasia se movilizaba en silla de ruedas para asistir a actividades clínicas de su Departamento y a sesiones de aprendizaje de la naciente computación, lo que le ayudó a comunicarse. Su habla no se recuperó, pero era capaz de conectarse, escuchar música, jugar bridge y aún viajar. Al contrario de lo habitual, en que las restricciones impuestas por las enfermedades bajan el ánimo y agrían el carácter, en el Dr. Liddle afloró una veta de humor, alegría y de feliz comunicación con sus amigos y su esposa Victoria que se dedicó a él con gran abnegación hasta su muerte, acaecida el 29 de Junio de 1989.

Recibió en vida, y con plena justicia, 33 reconocimientos honoríficos de primer nivel tanto de su patria como de países europeos. Le sobrevivieron cuatro hijos todos ligados a la medicina.



Dr. José Manuel López M.

Entrevista

Entrevista a Jan-Maarten Wit MD

*Emeritus Professor of Pediatrics
Leiden University Medical Center
Holland*



1. ¿Qué fue lo que la inspiró para su vocación como investigadora?

Puedo reconocer tres fuentes principales de inspiración:

- El fabuloso fenómeno de que a partir de una sola célula fertilizada se pueda formar y desarrollar un organismo completo. Quería entender, aunque fuera parcialmente, esa maravilla.
- La gran variedad de patrones de crecimiento vistos en clínica y la gran cantidad observable en la clínica pediátrica, particularmente en el área de la endocrinología. Junto a ello, la dificultad de distinguir entre una secreción normal o una insuficiente de hormona de crecimiento.
- Un gran maestro y mentor: Leo Van den Brande, quien fue pionero en la investigación sobre IGF-1

Inserta en la investigación en el campo del crecimiento, quise hacerlo desde varias perspectivas:

- A nivel de pacientes individuales, especialmente en términos de etiología genética.
- A nivel grupal, para tratar de obtener mejores herramientas diagnósticas y tratamientos basados en evidencia.
- A nivel poblacional, para conseguir datos de buena calidad en el área biométrica y así definir algoritmos de referencia basados en evidencia.
- A nivel de laboratorio, para responder preguntas que no pueden ser abordadas en pacientes. Yo he focalizado mi trabajo especialmente en la placa ósea de crecimiento.
- A nivel “meta” estableciendo la Clasificación ESPE de diagnósticos endocrinológicos pediátricos, estudios de calidad de vida de niños y aspectos bioéticos

2. ¿Cómo evaluaría inicialmente un niño de baja estatura?

Hemos desarrollado un detallado plan diagnóstico para el niño de baja estatura, primero en una reunión de consenso en los Países Bajos, luego en la reunión de consenso ESPE-LWSEP-GRS ISS en 2007 y, finalmente, en una revisión publicada en *Hormone Research* en 2009 (Oostdijk et al, 2009).

Resumiendo, es importante conseguir una buena historia

clínica, realizar un examen físico acucioso y completo y luego agregar los exámenes complementarios de laboratorio y radiológicos. Si no se encuentran alteraciones ya sea en la anamnesis o el examen físico, hay una secuencia de determinaciones que deben efectuarse, tales como anticuerpos para detección de enfermedad celiaca, IGF-I, FT4, TSH, etc.

3. ¿Cómo recomienda evaluar a un niño, pequeño para la edad gestacional, y sin crecimiento compensador?

La evaluación inicial de un niño con esas características deber ser igual a la de cualquier niño de talla baja, como se describe precedentemente. En niños pequeños para la edad gestacional yo agregaría la medición de IGFBP-3, ya que la relación entre IGF-1 e IGFBP-3 puede dar la clave diagnóstica para detectar una anomalía en IGF-I o IGF1R.

Si no se puede encontrar ninguna etiología en el estudio inicial, nosotros hacemos estudios genéticos. Si la IGF-1 está, ya sea en el nivel alto de lo normal o elevada, lo indicado es un MLPA (“Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification”) del gen IGF1R, seguido por una secuenciación. Si IGF-1 está bajo e IGFBP-3 es normal, puede haber una mutación del gen IGF-1, por lo que se efectúa un MLPA y secuenciación del gen para IGF-1. Si el cuadro clínico evoca el síndrome de Silver-Russell, efectuamos estudios de metilación del gen de IGF-II.

Si no hay gen candidato, o si el estudio de los posibles genes candidatos es normal, efectuamos un “Single Nucleotide Polymorphism (SNP) array”, para buscar variantes en el número de copias o disomías uniparentales.

4. ¿Cómo recomienda evaluar un niño con talla baja idiopática?

Después de efectuar el estudio estándar mencionado previamente, si hay sospecha de resistencia a hormona de crecimiento, efectuamos estudios del receptor de dicha hormona, STAT5B (“Signal Transducer and Activator of Transcription 5B”), o ALS (“Subunidad Ácido Lábil de IGF-1”), dependiendo de los hallazgos clínicos y de laboratorio.

En casos de talla baja muy marcada, efectuamos un SNP (“Single Nucleotide Polymorphism array”), al igual que en el caso anterior.

5.- ¿Cuándo usa hormona de crecimiento en niños con talla baja idiopática?

En nuestro país, la hormona de crecimiento no puede ser utilizada en pacientes con talla baja idiopática. En caso que fuera posible, yo tomaría en cuenta los hallazgos clínicos y de laboratorio y los compararía con predictores conocidos de respuesta a terapia con hormona de crecimiento. Por ejemplo, cuando hay una probabilidad elevada que la talla

baja sea debido a retraso constitucional, sería una razón para no dar hormona de crecimiento. Más aún, una talla similar a la de los progenitores, también sería razón para abstenerse de dar hormona de crecimiento. Un niño con una talla baja pronunciada (- 2,5 a -3 DS por debajo de la media) o substancialmente más bajo que la de sus padres, con retraso marcado de la edad ósea, de corta edad o con IGF-1 relativamente baja, podría ser un candidato adecuado para tratamiento. La postura australiana, en la cual la gravedad de la talla cuenta más que el diagnóstico, me parece razonable, si ello se combina con una buena evaluación de la respuesta de crecimiento al cabo de un año de tratamiento.

*Entrevistó: Dra. Verónica Mericq
Endocrinología Pediátrica
IDIMI/Hospital San Borja-Arriarán*

Entrevista

Entrevista con el Dr. John P. Bilezikian

*Professor of Medicine and Pharmacology
Chief, Endocrinology Division
Director, Metabolic Bone Diseases Unit
College of Physicians and Surgeons
Columbia University
New York, NY USA*



1. ¿Cuándo y cómo decidió ser endocrinólogo? ¿Por qué escogió los trastornos de las paratiroides como su área de investigación? ¿Qué ha sido para usted lo mejor y lo peor de esta elección?

Decidí hacerme endocrinólogo cuando tuve la fortuna de ser seleccionado para trabajar en el laboratorio del Dr. Gerald Aurbach, uno de los grandes expertos en calcio y paratiroides de los últimos tiempos. Mi trabajo con él en el Instituto Nacional de Salud de EE.UU. tuvo un impacto definitivo sobre mí para elegir Endocrinología como mi especialidad y los trastornos del calcio como mi sub-especialidad. ¡Nunca he dudado de aquella decisión y nunca he lamentado mi opción!

2. ¿Cuáles son las líneas de investigación en el tema de paratiroides que usted recomendaría desarrollar en los próximos años?

Los trastornos de las paratiroides siguen siendo un área de fructífera investigación. En hiperparatiroidismo primario (HPT1°), tenemos que aprender más sobre sus presentaciones recientemente reconocidas, como el HPT1° normocalcémico. La relación entre la deficiencia de vitamina D y el grado al cual el HPT1° es más o menos clínicamente evidente, en función de la suficiencia de Vitamina D, es un área clave de investigación. Los aspectos no tradicionales del HPT1° y en especial la función neurocognitiva, requieren más atención. El tratamiento médico del HPT1° es promisorio, pero necesita más estudio. Las características del esqueleto en el hipoparatiroidismo, su microarquitectura y la distribución del hueso cortical versus trabecular también son de interés, así como los cambios que ocurren con la terapia de reemplazo de PTH. Al estudiar la microestructura ósea en hiper e hipoparatiroidismo, antes y después del tratamiento, tenemos la oportunidad de definir el rol específico de la PTH en la función esquelética y la fuerza del hueso.

3. ¿Cuáles deberían ser los requisitos para recomendar cirugía mínimamente invasiva en pacientes con HPT1°?

La paratiroidectomía mínimamente invasiva es hoy ampliamente utilizada en los Estados Unidos y en muchas otras

partes del mundo. Ella requiere la localización preoperatoria exitosa del tejido paratiroideo anormal por ultrasonido, cintigrafía con sestamibi, TAC, RM o una combinación de estos exámenes. La paratiroidectomía mínimamente invasiva también requiere un cirujano de paratiroides experimentado en tal procedimiento. Dado que la decisión de finalizar la operación después de la resección del tejido de paratiroides anormal depende de la normalización de la PTH circulante, con una caída de al menos el 50% de su valor, la posibilidad de medir PTH intraoperatoria es esencial.

