

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Sumario

Editorial

Más y mejores endocrinólogos y
diabetólogos.
pág. 98

Artículos Originales

Caracterización del síndrome de ovarios
poliquísticos desde el término de la edad
reproductiva hasta la menopausia.
pág. 100

Casos Clínicos

Psicosis e hipotiroidismo o "Mixedema
madness". Un caso demostrativo.
pág. 107

Consideraciones para el diagnóstico de linfoma
primario de tiroides. Experiencia en 6 casos.
pág. 111

Osteopoiquilia: Comunicación de un
caso clínico.
pág. 115

Artículo de Revisión

Hipertrigliceridemias de origen genético.
pág. 118

Artículos por Invitación

Alteraciones genéticas en la producción,
secreción y acción de las gonadotrofinas.
pág. 126

Neuroimágenes en patología
hipotalámica y supraselar.
pág. 136

Documentos

La globalización de la medicina y el futuro de la
endocrinología.
pág. 152

Summary

Editorial

More and better endocrinologists and
diabetologists.
pp. 98

Original Articles

Ovarian function during late reproductive
age and early menopausal transition in
women with polycystic ovary syndrome.
pp. 100

Case Reports

Mixedema madness.
Report of one case.
pp. 107

Primary thyroid lymphoma.
Report of six cases.
pp. 111

Osteopoiikilosis.
Report of one case.
pp. 115

Review Articles

Hypertriglyceridemias of genetic origin.
pp. 118

Invited Reviews

Genetic disorders of gonadotropin synthesis,
release and function.
pp. 126

Neuroimaging in Hypothalamic and
suprasellar pathology
pp. 136

Documents

Globalization of medicine and the future of
endocrinology.
pp. 152

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

Dr. Sylvia Asenjo M.	Dpto. Pediatría Universidad de Concepción.
Dra. Carmen Carrasco M.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Fernando Cassorla G.	IDIMI / Hospital San Borja Arriarán.
Dra. Andreína Cattani O.	Dpto. Pediatría Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Ethel Codner D.	IDIMI / Hospital San Borja Arriarán.
Dr. Oscar Contreras O.	Dpto. Radiología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Carlos Fardella B.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Gilberto González V.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Gladys Larenas Y.	Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera.
Dr. Claudio Liberman G.	Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dr. Rodrigo Macaya P.	Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Alberto Maiz G.	Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dra. Elisa Marusic B.	Unidad Fisiopatología Universidad de los Andes.
Dr. Fernando Munizaga C.	Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.
Dr. Santiago Muzzo B.	Dpto. Pediatría INTA, Universidad de Chile.
Dr. Francisco Pérez B.	Dpto. Nutrición Facultad de Medicina Universidad de Chile.
Dr. Pedro Pineda B.	Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.
Dr. José A. Rodríguez P.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Jorge Sapunar Z.	Unidad de Endocrinología Hospital Regional de Temuco.
Dra. María J. Serón-Ferré	Lab. Cronobiología Universidad de Chile.
Dra. Teresa Sir P.	Lab. Endocrinología y Metabolismo Hospital San Juan de Dios.
Dr. Néstor Soto I.	Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.
Dra. Paulina Villaseca D.	Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.
Dr. Nelson Wohllk G.	Dpto. Endocrinología Hospital del Salvador.

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

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

Los artículos enviados deben cumplir con los requisitos que aparecen publicados en el primer número de cada año de la Revista bajo el

Título: "Instrucciones para los Autores", y que están también disponibles en la página electrónica de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes www.soched.cl.

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

Los trabajos deben enviarse a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, Bernarda Morin 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 2011

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 Morin 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 2011 - 2013

Presidente

Dr. Néstor Soto I.

Past Presidente

Dr. Nelson Wohllk G.

Vicepresidente

Dr. Gilberto González V.

Secretaria General

Dra. Carmen Carrasco M.

Tesorero

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Directores

Dr. Sergio Brantes G.
Dr. Cristián Carvajal M.
Dra. Ethel Codner D.
Dr. Francisco Cordero A.
Dr. Héctor Gajardo L.
Dra. Roxana Gayoso N.
Dr. Renato González E.
Dra. Beatriz Jiménez R.
Dra. Ximena Lioi C.
Dr. Francisco Pérez B.

Invitada como representante de Becados

Dra. Patricia Gómez G.