4. En Chile, como en muchos otros países, existe prevalencia elevada de baja ingesta cálcica en la dieta de la población general. ¿Podría ser ello causa de hiperparatiroidismo secundario que origine el diagnóstico erróneo de hiperparatiroidismo normocalcémico? Además, nosotros también tenemos una prevalencia elevada de insuficiencia de vitamina D y medir ésta es caro y no fácilmente disponible. Por lo tanto, cuando un paciente parece tener el diagnóstico de HPT1° normocalcémico (normocalcemia, PTH elevada y normocalciuria), recomendaría usted una prueba terapéutica corta (menos de 3 meses) de suplementación de calcio + vitamina D? para obtener ingesta adecuada de calcio y vitamina D y luego repetir PTH antes de otros estudios.

El diagnóstico de HPT1° normocalcémico requiere un nivel normal circulante de 25OHD (> 30 ng/mL o > 80 nmol/L). En pacientes cuyos niveles están bajo este valor, el reemplazo con vitamina D y normalización durante al menos 3 meses es esencial, antes que el diagnóstico de HPT1° pueda ser hecho. Si es difícil de obtener un valor de 25OHD debido a su costo, uno podría empíricamente hacer una prueba terapéutica de vitamina D. Pero sin conocer la concentración real de 25OHD, es difícil de saber si tal prueba terapéutica será exitosa. Las dietas bajas en calcio son problemáticas también porque nosotros no conocemos la relación exacta entre el calcio dietético y los niveles de PTH. Una ingesta cálcica mayor a 800 mg/d, debería ser alcanzada. Dado que el HPT1° clásicamente no es muy sensible a las fluctuaciones

de la ingesta dietética de calcio, yo dudo que uno observe diferencias en los valores séricos de calcio o PTH después de incrementar el calcio dietético.

5. ¿Habrà alguna guía sobre HPT1° normocalcémico en el futuro próximo? ¿Cómo maneja usted estos pacientes?

El Tercer Taller Internacional sobre el Manejo del Hiperparatiroidismo Primario Asintomático (Bilezikian JP, Khan A, Potts Jr JT: Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 335-339) reconoció, por primera vez, la existencia del HPT1° normocalcémico. Los expertos, sin embargo, no incluyeron esta presentación del HPT1° en sus recomendaciones porque nosotros no conocemos suficiente sobre esta forma de HPT1°. El manejo tiende a ser muy conservador. Sin embargo, en presencia de densidad ósea disminuida y/o cálculos renales, es razonable considerar un manejo más activo.

6. ¿Qué recomendación usted para controlar el problema de la deficiencia/insuficiencia de vitamina D en la población general? ¿Fortalecimiento en la dieta? ¿Suplementos farmacológicos?

La deficiencia de vitamina D es muy común en los Estados Unidos y en todo el mundo. El requerimiento diario mínimo recomendado de aproximadamente 400-600 UI/d, claramente no es suficiente. Con la edad, las exigencias se hacen aún mayores. Algunos expertos dicen que asegurar una ingesta diaria de 1.000-1.500 UI/d determinará niveles normales (> 30 ng/mL o 80 nmol/L). Una manera conveniente para esto es usar una cápsula de 50.000 U/ una vez al mes. Hay un gran umbral superior de seguridad para la vitamina D; la toxicidad de vitamina D no ocurre hasta que los niveles de 25OHD exceden 150-200 ng/mL. Otros expertos sostienen que es importante medir el nivel de 25OHD, para que uno pueda

estimar con mayor exactitud cuánta vitamina D es necesaria para alcanzar niveles normales. Una regla básica es que por cada 1.000 UI de vitamina D, el nivel de 25OHD, aumentará en aproximadamente 10 ng/mL.

7. ¿Cuáles deberían ser los avances en el área de osteoporosis durante los próximos 10 años?

Espero que aprendamos mucho más sobre la biomecánica del hueso a través de los avances en la tecnología de imágenes de alta resolución. La genética del esqueleto en el contexto de ganancia y pérdida de hueso revelará más secretos. Llegaremos a comprender mejor las interrelaciones entre el hueso y otros sistemas que han sido implicados recientemente en el control de metabolismo óseo, como el adipocito, el páncreas y el cerebro. La terapéutica avanzará gracias a las nuevas vías de señalización para osteoblastos y osteoclastos. También pienso que aprenderemos mucho más sobre el osteocito, una célula sólo recientemente reconocida en su función esencial de regulación del remodelamiento óseo.

8. Finalmente, vivimos en la era de la medicina molecular y la biotecnología. Luego, aquellas investigaciones que incluyen cualquier técnica de biología molecular parecen ser más atractivas y obtener más fondos que la investigación clínica clásica con pacientes. ¿Qué aconsejaría usted a aquellos doctores jóvenes que inician su carrera en estos días?

Mi consejo a los investigadores jóvenes es siempre animarlos para que permitan que sus ideas les lideren. No importan si las ideas se fundamentan en biología básica del hueso o la investigación clínica. Tanto la investigación básica como la clínica requieren de la creatividad, la persistencia, la resistencia, y un interés insaciable en aprender. El investigador joven equipado con estos atributos tendrá éxito y contribuirá al conocimiento. Este logro será lo suficientemente pleno para mantener más de una carrera.

*Entrevistó: Dr. Gilberto González
Profesor Asociado
Departamento de Endocrinología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile*

Rincón de la Bioestadística

Modelación estadística: La regresión lineal simple. Parte 2

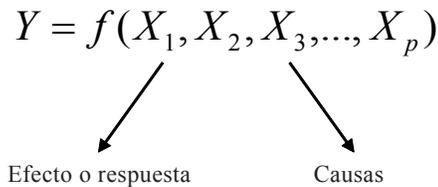
Gabriel Cavada Ch.^{1,2}

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

²Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

Statical modeling: Simple linear regression

Siguiendo la idea inspiradora de la regresión lineal simple, expuesta en el número anterior de esta revista, esto es que al observar un efecto y buscar la o las causas que lo produjeron, aceptamos ampliamente que este efecto puede ser producido por más de una causa, es decir, aceptamos la multicausalidad de una respuesta, concepto que nos acerca con mayor fidelidad a la realidad que estamos observando. Si la respuesta o efecto lo atribuimos a “p” posibles causas, la idea anterior la expresamos matemáticamente así:



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

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \beta_p X_p$$

o bien, si nos centramos en la i-ésima observación:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \beta_3 X_{3i} + \dots + \beta_p X_{pi} + \varepsilon_i$$

La estimación de los parámetros del modelo se obtienen por el método de máxima verosimilitud: Se basa en suponer que:

$$Y_i \sim N(\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \beta_3 X_{3i} + \dots + \beta_p X_{pi}, \sigma^2)$$

o equivalentemente:

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

Así la función de verosimilitud toma la siguiente forma:

$$L(\beta_0, \beta_1, \dots, \beta_p, \sigma^2) = \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma}} \right)^n e^{-\frac{1}{2\sigma^2} \sum \left(\frac{Y_i - (\beta_0 + \beta_1 X_{1i} + \beta_2 X_{2i} + \beta_3 X_{3i} + \dots + \beta_p X_{pi})}{\sigma} \right)^2}$$

Al igual que en regresión lineal simple, se obtienen los estimadores de los parámetros del modelo. Sin embargo, es necesario agregar el supuesto de independencia entre los predictores; esta exigencia se conoce como “no colinealidad” o no multicolinealidad. De existir este problema, una variable que es en sí misma explicativa de la respuesta puede aparecer como no significativa ya que el efecto de alta colinealidad se refleja en una estimación con mucha varianza y por lo tanto con intervalos de confianza más anchos de lo que en la realidad son.

Una vez ajustado un modelo de regresión, es necesario conocer la calidad del mismo; para ello la variabilidad total de Y, que no depende del modelo ajustado, puede descomponerse del siguiente modo:

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

$$SCTotal = SCResidual + SCRegresión$$

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

Se define el coeficiente de determinación como:

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

Como la respuesta está siendo explicada por más de una variable predictora, no es posible definir un coeficiente de correlación como el conocido “r” de Fisher, usado en regresión lineal simple. Por ello estudiamos con detalle el coeficiente de determinación R². Sin embargo, el coeficiente de determinación, aumenta en la medida que se incorporan variables al modelo, sin aportar, necesariamente una explicación plausible a la respuesta; por esta razón es necesario corregir este coeficiente, por la cantidad de predictores involucrados en el modelo; a este coeficiente de determinación corregido se le llama R² ajustado.

La descomposición de la variabilidad o Tabla ANOVA es: (Tabla 1).

Rincón de la Bioestadística

Tabla 1.

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

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

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

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

Es decir la hipótesis nula dice que el coeficiente de determinación es cero o equivalentemente el modelo de regresión lineal no existe, *versus* la hipótesis alternativa expresando que el coeficiente de determinación es positivo o decir equivalentemente que el modelo existe.