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

Comité Científico

Comité de Investigación

Comité de Ética

Comité de Socios

Comité de Docencia

Comité Página Web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaria: Sra. Ximena Quinteros F.

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

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

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

Contenido

Editorial	
Más y mejores endocrinólogos y diabetólogos. José M. López M.	98
Artículo Original	
Caracterización del síndrome de ovarios poliquísticos desde el término de la edad reproductiva hasta la menopausia. Amanda Ladrón de Guevara y Teresa Sir-Petermann.	100
Casos Clínicos	
Psicosis e hipotiroidismo o "Mixedema madness". Un caso demostrativo. Patricio Salman M., René Baudrand B. y Raúl Springmüller.	107
Consideraciones para el diagnóstico de linfoma primario de tiroides. Experiencia en 6 casos. Pamela Trejo, José Valbuena, Pablo Zoroquiain, Francisco Cruz y Carlos Fardella.	111
Osteopoiquilia: Comunicación de un caso clínico. René Hameau D., Valeria Chávez M., Francisco Núñez H., Carolina Muñoz Q. e Iván Quevedo L.	115
Artículo de Revisión	
Hipertrigliceridemias de origen genético. Catalina Dussaillant L., Valentina Serrano L., Alberto Maiz G. y José Luis Santos M.	118
Artículos por Invitación	
Alteraciones genéticas en la producción, secreción y acción de las gonadotrofinas. Alejandro Martínez-Aguayo.	126
Neuroimágenes en patología hipotalámica y supraselar. Isidro Huete L. y Pablo Riquelme M.	136
Documentos	
La globalización de la medicina y el futuro de la endocrinología. José Adolfo Rodríguez P.	152
Entrevista	
Dr. Ralph De Fronzo. Isabel Errázuriz C.	158
Ética Humanismo y Sociedad	
Educación a vivir la resiliencia. José Carlos Bermejo.	160
Personajes de la Endocrinología	
Dr. Hakaru Hashimoto. José Manuel López M.	162
Rincón de la Bioestadística	
Modelación estadística: La regresión de Poisson. Gabriel Cavada Ch.	164
Educación de Pacientes	
Diabetes monogénica. Adaptado de Hormone Foundation, USA.	166
Autoevaluación	
Preguntas de Endocrinología, Endocrinología Infantil y Diabetes Mellitus. José M. López M., Gloria López S. y Hernán García B.	168
Noticias desde SOCHED	
Calendario de Cursos, Simposios y Congresos. Aviso de Concurso.	171 171
Fe de Errata	171
Obituario	172

Content

Editorial	
More and better endocrinologists and diabetologists. José M. López M.	98
Original Articles	
Ovarian function during late reproductive age and early menopausal transition in women with polycystic ovary syndrome. Amanda Ladrón de Guevara and Teresa Sir-Petermann.	100
Case Reports	
Mixedema madness. Report of one case. Patricio Salman M., René Baudrand B. and Raúl Springmüller.	107
Primary thyroid lymphoma. Report of six cases. Pamela Trejo, José Valbuena, Pablo Zoroquiain, Francisco Cruz and Carlos Fardella.	111
Osteopoiikilosis. Report of one case. René Hameau D., Valeria Chávez M., Francisco Núñez H., Carolina Muñoz Q. and Iván Quevedo L.	115
Review Articles	
Hypertriglyceridemias of genetic origin. Catalina Dussaillant L., Valentina Serrano L., Alberto Maiz G. and José Luis Santos M.	118
Invited review	
Genetic disorders of gonadotropin synthesis, release and function. Alejandro Martínez-Aguayo.	126
Neuroimaging in hypothalamic and suprasellar pathology. Isidro Huete L. and Pablo Riquelme M.	136
Documents	
Globalization of medicine and the future of endocrinology. José Adolfo Rodríguez P.	152
Interview	
Dr. Ralph De Fronzo. Isabel Errázuriz C.	158
Ethics, Humanism and Society	
Educate live resilience. José Carlos Bermejo.	160
Outstanding endocrinologists	
Dr. Hakaru Hashimoto. José Manuel López M	162
Biostatistics corner	
Statistical modeling, Poisson regression. Gabriel Cavada Ch.	164
Patient Education	
Monogenic Diabetes. Adapted from Hormone Foundation, USA.	166
Self-assessment	
Questions about endocrinology and pediatric endocrinology. José M. López M., Gloria López S. and Hernán García B.	168
News from SOCHED	
Calendar of courses, symposia and meetings. Notice of Competition	171 171
Errata	171
Obituary	172

Editorial

Más y mejores endocrinólogos y diabetólogos

More and better endocrinologists and diabetologists

El título precedente no es de relleno; expresa una real y dilatada necesidad de nuestra medicina chilena.