Cuya estadística de prueba es:

$$F = \frac{CMreg}{CMres} \sim F(p, n-p-1)$$

La F (p, n-p-1) indica el valor crítico en la distribución de Fisher-Snedecor.

Si la hipótesis nula es rechazada debemos concluir que a lo menos uno de los predictores involucrados en el modelo es significativo, en ningún caso significa que todos lo son.

La matemática involucrada en las estimaciones de los parámetros de la regresión múltiple es de mediana complejidad y no será detallada aquí.

Sin embargo, presentaremos un ejemplo ilustrativo que

muestra una estrategia de análisis mínima usando la regresión lineal múltiple:

Ejemplo ilustrativo:

En pacientes con antecedentes con infarto agudo al miocardio, se desea explicar la presión arterial media (pam=2) • (presión diastólica)/3-(presión sistólica)/3) a través de las siguientes variables:

Variable	Etiqueta
Edad	en años
IMC	Índice de masa corporal
Glicma	Glicemia
ColTot	Colesterol Total
HDL	Colesterol Hdl
LDL	Colesterol LDL
Trigl	Triglicéridos

Estrategia de análisis

1. Descripción de la muestra

Se analizan 3.296 pacientes de los cuales 2.422 (73,48%) son varones y 874 (26,52%) son mujeres.

La Tabla 2 muestra predictores continuos y la respuesta, descritos por: el mínimo, los cuartiles, el máximo, el promedio y la desviación estándar.

Tabla 2.

Variable	n	Min	p25	p50	p75	Max	Promedio	Desviación estándar
Edad	3.296	17	53	62	72	98	62,5	12,7
Glicma	3.296	31	112	134	183	926	162,8	84,2
ColTot	3.296	66	164	194	224	992	197,7	58,3
HDL	3.296	10,2	35	42	50	99	43,3	12,4
LDL	3.296	10	92	119	146	415	120,4	41,4
Triglic	3.296	18	98,5	136	192	3.900	159,5	118,6
IMC	3.296	18	24,4	26,6	29,3	44,5	27,1	3,9
Pam	3.296	38	87,6	10,15	115,3	203,3	10,1	21,1

Rincón de la Bioestadística

Exploración de asociaciones de la Pam:

- I. Como la variable sexo es dicotómica, la asociación con Pam se realiza mediante el test t de Student, encontrándose que las mujeres tienen una Pam significativamente más baja que los hombres ($p = 0,0002$)
- II. La asociación de la respuesta y los predictores continuos se logra observando una “Matriz de Correlaciones”, que muestra la respectiva correlación y el valor p que señala si la respectiva correlación es significativamente distinta de 0.

	Pam	Edad	Glicma	Col Tot	HDL	LDL	Trigl
Pam	1.0000						
Edad	-0.0610	1.0000					
	0.0005						
Glicma	-0.0740	0.0991	1.0000				
	0.0000	0.0000					
Col Tot	0.1125	-0.1504	-0.0068	1.0000			
	0.0000	0.0000	0.6963				
HDL	0.0546	0.1451	-0.0383	0.1116	1.0000		
	0.0017	0.0000	0.0280	0.0000			
LDL	0.1235	-0.1537	-0.0370	0.7388	0.0369	1.0000	
	0.0000	0.0000	0.0338	0.0000	0.0340		
Trigl	0.0701	-0.1970	0.0091	0.2783	-0.1941	0.0769	1.0000
	0.0001	0.0000	0.6034	0.0000	0.0000	0.0000	
IMC	0.1295	-0.1827	0.0637	0.0838	-0.0960	0.0656	0.1206
	0.0000	0.0000	0.0003	0.0000	0.0000	0.0002	0.0000

Los valores p en negritas indican que la Pam está correlacionada significativamente con todas las variables predictoras, pero además se observa que entre los predictores hay una fuerte evidencia de multicolinealidad.

- III. Una forma de explorar el nivel de multicolinealidad es mediante el método de los valores y vectores propios de la matriz compuesta sólo por los predictores; así, se genera un índice, $L = \frac{\lambda_{\max}}{\lambda_{\min}}$, que representa el cociente entre el valor mayor y el valor menor propio de la matriz de correlaciones construida con sólo los predictores, y este se compara según el siguiente criterio:

- Si $L < 30$ hay poca colinealidad
- Si $30 \leq L \leq 100$ colinealidad moderada
- Si $L > 100$ hay colinealidad fuerte

El detalle de este procedimiento es complejo y requiere que el investigador recurra a un bioestadístico.

Para el ejemplo estudiado se encuentra como cociente de valores propios 8,8, lo que indica escasa colinealidad; esto permite estimar una regresión con todos los predictores continuos (sin incluir el género aún).

Al estimar el modelo se obtiene la siguiente salida computacional de STATA 10,1, que interpretamos a continuación:

Source	SS	df	MS	Number of obs = 3.296		
				F (7, 3288)	=	21.34
Modelo	63511.2566	7	9073.03666	Prob > F	=	0.0000
Residual	1398179.44	3288	425.237055	R-squared	=	0.0435
				Adj R-squared	=	0.0414
Total	1461690.69	3295	443.608708	Root MSE	=	20.621
Pam	Coef.	SE	t	P > t	[95% Conf. Intervalo]	
Edad	-.023115	.0299411	-0.77	0.440	-.0818201	.0355901
Glicma	-.0186019	.0043097	-4.32	0.000	-.0270519	-.0101518
Col Tot	-.0014451	.009902	-0.15	0.884	-.0208598	.0179696
HDL	.1260887	.0306547	4.11	0.000	.0659845	.186193
LDL	.0539938	.0133053	4.06	0.000	.0279062	.0800813
Trigl	.0107094	.003369	3.18	0.001	.004104	.0173149
IMC	.6686379	.0937813	7.13	0.000	.4847621	.8525136
Cons	75.09872	3.863546	19.44	0.000	67.52352	82.67392

Evidencia de la existencia del modelo: a lo menos una de las variables explica a la pam. P-value de la d'écima para la existencia del modelo

Rincón de la Bioestadística

Los valores p en negritas indican que las respectivas variables explican significativamente a la Pam. La hipótesis nula es que el coeficiente respectivo es nulo.

Un modelo de regresión múltiple debe ser “parsimonioso”, es decir debe explicar lo máximo posible con un mínimo de variables predictoras.

En este análisis se observa que ni la edad ni el colesterol total explican significativamente a la Pam: Si son sacadas del modelo ¿Se pierde capacidad de explicación? Esta respuesta la entrega el Test de Razón de Verosimilitudes (Likelihood ratio test), cuya hipótesis nula es que el modelo inicial y el modelo reducido tienen la misma capacidad de explicación:

Al realizar el Test de Razón de Verosimilitudes, cuya hipótesis nula expresa que el modelo completo (con todas las variables) tiene igual capacidad de explicación que el modelo reducido (al que se le han sacado las variables que no aparecieron significativas); determina un valor $p = 0,7353$ indicando que el modelo reducido explica igual cantidad de varianza que el inicial.

Por lo tanto, el modelo final es:

Pam	Coef.	SE.	t	P> t	95%	Conf. Intervalo
Glicma	-.0190041	.0042777	-4.44	0.000	-.0273913	-.0106169
HDL	.1225339	.0297766	4.12	0.000	.0641514	.1809165
LDL	.0534757	.0087438	6.12	0.000	.0363319	.0706195
Trigl	.0108991	.0031131	3.50	0.000	.0047952	.0170029
IMC	.6795968	.0925668	7.34	0.000	.4981025	.8610911
Cons	73.32228	3.121049	23.49	0.000	67.20288	79.44167

Es preciso notar que todas las variables son significativas, sin embargo, el impacto sobre la Pam ha variado respecto del modelo inicial.

Para interpretar un coeficiente, por ejemplo el que corresponde a IMC, tendríamos que decir:

- Si el modelo tuviese capacidad predictiva ($R^2 > 0,80$) por cada unidad de IMC la Pam incrementa en 0,68 mmHg.
- Si el modelo tuviera fuerza asociativa, simplemente existe una asociación directa y significativa entre IMC y Pam (ya que el coeficiente es positivo).

El modelo final propuesto tiene un coeficiente de determinación de un 4,3%, que es bajo pero significativamente mayor a 0 ($p = 0,0000$), por lo tanto, la segunda conclusión es la más plausible.



Referencia

“Hipotiroidismo Congénito” (Mayo 2009) de la Hormone Foundation (www.hormone.org), la filial de enseñanza pública de la Endocrine Society de Estados Unidos.

Hipotiroidismo Congénito

¿Qué es el Hipotiroidismo congénito?

Es la condición que se produce cuando el recién nacido no puede producir la cantidad de hormona tiroidea necesaria para su organismo. Ello puede ocurrir ya sea porque nazca sin la glándula tiroides, o, que teniéndola, ella no funciona adecuadamente y se genera el déficit hormonal.

Esto es sumamente importante porque si no se descubre el problema al nacer y por lo tanto no se trata, los niños pueden sufrir de retardo mental grave e irrecuperable, e incapacidad de crecer normalmente. Al revés, un diagnóstico oportuno puede evitar los graves problemas señalados.

En la gran mayoría de los casos la enfermedad es permanente y el niño deberá ser tratado durante toda su vida.

En las maternidades en general se hace el examen de TSH en el recién nacido para descartar con seguridad, dentro de los primeros días, el hipotiroidismo.

¿Cuáles son las causas del Hipotiroidismo Congénito?

Las más comunes son:

- Que la glándula se haya desarrollado insuficientemente.
- Que no exista glándula tiroides.
- Que la glándula tiroides se haya desarrollado parcialmente en una posición anómala, como es la base de la lengua, la laringe, etc.
- Que exista la glándula, pero con defectos en las enzimas necesarias para la síntesis de hormonas tiroideas.
- Glándula tiroides presente y normal, pero que no recibe el estímulo de la hipófisis a través de la TSH, porque la enfermedad radica en esa glándula, ubicada en la base del cerebro.
- Menos común es que la madre gestante reciba medicamentos que traspasar la placenta alteran el buen funcionamiento del tiroides fetal.

Las tres primeras y la última no son causas de tipo hereditario.

¿Cuál es el rol de la hormona tiroidea?

Las dos hormonas tiroideas (triyotironina o T3 y tiroxina o T4) son fundamentales para el desarrollo del cerebro y el sistema nervioso del feto. También es importante para que el corazón, músculos y otros órganos funcionen adecuadamente. Por último, la hormonas tiroideas regulan el modo como el cuerpo usa y almacena la energía.

¿Cuáles son los indicios que hacen sospechar Hipotiroidismo Congénito?

Al momento de nacer muchos niños parecen normales o incluso ello se mantiene por varios meses después del parto. Otros pueden presentar algunos de los siguientes síntomas:

- Ictericia (coloración amarilla de los ojos).
- Constipación.
- Disminución del tono muscular (sujetan mal la cabeza).
- Movimientos lentos.
- Llanto de tonalidad grave.
- Dificultad de alimentación con reflejo lento de succión.
- Lengua abultada.
- Cara hinchada y “mofletuda”.
- Abdomen distendido.
- Cráneo con varias zonas ablandadas.

Ante cualquiera de estos síntomas o signos los padres deben consultar a su médico.

¿Cómo se diagnostica el Hipotiroidismo Congénito?

El ideal es efectuar en el recién nacido la medición en sangre de T4 y TSH (la hormona fabricada en la hipófisis cuya función es estimular al tiroides a secretar sus hormonas).

Niveles bajos de T4 y elevados de TSH sugieren fuertemente el diagnóstico de hipotiroidismo congénito, lo que habrá que completar con otros exámenes más especializados.

¿Cuál es el tratamiento del hipotiroidismo congénito?

El niño debe recibir todos los días un medicamento que es la misma hormona tiroidea T4, hecha en forma sintética, que reemplaza perfectamente a la hormona faltante. En los niños pequeños hay que pulverizar la tableta en la dosis prescrita por el médico, y se mezcla con una pequeña cantidad de agua, leche materna o de fórmula, lo que el lactante ingiere a través del biberón. Las dosis deberán ser certificadas cada cierto tiempo, y la primera medición deberá ser no más tarde del primer mes de vida. El médico tratante tendrá especial cuidado de controlar que el crecimiento del niño y su desarrollo sea normal para la edad cronológica.

¿Qué hacer con esta información?

Si Ud. tiene sospecha consulte con un endocrinólogo pediatra. Asegúrese de entender bien las indicaciones que él le de en cuanto a la dosis y forma de da la medicación. Hay algunos alimentos ricos en minerales que pueden disminuir la absorción de la hormona tiroidea; entre ellos están la soja, fibra, fierro y calcio.

Recuerde que un diagnóstico oportuno seguido de un tratamiento adecuado puede evitar grandes problemas que se tornan irrecuperables.

Autoevaluación

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

1. La deficiencia familiar de glucocorticoides (DFG) es una entidad autosómica recesiva que origina resistencia a la acción de la ACTH en la corteza de la glándula suprarrenal. Los individuos afectados se caracterizan por deficiencia aislada de glucocorticoides. Mutaciones en el receptor de ACTH (MC2R) y de la proteína accesoria del receptor de melanocortina 2 (MRAP), causan la DFG tipo 1 y 2, respectivamente, que corresponde al 45% de las DFG. ¿Cuál de las siguientes formas de DFG se ha descrito recientemente?

- a) Forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea.
- b) Deficiencia parcial de SF1.
- c) Deficiencia parcial de DAX-1.
- c) Adrenoleucodistrofia ligada X.
- d) TBC suprarrenal.

2. En relación al déficit de hormona de crecimiento en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, es falso que:

- a) Aproximadamente un 90% de los pacientes tienen déficit de GH cuando se les investiga con un test específico.
- b) La terapia con GH ha demostrado mejorar la calidad de vida, los índices de depresión y de ansiedad, así como también la capacidad funcional, fracción de eyección y remodelamiento reverso a nivel cardíaco.
- c) La terapia con GH no ha comunicado en estos casos efectos adversos significativos.
- d) La fisiopatología de este fenómeno no está del todo aclarada, pero intervendrían factores tales como resistencia periférica a GH, cambios nutricionales, exceso de angiotensina II y de citoquinas circulantes.
- e) Estudios recientes han demostrado que la suplementación con GH se asocia a disminución significativa de Nt ProBNP.

3. En relación al Síndrome de edema de la médula ósea, identifique la (s) opción (es) que es (son) verdadera (s):

- a) El patrón de edema de médula ósea en la RM es de tan alta especificidad que resulta casi exclusivo de esta patología.
- b) El síndrome debe sospecharse ante cuadro clínico de dolor intenso en cadera, rodilla o pie, con importante impotencia funcional, en ausencia de hallazgos significativos al examen físico de la articulación afectada.
- c) La osteoporosis transitoria de la cadera es más frecuente en mujeres que en hombres, y puede también presentarse en cualquier etapa del embarazo.
- d) La elevación de marcadores de remodelación ósea como fosfatasas alcalinas óseas, osteocalcina y telopéptidos son elementos fundamentales en el diagnóstico de la enfermedad.

4. Dentro de las siguientes situaciones elija la (s) que corresponde (n) a la (s) hipótesis con respecto a la patogénesis del síndrome de edema de la médula ósea:

- a) Obstrucción venosa e hiperemia.
- b) Fenómenos isquémicos de las raíces nerviosas que inervan áreas afectadas.
- c) Corresponde a una forma inicial y reversible de necrosis ósea avascular.
- d) Es fruto del fenómeno de aceleración regional de la remodelación en respuesta a una noxa, produciendo osteoporosis focal.
- d) Todas las anteriores.

- 5. Respecto a los anticuerpos heterófilos HAMA, derivados de sensibilización a animales, especialmente roedores, identifique la respuesta falsa:**
- a) Ocasionan falsos positivos en la medición de tiroglobulina.
 - b) Se encuentran en el 3% de las mediciones de tiroglobulina.
 - c) Es más frecuente de encontrarlos en mediciones de tipo competitivo en relación a las que no son de tipo competitivos (IMA).
 - d) Los HAMA interfieren con el anticuerpo monoclonal, ya sea el de captura, el de unión o ambos simulando la presencia del analito (tiroglobulina).
 - e) Debe sospecharse la presencia de HAMA cuando hay valores muy altos de tiroglobulina que parecen inapropiados para el estado clínico del paciente, en relación al seguimiento en cáncer diferenciado de tiroides.
- 6. Como causas testiculares de infertilidad masculina, se encuentran las siguientes, excepto:**
- a) Síndrome Klinefelter
 - b) Deleciones del cromosoma Y
 - c) Quimioterapia
 - d) Síndrome de Kallman
 - e) Síndrome de Young
- 7. El shock séptico con compromiso multi sistémico tiene una mortalidad elevada. El uso de glucocorticoides la disminuye. En este contexto, el tratamiento intensificado de la hiperglicemia ha demostrado:**
- a) Disminución significativa de la mortalidad.
 - b) Aumento de la mortalidad.
 - c) Reducción de la duración de la hospitalización en UCI.
 - d) No se observan diferencias, cuando se compara con el uso convencional de la insulina.
 - e) Ninguna de las anteriores.
- 8. La cirugía bariátrica es el tratamiento más efectivo de la obesidad mórbida. No se dispone de evidencia acerca de los efectos adversos de esta terapia. En relación con los marcadores séricos de recambio óseo:**
- a) Los marcadores de recambio óseo aumentan a los 6 meses de la cirugía, pero regresan a valores normales a los 18 meses.
 - b) El marcador que más se eleva corresponde a las fosfatasas alcalinas osteoespecíficas.
 - c) El marcador que más se eleva a los 6 y 18 meses, es el NTX(N-telopéptido de colágeno tipo1), el cual está directamente relacionado con el descenso de la leptina.
 - d) La PTH se eleva significativamente a los 18 meses de la cirugía.
 - e) las opciones b) y d) son correctas.
- 9. El tratamiento de la Diabetes Tipo 2 representa un desafío no resuelto. El desarrollo de nuevas drogas es imperativo. ¿Qué opción de las que se presentan a continuación es correcta?**
- a) El co-transportador sodio-glucosa, se expresa en el túbulo renal distal.
 - b) Las drogas inhibitoras del co-transportador sodio-glucosa renal aumentan la reabsorción de glucosa por el túbulo renal.
 - c) Las drogas que inhiben el co-transportador sodio-glucosa renal aumentan la excreción renal de glucosa.
 - d) Las drogas que inhiben el co-transportador sodio-glucosa renal aumentan la excreción renal de glucosa y disminuyen la hemoglobina glicosilada.
 - e) Las opciones c) y d) son correctas.