¿Por qué más? Porque la falencia de especialistas en el campo endocrinológico es un hecho patente, agravado por una muy desigual distribución geográfica de ellos. La curva de crecimiento de los especialistas es plana y no se condice con las acuciantes demandas de la población. Algunas expresiones de este déficit son: a) el número de certificaciones en endocrinología y/o diabetes hechas por CONACEM hasta el año 2005 ascendía a 208; cinco años después alcanza a 238 (2,8% de incremento anual); b) mirado el problema desde el prisma del número de socios de la SOCHED, en la década que terminó recientemente la cantidad varió de 242 a 295 socios. Esta cifra está aumentada, para efectos de nuestro análisis, por aquellos miembros que no son médicos, o siéndolo, no ejercen medicina clínica.

La relación nacional del conjunto de especialistas en diabetes y endocrinología ha variado entre los años 2005 y 2010 de 1 x 77.656 habitantes a 1 x 71.825 habitantes, cifras que son francamente insuficientes, lo que se hace más grave si los especialistas se desglosan en los tres campos de análisis.

La Tabla 1 muestra el detalle de la oferta de especialistas en Chile en los años 2000, 2005 y 2010, y la Tabla 2 su incremento porcentual en esos períodos.

Por otro lado, la distribución geográfica de endocrinólogos se define como heterogénea, manera eufemística de definir la realidad actual: a) el Gran Santiago concentra el 41% de los habitantes de Chile y el 63% de los especialistas. Desglosados según la mención, la situación para el mismo Gran Santiago es como sigue: endocrinólogos de adultos 64% del total nacional, endocrinólogos pediatras 85% y especialistas en diabetes 52%. Si al universo total de especialistas se resta la oferta existente en Santiago, Concepción, Viña del Mar-Valparaíso y Temuco, al resto de Chile, unos 10 millones de habitantes, le corresponde ser atendido por el 8% de los especialistas en endocrinología, el 2% de los endocrinólogos pediatras y 18% de los diabetólogos certificados.

La Tabla 3, señala el número de especialistas en las ciudades mayores y en el resto del país urbano según las tres distribuciones de las disciplinas de acuerdo a los registros de CONACEM a Diciembre 2010.

Antes de abordar el segundo ángulo de análisis, la calidad, es necesario definir el concepto de especialista. Éste deberá ser entendido como aquel médico que tiene los conocimientos y la expedición para diagnosticar y tratar adecuadamente, de acuerdo a la Lex Artis, a los pacientes con cualquier patología de su campo o disciplina; la calidad de especialista en endocrinología o diabetes no se encarna en aquel médico internista a general con interés o afición por algunas enfermedades del área endocrinológica; debe corres-

Tabla 1. Especialistas del área endocrinológica registrados en CONACEM

Año	2000	2005	2010
Endocrinología adultos	71	91	107
Endocrinología niños	34	35	41
Diabetología	*	82	90
Total	105	208	238

*No reconocida a la fecha como especialidad.

Tabla 2. Incremento de especialistas registrados en CONACEM

Especialidad	2000/2005	2005/2010	2000/2010
Endocrinología adultos	28%	18%	50%
Endocrinología niños	3%	17%	21%
Diabetología	*	10%	10%*

*No reconocida a la fecha como especialidad.

Tabla 3. Especialistas certificados por CONACEM a diciembre 2010

Ciudad	End. adulto	End. niños	Diabetes
Santiago	68	35	47
Valparaíso -Viña del Mar	10	0	11
Concepción	14	5	11
Temuco	6	0	5
Sub Total	98	40	74
Resto de Chile (32 ciudades)	9	1	16
Total	107	41	90

ponder a alguien que conoce con propiedad todas las patologías de la especialidad, desde las más prevalentes a las que no lo son. Dicho de otro modo, no es endocrinólogo quien diagnostica una tiroiditis de Hashimoto o trata una diabetes mellitus tipo 2, pero no se percata de un paciente con resistencia a andrógenos, o no tiene expedición ante una mujer embarazada con hiperparatiroidismo primario, o un niño con diabetes tipo 1 descompensada.