Autoevaluación

10. Con respecto a la recuperación de talla en los niños nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG). Señale la opción correcta

- a) A los 2 años ya se ha producido recuperación en la mayoría de los casos.
- b) PEG se define como Peso o Talla al nacer < 2DS.
- c) La edad ósea no es útil para predecir talla en niños PEG.
- d) El diagnóstico de PEG no excluye deficiencia de Hormona del Crecimiento.
- e) Todas las opciones son correctas.

11. La presentación clínica más frecuente de un carcinoma de corteza suprarrenal en niños es:

- a) Diabetes insípida.
- b) Síndrome de virilización.
- c) Síndrome de Cushing.
- d) Masa Abdominal Complicada.
- e) Ninguna. Es asintomático.

12. ¿Qué gen está involucrado en la etiopatogenia del carcinoma suprarrenal y cuál es su mutación más frecuente?

- a) Gen P53 – mutación H1N1.
- b) Gen P53 - mutación R337H.
- c) Gen P51 - mutación R337H.
- d) Gen P53 – mutación R223H.

Nuevo Texto de Endocrinología

El año 2009 se presentó la cuarta edición del: “Tratado de Endocrinología Pediátrica” del Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela, España, Dr. Manuel Pombo. Este texto, escrito en español, cumple ya 20 años aportando al conocimiento de los temas de la endocrinología pediátrica, que tal como menciona el autor en la presentación “Continúa siendo una de las disciplinas más dinámicas dentro de las ciencias biomédicas en las que, cuantitativamente, se observa una mayor interrelación entre la clínica y las ciencias básicas. Los progresos en la química clínica, la biología molecular y la tecnología de la información han impulsado grandes cambios en este campo. Los conocimientos derivados de tales avances nos han permitido conocer e interpretar cada vez mejor los mecanismos normales y patológicos que intervienen en el crecimiento y desarrollo integral del niño y del adolescente. Se vislumbran ya importantes mejoras en el campo de la farmacoterapia, que nos permitirán actuaciones verdaderamente fisiológicas, y en la regulación y la manipulación genéticas”.

En esta nueva cuarta edición, además de discutir los temas desde un punto de vista clínico y fisiopatológico, se han incorporado aspectos como la fisiología, nutrición y genética, con una bibliografía precisa y consistente, lo que garantiza que la información entregada está basada en evidencias.

Los temas son tratados en una profundidad adecuada y además se incluyen figuras e ilustraciones que hacen más didáctica y amena la lectura de ellos.

El que este tratado esté en español favorece su difusión y permite que un mayor número de clínicos y básicos relacionados con el área de la endocrinología tengan acceso a este conocimiento, y que el objetivo de entregar no sólo

los fundamentos de las patologías más prevalentes de la endocrinología pediátrica, sino que además actualizar y poner en el tapete algunos temas emergentes, se cumpla a cabalidad.

Quiero destacar que en esta edición, al igual que en las anteriores, integra el grupo de autores el Dr. Fernando Cassorla, Jefe del Programa Endocrinología Infantil del Instituto de Investigaciones Materno Infantil de la Universidad de Chile, que con la colaboración de las Dras. Francisca Eyzaguirre y Ximena Gaete desarrollan el tema de evaluación del crecimiento en los niños, enfatizando los aspectos a considerar en el crecimiento infantil, para comprender, desde una sólida base científica, las alteraciones que eventualmente se puedan producir en la vida del niño.

Me parece muy bien logrado lo relacionado con el crecimiento, que se aborda desde el período fetal hasta el adolescente, discutiendo sus bases fisiológicas y fisiopatológicas, evaluación, diagnósticos diferenciales y alternativas de tratamiento. Por otra parte, las alteraciones relacionadas con la pubertad, tanto precoz como retrasada están adecuadamente tratadas.

Si bien la diabetes de tipo 1 y las otras que no son 1, ni 2 están adecuadamente tratadas desde las distintas perspectivas, la diabetes tipo 2, inserta en el capítulo de obesidad, está insuficientemente tratada, teniendo en cuenta la importancia que ha adquirido en los últimos años con el incremento de la obesidad infantil.

Me parece interesante el capítulo del recién nacido de madre con endocrinopatía, así como el capítulo de diagnóstico por imágenes, que cuenta con una cantidad de fotografías muy ilustrativas y de buena calidad.

Desde mi punto de vista, este es un tratado escrito por profesionales expertos en los distintos ámbitos de la endocrinología pediátrica, no sólo de Latinoamérica, sino también de EE.UU. y Europa, que merece ser leído.

Dra. María Isabel Hernández C.
Endocrinóloga Infantil
Profesor Asistente
Instituto de Investigaciones Materno Infantil
Universidad de Chile

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos, año 2010

American Thyroid Association

Minneapolis Minn. USA

Fecha: 12 al 16 de abril

Página Web: http://thyroid.com/ann_mtg/2010_spring/index.html

American Association of Clinical Endocrinologists

Boston, Mass. USA

Fecha: 21 al 25 de abril

Página Web: www.aace.com/meetings/ams/2010

Curso de Endocrinología y Adolescencia

Directoras del Curso: Dras. M. Virginia Pérez y Rosanna Román

Fecha: 23 y 24 de abril

Lugar: Auditorio Telefónica, Santiago, Chile

Página Web: soched@soched.cl

12th European Congress of Endocrinology

Praga, República Checa

Fecha: 24 al 28 de abril

Página Web: <http://www.congresos-medicos.com/www.ece2010.com>

Annual Meeting of Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (Lwpes)

Vancouver (Canadá)

Fecha: 1 al 3 de mayo 2010

Página Web: <http://www.congresos-medicos.com/>

Pituitary Synposium. Advances in prolactinoma management. Endocrine Society, USA

Seattle, Washington, USA

Fecha: 8 mayo 2010

Página Web: <http://www.endo-society.org>

The 3rd World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension (CODHy)

Praga (República Checa)

Fecha: 13 al 16 de mayo de 2010

Página Web: <http://www.congresos-medicos.com/>

Medical Library Association

Washington, D.C.

Fecha: 21 al 26 de mayo

Página Web: www.mlanet.org/am/am2010

Curso de Endocrinología y Diabetes para Atención Primaria

Directoras del Curso: Dras. Marcela Barberán y Verónica Mujica

Fecha: 28 y 29 de mayo

Lugar: Auditorio Telefónica, Santiago, Chile

Página Web: soched@soched.cl

The 92nd Annual Meeting & Expo of The Endocrine Society

San Diego, California, USA

Fecha: 19 al 22 de junio

Página Web: www.endo-society.org

American Diabetes Association

Orlando Fla., USA

Fecha: 25 al 29 de junio

Página Web: www.diabetes.org

7th International Congress of Neuroendocrinology

Rouen, Francia

Fecha: 11 al 15 de julio

Página Web: <http://icn2010.univ-rouen.fr>

Simposio Internacional Multidisciplinario de Oncología Endocrina

Directores del Curso: Dr. Ricardo Rossi, Dr. Patricio Gac y Dr. Pedro Pineda

Fecha: 27 y 28 agosto

Lugar: Caesar Business, Santiago

Página Web: soched@soched.cl

1st International Diabetes and Obesity Forum (IDOF 2010)

Fecha: 21-23 Octubre 2010

Lugar: Atenas, Grecia

Página Web: idofo2010@candc-group.com

XXI Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes XIV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes

Santiago, Chile

Fecha: 7 - 11 de noviembre

Secretaria General: Dra. Soledad Hidalgo

Lugar: Espacio Riesco, Santiago

Página Web: soched@soched.cl, <http://www.alad-latinoamerica.org/>

Respuestas de la autoevaluación

- PREGUNTA 1: Respuesta correcta: a)
Referencia: Metherell LA, Naville D, Halaby G, Begeot M, Huebner A, Nürnberg G, et al. 2009. Nonclassic lipoid congenital adrenal hyperplasia masquerading as familial glucocorticoid deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 3865.
- PREGUNTA 2: Respuesta correcta: a)
Referencia: Cittadini A, Saldamarco L, Marra A, et al. 2009. Growth Hormone Deficiency in Patients with Chronic Heart Failure and Beneficial Effects of its Correction. *JCEM* 94: 3329-3336.
- PREGUNTA 3: Respuesta correcta: b)
Referencia: Carrión M, Amenábar P, Rodríguez P, Contreras O, Paulós J. 2004. Síndrome de edema de la médula ósea de cadera. *Rev Med Chile* 132: 947-954.
- PREGUNTA 4: Respuesta correcta: e)
Referencia: Korompilias A, Karantanas A, Lykissas M, Beris A. 2009. Bone marrow edema syndrome. *Skeletal Radiol* 38: 425-436.
- PREGUNTA 5: Respuesta correcta: c)
Referencia: Carole A Spencer and Jonathan S LoPresti. 2008. Technology Insight: measuring thyroglobulin and thyroglobulin autoantibody in patients with differentiated thyroid cancer. *Nature clinical practice, Endocrinology and Metabolism* 4: 223-233.
- PREGUNTA 6: Respuesta correcta: d)
Referencia: D M de Kretser. 1997. Male infertility. *The Lancet* 349: 787-90.
- PREGUNTA 7: Respuesta correcta: d)
Referencia: The COITSS Study Investigators. 2010. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults. A randomized controlled trial. *JAMA* 303: 341-348.
- PREGUNTA 8: Respuesta correcta: c)
Referencia: Bruno C, Fulford AD, Potts JR, McClintock R, et al. 2010. Serum markers of bone turnover are increased at six and 18 months after Roux-En-Y bariatric surgery in correlation with the reduction in leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 159-166.
- PREGUNTA 9: Respuesta correcta: d)
Referencia: Nair S, Wilding PH 2010. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 34-42.
- PREGUNTA 10: Respuesta correcta: e)
Referencia: Lee PA, Chernausk SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P. 2003. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *International Small for Gestational Age Advisory Board. Pediatrics Reviews* 111: 1253-1261.
- PREGUNTA 11: Respuesta correcta: b)
Referencia: Ribeiro RC, et al. 2000. Adrenocortical tumors in children *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 33: 1225-1234.
- PREGUNTA 12: Respuesta correcta: b)
Referencia: Ribeiro RC et al. 2000. Adrenocortical tumors in children *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 33: 1225-1234 Waddington Achatz MI, Hainaut P and Ashton-Prolla P. 2009 Highly prevalent TP53 mutation predisposing to many cancers in the Brazilian population: a case for newborn screening? www.thelancet.com/oncology Vol 10 (Sep).

Obituario

Con fecha 28 de Febrero 2010 sucedió el sensible fallecimiento del Dr. Rafael Tellez Aguirre (Q.E.P.D.), Socio Honorario y Presidente de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes en el período 1967-1968. En sus funerales hubo sensibles muestras de pesar por parte de sus familiares, amigos y colegas.

Alcance y política editorial

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes publica trabajos originales sobre temas de Endocrinología y Diabetes clínica de adultos y niños y de Ciencias Básicas relacionadas a esas disciplinas.

En el primer número de cada año, y también en la página electrónica de SOCHED (www.soched.cl) se explicitan como Instrucciones a los Autores, los requisitos formales para acceder a la publicación de trabajos en la revista.

Los trabajos que cumplan con los requisitos señalados, serán sometidos a revisión por pares expertos. La nómina de los revisores estables que componen el Comité Editorial Asesor se publica en cada número.

Forma y preparación de manuscritos

Los trabajos enviados a la Revista de Endocrinología y Diabetes deberán cumplir cabalmente con las instrucciones que se detallan a continuación, que consideran la naturaleza de la Revista y los “Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas”, establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors, actualizados en febrero de 2006 y disponible en el sitio WEB www.icmje.org

1. El trabajo debe ser escrito en papel tamaño carta (21,5 x 27,5 cm), dejando un margen de al menos 3 cms. en los 4 bordes. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. El trabajo debe enviarse a las oficinas de la Revista en Bernarda Morín 488, 3er piso, Providencia, Santiago, en tres ejemplares idénticos de todo el texto, con las Referencias, Tablas y Figuras, acompañados por una copia idéntica para PC en CD, con espaciado a 1,5 líneas, con letra “Times New Roman”, tamaño de 12 puntos y justificado a la izquierda. Las Figuras que muestren imágenes (fotografías, radiografías, histología, etc.) deben adjuntarse en copias de buena calidad fotográfica (ver 3.10).

Al pie de la página del título debe indicarse el recuento de palabras, contadas desde el comienzo de la Introducción hasta el término de la Discusión, excluyendo las páginas del Título, el Resumen, Agradecimientos, Referencias, Tablas y Figuras.

En este conteo los “Artículos de Investigación” no deben sobrepasar 2.500 palabras, y los “Artículos de Revisión” o “Artículos por Invitación” 3.500 palabras. Los “Casos Clínicos” no pueden extenderse más allá de 1.500 palabras, pudiendo incluir hasta 2 Tablas o Figuras y no más de 20 referencias. Las “Cartas al Editor” no deben exceder las 1.000 palabras, pudiendo incluir hasta 6 referencias y 1 Tabla o Figura.

2. Los “Artículos de Investigación” deben estar constituidos por las secciones tituladas “Introducción”, “Sujetos y Métodos” o “Material y Métodos”, según corresponda, “Resultados” y “Discusión”. Otros tipos de artículos, como los “Casos Clínicos” y “Artículos de Revisión” o “Artículos por Invitación”, pueden estructurarse en otros formatos, que deben ser aprobados por los Editores.

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener: 1) Título del trabajo, que debe ser un enunciado conciso, pero informativo sobre lo medular del contenido de la publicación; 2) Identificación del o de los autores con su nombre, apellido paterno e inicial del apellido materno. Se recomienda que los autores escriban su nombre en un formato constante en todas sus publicaciones en revistas indexadas en el Index Medicus u otros índices, especialmente si se trata de apellidos compuestos; cada identificación de autor debe completarse con un número en ubicación de “superíndice”; 3) Nombre del o los Departamentos, Servicios e Instituciones de pertenencia de dicho autor en el tiempo de la realización del trabajo; 4) Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia o a quién solicitar separatas. Debe incluir número de fax y correo electrónico; 5) Origen del apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (“grants”), equipos, drogas, o todos ellos. Debe mencionarse toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no influencia en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos y en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

Identifique con letras minúsculas en posición de “superíndice” a los autores que no sean médicos y use dichos superíndices para señalar su título profesional o su calidad de alumno de postgrado de una determinada escuela universitaria. Al pie de página del título coloque el recuento computacional de palabras, según lo explicitado en 1.

Cada una de las secciones siguientes (3.2 a 3.8) debe iniciarse en páginas nuevas:

3.2 Resumen

La segunda página debe contener un resumen que no sobrepase 250 palabras, y que describa los propósitos del estudio, los sujetos o el material, los métodos empleados y los resultados y conclusiones más importantes. Se recomienda utilizar el modelo de resumen “estructurado”. No emplee abreviaturas que no estén estandarizadas. Al final de este instructivo se listan las abreviaciones más corrientes.

Es recomendable que los autores proporcionen una

Instrucciones a los autores

traducción al inglés del resumen, que incluya el título del trabajo; para quienes no estén en condiciones de hacerlo, la Revista efectuará dicha traducción. Los Editores podrán modificar la redacción del resumen entregado si estiman que ello beneficiará la comprensión y difusión del trabajo, pero solicitarán su aprobación a los autores. Los autores deben seleccionar 3 a 5 “palabras clave”, las cuales deben ser elegidas desde la lista del Index Medicus (Medical Subjects Headings), accesible en www.nlm.nih.gov/mesh/. Hasta un máximo de dos de las palabras claves podrán estar en idioma inglés.

3.3 Introducción

Describa la razón que motivó la ejecución del estudio y exprese claramente su propósito. Cuando sea pertinente, haga explícita la hipótesis cuya validez pretendió analizar. Revise el tema en lo esencial y cite sólo las referencias bibliográficas que sean estrictamente atinentes y relacionadas a su propio estudio.

3.4 Sujetos y Material y Métodos

Describa el carácter de lo estudiado: personas, animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc, y sus respectivos controles. Identifique los métodos, instrumental y procedimientos empleados, con la precisión adecuada para permitir que otros investigadores puedan reproducir sus resultados. Si se emplearon métodos establecidos y de uso frecuente (incluye métodos estadísticos), límitese a nombrarlos y citarlos en las referencias respectivas.

Cuando los métodos han sido publicados, pero no son ampliamente conocidos, proporcione las referencias y agregue una breve descripción de ellos. Si son nuevos o introdujo modificaciones a métodos establecidos, descríbalas con precisión, justifique su empleo y enuncie sus limitaciones.

Cuando se han efectuado experimentos en seres humanos, explicita si los procedimientos respetaron normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2000) y si fueron revisados y aprobados por un Comité de Ética de la institución en que se efectuó el estudio, debiendo adjuntar el documento de aprobación respectivo. Los estudios que incluyan animales de experimentación deben incorporar el documento de aprobación por el comité institucional respectivo.

Señale los fármacos y compuestos químicos empleados, con su nombre genérico, dosis y vías de administración. Identifique a los pacientes mediante números correlativos, y no use sus iniciales ni los números de sus fichas clínicas.