El especialista es entendido por la opinión pública, como alguien que detenta esa amplia calidad de manejo clínico; no ser acreedor a esa condición es una falta a la buena fe de los pacientes y sus familias. El real significado de ser especialista es necesario recalcarlo ante intentos para que esa definición pueda alcanzarse por la vía administrativa a través del reconocimiento como tal por parte de jefaturas, que padecen la premura del déficit, y que a mayor abundamiento no son necesariamente del campo para el cual se elige al presunto especialista.

Es necesario reconocer la labor desplegada por CONACEM, que en sus 22 años de existencia no ha claudicado en mantener estándares de calidad consonantes al menos con el grado de desarrollo del país. Ha logrado diferenciar a los especialistas que cumplen con los requisitos formales, de aquellos que ostentan el reconocimiento de la autoridad administrativa en términos de “Constancia de desempeño de especialidad”, nominación que no avala la condición real de especialista.

La posibilidad de disponer de más y mejores endocrinólogos requiere y se basa ineludiblemente en la formación rigurosa de quienes quieren serlo, y aquí, también la situación es variada en cuanto a las formas de lograrlo.

La vía directa, que ofrece las mejores condiciones de aprendizaje, corresponde al desarrollo de un programa universitario, previamente acreditado, por un período de 2 años, y que consulta evaluaciones por la universidad formadora. La oferta nacional al respecto es paupérrima, cualquiera de los tres campos de la endocrinología que considere; con dificultad las opciones disponibles sobrepasan el número de médicos fallecidos, jubilados o que se radican en el extranjero.

El segundo camino es el de “adiestramiento en práctica”. Este requiere un período mínimo de 5 años, con ejercicio continuado y ligazón contractual con la institución en la que se desempeña, con horario de al menos 22 horas semanales. El centro asistencial que lo acoge debe ser reconocido como de alta complejidad, y debe contar con al menos 2 especialistas certificados que avalen y evalúen la formación del candidato. Este proceso culmina con una evaluación escrita, que de ser aprobada, requiere otra de carácter práctico.

La vía antes señalada ha permitido solventar parcialmente el déficit de programas universitarios de formación de especialistas. El número de centros capaces de dar respaldo a esta particular docencia es muy bajo, además que están sólo localizados en las ciudades mayores, impidiendo a médicos con algunos años de profesión de formarse en la especialidad, sin tener que abandonar su localidad de asentamiento familiar y ejercicio profesional.

Una tercera vía es la formación en el extranjero, que cuando ella cumple con los estándares nacionales, es aceptada luego de los mismos exámenes señalados para la de adiestramiento en práctica.

El reconocimiento de la calidad de especialista, a partir del 1° de Agosto de 2008, es válido por 10 años en su primera certificación, para luego serlo por períodos de 7 años.

En resumen, la situación descrita es grave y, al ritmo actual, no tiene posibilidades de mejorar substancialmente. Se requiere de una política nacional que permita ampliar los cupos y eventualmente los programas universitarios acreditados. SOCHED ha trabajado en el sentido correcto, financiando una beca de especialización, pero el desafío es demasiado extenso y requiere esfuerzos mancomunados. Los endocrinólogos y diabetólogos debiéramos iniciar una verdadera cruzada interesando a las sociedades científicas, organismos académicos y a las propias autoridades del Ministerio de Salud, a constituir una instancia de análisis abierta y fecunda para que de ella puedan salir soluciones y mejores días para la endocrinología nacional y las especialidades en general. Este llamado a impulsar una gran política no admite disculpas o dilaciones.

José Manuel López Moreno
Editor

Artículo Original

Caracterización del síndrome de ovarios poliquísticos desde el término de la edad reproductiva hasta la menopausia

Amanda Ladrón de Guevara^{1,2} y Teresa Sir-Petermann^{1,2}

Ovarian function during late reproductive age and early menopausal transition in women with polycystic ovary syndrome

¹Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile.
²Unidad de Endocrinología y Servicio de Medicina Hospital San Juan de Dios.

Correspondencia:

Amanda Ladrón de Guevara
Hernández.