Indique siempre el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para evaluar los resultados.

3.5 Resultados

Presente sus resultados siguiendo una secuencia lógica que facilite su comprensión en el texto y en las Tablas y Figuras. Los datos que no están incorporados en el texto pueden mostrarse en Tablas o Figuras, pero no en ambas a la vez.

En el texto, destaque las observaciones importantes, sin repetir los datos que se presentan en las Tablas o Figuras. No mezcle la presentación de los resultados con la discusión de su significado, la cual debe incluirse en la sección de Discusión, propiamente tal.

3.6 Discusión

Debe atenerse al análisis crítico de los resultados obtenidos en este trabajo y no transformarlo en revisión general del tema. Discuta únicamente los aspectos nuevos e importantes que aporta su trabajo y las conclusiones que se proponen a partir de ellos. No repita en detalle datos que aparecen en “Resultados”. Haga explícitas las concordancias o discordancias de sus hallazgos y señale sus limitaciones, comparándolas con otros estudios relevantes, identificados mediante las citas bibliográficas respectivas. Relacione sus conclusiones con los propósitos del estudio, que señaló en la “Introducción”. Evite formular conclusiones que no estén respaldadas por sus hallazgos, así como apoyarse en otros trabajos aún no terminados. Plantee nuevas hipótesis cuando le parezca adecuado, pero califíquelas claramente como tales. Cuando sea apropiado, proponga sus recomendaciones.

3.7 Agradecimientos

Expresa su agradecimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones substantivas a su trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían atribuir un apoyo o relación con los resultados del trabajo y sus conclusiones.

3.8 Referencias

Acote el número de referencias bibliográficas, idealmente a 40. Prefiera las que correspondan a trabajos originales publicados en revistas incluidas en el Index Medicus. Numere las referencias en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Identifíquelas mediante numerales arábigos, colocados (como “superíndice”) al final de la frase o párrafo en que se las alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las Tablas o en las leyendas de las Figuras, deben numerarse en la secuencia que corresponda a la primera vez que se citen en el texto dichas Tablas o Figuras.

Cuando la cita incluye dos referencias seguidas, los números que las identifican se separan por una coma; si son más de dos, se separará la primera y la última con un guión.

Los resúmenes de presentaciones a Congresos pueden ser citados como referencias sólo cuando hayan sido publicados en revistas de circulación amplia. Si se publicaron en “Libros de Resúmenes”, pueden mencionarse en el texto entre paréntesis, al final del párrafo correspondiente.

Se pueden incluir como referencias trabajos que estén aceptados por una revista, aunque no publicados; en este caso, se debe anotar la referencia completa, agregando a continuación del nombre abreviado de la revista con la expresión “en prensa”. Los trabajos enviados a publicación, pero todavía no aceptados oficialmente, pueden ser citados en el texto (entre paréntesis) como “observaciones no publicadas” o “sometidas a publicación”, pero no deben incorporarse entre las referencias.

Al listar las referencias, su formato debe ser el siguiente:

- a) Para Artículos en Revistas. Apellido e inicial del nombre y del apellido materno del o de los autores, con la primera letra de cada palabra en mayúscula; no coloque punto después de cada letra de abreviación del nombre y apellido materno.

Mencione todos los autores cuando sean seis o menos; si son siete o más, incluya los seis primeros y agregue “et al”. Limite la puntuación a comas que separen los autores entre sí. Luego de los nombres sigue el año de publicación y después el título completo del artículo, en su idioma original, el nombre de la revista en que apareció, abreviado según el estilo usado por el Index Medicus con el volumen de la revista y luego los números de la página inicial y final del artículo. Ejemplo: 11. Lam JE, Maragaño PL, Lépéz BQ y Vásquez LN 2007. Miocardiopatía hipocalcémica secundaria a hipoparatiroidismo posttiroidectomía. Caso clínico Rev Méd Chile 135: 359-364

- b) Para Capítulos de Libros.

Ejemplo: 12. Rodríguez JP 1994. Hipocalcemia. En: Rodríguez JP, ed. Manual de Endocrinología. Santiago, Editorial Mediterráneo, 199-202.

- c) Para artículos en formato electrónico: citar autores, título del artículo y revista de origen tal como si fuera para su publicación en papel, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ej.: Rev Méd Chile 2007; 135: 317-325. Disponible en: www.scielo.cl [consultado el 14 de mayo de 2007].

Para otros tipos de publicaciones, atégase a los ejemplos dados en los “Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas”.

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

3.9 Tablas

Presente cada tabla impresa en hojas aisladas, separando sus contenidos con doble espacio (1,5 líneas) y no envíe fotografías de ellas. Numérelas con números arábigos en orden consecutivo y coloque un título breve para cada tabla que sea explicativo de su contenido. (Título de la Tabla). Como cabeza de cada columna ponga una descripción sintética. Separe con líneas horizontales solamente los encabezamientos de las columnas y los títulos generales; en cambio, las columnas de datos deben separarse por espacios y no por líneas verticales. Cuando se requieran notas aclaratorias, agréguelas al pie de la tabla y no en el encabezamiento. Use notas aclaratorias al pie de la tabla para todas las abreviaturas no estandarizadas que figuran en ella. Cite cada tabla en orden consecutivo en el texto del trabajo.

3.10 Figuras

Considere figura a cualquier tipo de ilustración diferente a una tabla. Tenga presente que uno de los principales parámetros de calidad de imagen utilizados para impresión es la concentración de puntos por unidad de superficie impresa, o resolución. Este parámetro se mide en puntos por pulgada (sigla inglesa dpi). A mayor concentración de estos puntos, mayor detalle en la impresión de la figura.

Los gráficos e imágenes entregados en MS Word, Power Point, Excel o Wordperfect son inadecuadas por su baja resolución (72 dpi). La excepción son los gráficos construidos en arte lineal. Tome en cuenta que las figuras con baja resolución se visualizan correctamente en un computador, pero no así al ser impresas sobre papel. En este último caso, la resolución debe situarse entre 150 y 300 dpi.

Los gráficos creados en arte lineal son clásicamente los de barra, los de torta y los de línea. Evite el uso de gris, “degradé” o de colores para el relleno estos gráficos. Alternativamente, utilice barras o sectores en negro sólido, blanco sólido o texturizados. Los gráficos de línea deben diferenciar sus series con figuras geométricas como círculos, cuadrados, asteriscos o rombos. Las líneas deben ser negras y sólidas.

Las fotocopias son inadecuadas por su baja calidad. Las impresiones hechas en impresoras de matriz de punto no sirven ya que al ser “escaneadas” aparecen patrones y tramas visualmente confusas. Usar impresora láser sobre papel fotográfico.

El material “escaneado” debe ser de 150 dpi para figuras en escalas de grises, 300 dpi para figuras a color y 1.200 dpi para figuras en arte lineal. Si la figura de arte lineal ha sido creada en el computador, entonces se debe mantener sólo a 72 dpi. Todas las figuras escaneadas deben ser entregadas en un procesador de texto en archivos apartes, en formato tiff.

Instrucciones a los autores

Las imágenes obtenidas de internet son inadecuadas, ya que son de 72 dpi. Si ésta es la única forma de obtenerlas, adjuntar la dirección de la página para que la Revista solucione el problema. Al usar cámaras digitales, se recomienda al menos una cámara de 3 megapíxeles de resolución.

Presente los títulos y leyendas de las Figuras en una página separada, para ser compuestas por la imprenta. Identifique y explique todo símbolo, flecha, número o letra que haya empleado para señalar alguna parte de las ilustraciones. En la reproducción de preparaciones microscópicas, explique la ampliación y los métodos de tinción empleados.

Cite cada Figura en el texto, en orden consecutivo. Si una Figura presenta material ya publicado, indique su fuente de origen y obtenga permiso escrito del autor y del editor original para reproducirla en su trabajo.

Las fotografías de pacientes deben cubrir parte de su rostro para proteger su anonimato, y debe cuidarse que en los documentos clínicos presentados (radiografías, etc.) se haya borrado su nombre.

La publicación de Figuras en colores debe ser consultada con la Revista; su costo es fijado por los Impresores y deberá ser financiado por los autores.

3.11 Unidades de medida

Use unidades correspondientes al sistema métrico decimal. Las cifras de miles se separarán con un punto, y los decimales con una coma. Las abreviaturas o símbolos que se emplean con mayor frecuencia, aparecen listadas al final de este instructivo.

4. Separatas

Las separatas deben ser solicitadas por escrito a la Revista, después de recibir la comunicación oficial de aceptación del trabajo. Su costo debe ser cancelado por el autor.

5. Guía de exigencias para los trabajos y Declaración de responsabilidad de autoría

Ambos documentos deben ser entregados junto con el trabajo, cualquiera sea su naturaleza: artículo de investigación, caso clínico, artículo de revisión, carta al editor, u otra, proporcionando los datos solicitados y la identificación y firmas de todos los autores. En la Revista se publican facsímiles para este propósito (primer número del año), pudiendo agregarse fotocopias si fuera necesario por el gran número de autores. Cuando la revisión editorial exija una nueva versión del trabajo, que implique cambios sustantivos del mismo, los Editores podrán solicitar que los autores renueven la Declaración de Responsabilidad de Autoría para indicar su acuerdo con la nueva versión a publicar.