Las Palmeras 299, interior,
Quinta Normal.

Fonos: 6816693/6814676

Fax: 6816693

E-mail: a.ldeguevara@yahoo.com

Recibido: 26 Octubre 2010

Aceptado: 14 Enero 2011

The higher life expectancy and prevalence of obesity among women has increased the prevalence of diseases associated to metabolic syndrome such as polycystic ovary disease and cardiovascular diseases. Polycystic ovary disease is common among women of reproductive age and the main cause of hyperandrogenism. Multiple growing follicles and increased ovarian stroma are observed. Hyperinsulinemia, commonly associated with the syndrome, stimulates follicle development, ovarian volume and cardiovascular risk. After the age of 35 years, the late reproductive ages ensues in healthy women with a reduction in the number of ovarian follicles. This is accentuated after the age of 40, when menopausal transition starts. Women with polycystic ovary syndrome could experience a delay in the onset of menopause due to their elevated androgen and insulin levels and their increased follicular mass. This is a review about the endocrine and metabolic changes experienced by women with polycystic ovary syndrome from the end of their reproductive life to their menopause. The mechanisms that differentiate these women from their healthy counterparts are discussed.

Key words: Polycystic ovary syndrome, anti-Mullerian hormone, perimenopause, metabolic syndrome.

Aspectos generales del síndrome de ovarios poliquísticos

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es una disfunción endocrino-metabólica heterogénea de alta prevalencia (5-10%)¹, caracterizada por oligo-ovulación e hiperandrogenismo, lo que compromete la función reproductiva de la mujer. Su etiología es incierta y se encuentra en estrecha asociación a la resistencia a insulina (RI), la que juega un papel preponderante en su fisiopatología y en las consecuencias metabólicas a largo plazo, entre las que destacan el desarrollo precoz de síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular^{2,3}.

El SOP se caracteriza por presentar una morfología ovárica típica con múltiples folículos en crecimiento, aumento del estroma ovárico e hipersecreción de andrógenos, lo que sugiere que las alteraciones de la esteroidogénesis y de la

foliculogénesis serían hechos centrales en esta enfermedad. Además la RI y la hiperinsulinemia están involucradas en la fisiopatología del SOP. Además de su papel en los aspectos metabólicos, la hiperinsulinemia estimula el desarrollo de folículos antrales y aumenta la sensibilidad de las células de la granulosa a FSH lo que conlleva un aumento del número de folículos y del volumen ovárico⁴.

La disfunción de la esteroidogénesis ovárica se caracteriza por una excesiva producción de andrógenos por la teca de los folículos ováricos debido a hiperactividad de la enzima citocromo p450c17 (CYP17)⁵. El aumento de LH e insulina en el SOP llevan a una sobre expresión enzimática, resultando una mayor producción intraovárica de andrógenos, los que en conjunto con factores paracrinológicos locales, alteran el desarrollo folicular. Estudios *in vitro* han establecido que la insulina actúa sinérgicamente con la LH en la síntesis de testosterona por las células tecales del ovario tanto en mujeres

Artículo Original

normales o con SOP⁶. Clínicamente la disfunción de la esteroidogénesis puede evidenciarse por un test de estimulación con análogos de GnRH, lo cual permite evaluar la función gonadal y es la mejor manera de identificar al ovario como la fuente de una excesiva secreción de andrógenos⁷.

Respecto a la disfunción de la foliculogénesis se ha podido establecer, mediante estudios ultrasonográficos y biopsias ováricas, que las pacientes con SOP presentan una población de folículos en crecimiento 2 a 3 veces superior a la de mujeres sanas. La histología del SOP se caracteriza por un aumento de folículos preantrales y antrales pequeños y un mayor reclutamiento folicular⁸. Esta situación se acompaña además, de detención del proceso de selección folicular, lo que explica la ausencia de ovulación⁹. Por lo tanto, en el SOP habría mayor reclutamiento y menor selección, lo que mantiene el aumento de la población de folículos en crecimiento productores de andrógenos¹⁰. Esta masa folicular aumentada inhibe, mediante un efecto paracrino, la iniciación del crecimiento del resto de los folículos primordiales⁹. Lo anterior, asociado a la disminución del fenómeno de apoptosis por efecto androgénico¹¹, hace que la velocidad de depleción de folículos en estas pacientes disminuya, lo que aumenta la reserva ovárica con una fracción de folículos detenidos en su crecimiento¹². Se ha establecido que las pacientes con SOP presentan concentraciones mayores de hormona Anti-Mülleriana (AMH) e inhibina B comparadas con mujeres no SOP¹³. Estas hormonas constituyen marcadores séricos de la reserva ovárica durante el período fértil de la mujer^{14,15}.