Guía de Exigencias para los Manuscritos

EL AUTOR RESPONSABLE DEBE MARCAR SU CONFORMIDAD APROBATORIA EN CADA CASILLERO. TODOS Y CADA UNO DE LOS AUTORES DEBEN IDENTIFICARSE Y FIRMAR EL DOCUMENTO.

AMBOS DOCUMENTOS DEBEN SER ENTREGADOS JUNTO CON EL MANUSCRITO

1. Este trabajo (o partes importantes de él) es inédito y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión de los editores de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes.
2. El texto está escrito usando espacios de 1,5 pts., letra Time New Roman, tamaño 12, en hojas tamaño carta, numeradas secuencialmente.
3. El Título del trabajo se presenta en idioma castellano e inglés.
4. Los autores son presentados por su nombre, apellido paterno e inicial del apellido materno. El autor responsable ha sido identificado, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
5. Se explicita el lugar de pertenencia de cada uno de los autores al tiempo en que se realizó el trabajo.
6. Se explicita la presencia o ausencia de situaciones que signifiquen conflicto de intereses. Si la hay se explica las razones que la sustentan.
7. Se explica la o las fuentes de financiamiento del trabajo.
8. Se ha respetado el límite máximo de palabras permitido por esta Revista: 2.500 palabras para los “Artículos de Investigación”; 1.500 palabras para los “Casos Clínicos”; 3.000 palabras para los “Artículos de Revisión” o “Artículos por Invitación”, 1.000 palabras para “Cartas al Editor”.
9. Se ha respetado el uso correcto de abreviaturas.
10. Se han seleccionado de 3 a 5 palabras claves.
11. a) Incluye un Resumen de hasta 250 palabras, en castellano .
b) Incluye traducción al inglés del Resumen.
12. Las citas bibliográficas, libros, revistas o información electrónica, se presentan de acuerdo al formato exigido por la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, el cual se explicita en las Instrucciones a los Autores.
13. Las referencias incluyen sólo material publicado en revistas de circulación amplia, o en libros. Estas referencias no incluyen trabajos presentados en congresos u otras reuniones científicas, publicados bajo la forma de libros de resúmenes.
14. a) Si este estudio comprometió a seres humanos o animales de experimentación, en “Sujetos y Métodos” se deja explícito que se cumplieron las normas éticas exigidas.
b) Se adjunta el certificado del Comité de Ética institucional que aprobó la ejecución del protocolo.
15. La escritura del trabajo fue organizada de acuerdo a las “Instrucciones a los Autores”, y se adjuntan 3 copias del manuscrito completo, incluyendo fotografías, y una versión electrónica en CD.
16. Las Tablas y Figuras se prepararon considerando la cantidad de datos que contienen y el tamaño de letra que resultará después de la necesaria reducción en imprenta.
17. Si se reproducen Tablas o Figuras tomadas de otras publicaciones, se adjunta autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.
18. Las fotografías de pacientes y las Figuras (radiografías, etc.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas. Se adjunta el consentimiento informado de los pacientes o su representante legal, para la publicación de fotografías que incluyan la cara.
19. Se indican números telefónicos, de fax y el correo electrónico del autor que mantendrá contacto con la Revista.

Nombre y Firma del autor que se relacionará con la revista:

Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____

Declaración de la Responsabilidad de Autoría

El siguiente documento debe ser completado por todos los autores del manuscrito. Si es insuficiente el espacio para las firmas de todos los autores, agregar fotocopias de esta página.

TÍTULO DEL MANUSCRITO _____

DECLARACIÓN: Certifico que he contribuido directamente al contenido intelectual de este manuscrito, a la génesis y análisis de sus datos, por lo cual estoy en condiciones de hacerme públicamente responsable de él y acepto que mi nombre figure en la lista de autores.

En la columna “Códigos de Participación” he anotado personalmente todas las letras de códigos que identifican mi participación en este trabajo, según la Tabla siguiente:

Tabla: Códigos de Participación

- | | |
|---|---------------------------------------|
| a. Concepción y diseño del trabajo. | g. Redacción del manuscrito. |
| b. Aporte de pacientes o material de estudio. | h. Asesoría técnica o administrativa. |
| c. Recolección y/o obtención de resultados. | i. Revisión crítica del manuscrito. |
| d. Obtención de financiamiento. | j. Otras contribuciones (explicitar). |
| e. Análisis e interpretación de los datos. | k. Aprobación de la versión final. |
| f. Asesoría estadística. | |

Conflicto de intereses:

No existe conflicto de intereses en este manuscrito (ver Editorial y Artículo Especial en Rev Méd Chile, enero de 2003). Si existiera, será declarado en este documento y/o explicado en la página del título, al identificar las fuentes de financiamiento.

Nombre y firma de cada autor

Códigos de participación

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Envío de manuscritos:

Los trabajos deben enviarse directamente a:
REVISTA CHILENA DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES
Bernarda Morín 488, 3° Providencia
Santiago - Chile

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

La lista siguiente señala las abreviaturas o siglas más usadas internacionalmente que identifican unidades de medida, procedimientos, instituciones, etc. Estas abreviaturas o siglas se deben usar en el texto, tablas y figuras de los manuscritos enviados para su publicación en la revista. En los títulos y en la primera aparición en el resumen use la denominación completa y no su abreviación.

Término	Abreviatura o Sigla	Término	Abreviatura o Sigla
Acido desoxi-ribonucleico	DNA	Hora	h
Acido ribonucleico	RNA	Hormona Antidiurética	ADH
Acido 5-hidroxi-indol-acético	5-HIAA	Hormona de Crecimiento, Somatotropina	GH
Actividad de renina plasmática	PRA	Hormona Estimulante de Melanocitos	MSH
Adenosina 5' monofosfato, bifosfato, trifosfato	AMP, ADP, ATP	Hormona Foliculo Estimulante	FSH
Adrenocorticotropina	ACTH	Hormona Liberadora de ACTH	CRH
Adrenalina, Epinefrina	E	Hormona Liberadora de Gonadotropinas	GnRH, LHRH
Análisis de Varianza	ANOVA	Hormona Liberadora de TSH	TRH
Anticuerpos	Ac	Hormona Luteinizante	LH
Anticuerpos anti peroxidasa	Ac TPO	Hormona Paratiroidea	PTH
Antígeno carcino-embriionario	CEA	Hormona Liberadora de GH	GHRH
Calcitonina	CT	Immunoglobulina	Ig
Centi- (prefijo)	c	Interferón	IFN
Centímetro	cm	Interleukina	IL
Concentración de renina plasmática	PRC	Intramuscular	im
Cortisol	F	Intravenoso	iv
Corticosterona	B	Kilo- (prefijo)	k
Cromatografía líquida de alta resolución	HPLC	Kilogramo	kg
Cuentas por minuto	cpm	Litro	l
Cuentas por segundo	cps	Metro	m
Curie	Ci	Micro- (prefijo)	μ
Deci- (prefijo)	d	Mili- (prefijo)	m
Dehidro Testosterona	DHT	Milímetro cúbico	mm ³
Deoxicorticosterona	DOC	Minuto	min
Desintegraciones por minuto	dpm	Molar	M
Desintegraciones por segundo	dps	Mole	mol
Desviación Estándar	DS	Nano- (prefijo)	n
Día	d	No Significativo (término estadístico)	NS
Dopamina, Dihidroxi-fenilalanina	DOPA	Noradrenalina, Norepinefrina	NE
Ensayo inmuno enzimático en fase sólida	ELISA	Número de observaciones (término estadístico)	n
Equivalente	Eq	Osmol	osmol
Error Estándar	SE	Osteocalcina	OC
Error Estándar de la Media	SEM	PCR por transcripción reversa	RT-PCR
Estradiol	E2	Péptido Relacionado a PTH	PTHrP
Estriol	E3	Pico- (prefijo)	p
Estrona	E1	Probabilidad (término estadístico)	p
Factor de Crecimiento Símil a Insulina	IGF	Progesterona	P
Factor de Transformación de Crecimiento	TGF	Prolactina	Prl
Factor de Necrosis Tumoral	TNF	Promedio (término estadístico)	\bar{x}
Fosfatasa ácida	F Ac	Radioinmunoanálisis	RIA
Fosfatasa alcalina	F Al	Reacción de polimerasa en cadena	PCR
Globulina Transportadora de Corticosteroides	CBG	Revoluciones por minuto	rpm
Globulina Transportadora de Hormonas Sexuales	SHBG	Recién nacido	RN
Globulina Transportadora de Hormonas Tiroideas	TBG	Resonancia Magnética	RM
Grado Celsius	°C	RNA de Ribosomas	rRNA
Gramo	g	RNA Mensajero	mRNA

Abreviaturas

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.