Las manifestaciones clínicas del SOP son heterogéneas y varían de acuerdo a la edad de la paciente. Se ha propuesto que este trastorno acompañaría a la mujer durante toda la vida, pudiendo manifestarse desde etapas muy tempranas del desarrollo sexual hasta la senectud^{13,16-18}. No obstante, se desconocen muchos de los aspectos de la fisiopatología del SOP especialmente en el período comprendido entre el inicio de la declinación de la función ovárica hasta la menopausia. En la actualidad, en el Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo de la Facultad de Medicina Occidente de la Universi-

dad de Chile, estamos desarrollando un protocolo de estudio (proyecto SOCHED 2009-05), con el objetivo de establecer si existen diferencias en la esteroidogénesis y reserva ovárica entre mujeres sanas y con diagnóstico de SOP que se encuentren en el período etario comprendido entre el inicio de la declinación de la función ovárica y el inicio de la transición menopáusica (Tabla 1).

Modificaciones neuro-endocrinas y reproductivas en la etapa reproductiva tardía y la transición a la menopausia

En la mujer sana la edad reproductiva puede dividirse en tres etapas: temprana, media y tardía. Esta última etapa aparece alrededor de los 35 años, y se inicia con la declinación de la función ovárica y el ascenso de la FSH, con ciclos menstruales regulares. Posterior a ella, comienza la transición menopáusica, período definido por la prolongación de los ciclos menstruales el cual se inicia, por lo general, alrededor de los 40 años y se prolonga hasta la menopausia. La menopausia, a su vez, se caracteriza por el cese permanente de las menstruaciones como resultado de la pérdida de la masa folicular¹⁹. Se ha establecido que la mujer sana a partir de los 30 años ya presenta disminución de la respuesta esteroidogénica ovárica al estímulo con análogos de GnRH⁷, y que a partir de los 35 años su fertilidad disminuye notoriamente^{20,21}. Estos cambios son reflejo de la disminución de la función ovárica debido al marcado detrimento en el número de folículos. Las alteraciones hormonales más significativas comprenden la disminución de los niveles de AMH seguida por baja de los niveles de inhibina B ya que, como se expuso anteriormente, ambas hormonas son reflejo de la reserva ovárica^{14,15}.

En los últimos años se ha propuesto que la AMH sería un marcador sérico que refleja el número de folículos en crecimiento, independiente de las gonadotropinas, y por lo tanto, de la reserva folicular en cualquier momento de la vida de

Tabla 1. Características clínicas de mujeres controles y con SOP

	Controles n = 36	SOP n = 33	p
Edad (años)	36,5 (35-40)	36,3 (35-40)	NS
IMC (kg/cm ²)	24,9 (20,1-29,2)	28,8 (20,5-34,8)	p < 0,05
Cintura (cm)	79 (66-99)	87 (71-111)	p < 0,05
ICC *	0,83 (0,73-0,93)	0,87 (0,75-0,95)	NS
Ferriman > 8 (%)	0	76	p < 0,05
Paridad** (n)	2 (0-4)	1 (0-3)	NS
Peso Nac (g)	3.114 (2.100- 3.800)	3.244 (2.100-3.900)	NS
Tabaquismo Activo (%)	46,2	30,1	NS

Valores expresados como promedio y dispersión. *ICC = Índice Cintura/Cadera; **Número de hijos nacidos vivos.

Artículo Original

la mujer¹⁵. Debido a estas características y por ser producida exclusivamente en las células de la granulosa²², AMH es así un excelente marcador sérico de la reserva ovárica. En este sentido, se ha demostrado una alta correlación entre los niveles séricos de AMH, el volumen ovárico y el conteo ultrasonográfico de folículos de los ovarios^{23,24}.

Las inhibinas son hormonas producidas por el ovario y cuya función no está completamente establecida. Se han descrito dos tipos, la inhibina A y la inhibina B. Se sabe que ambas inhiben a las gonadotropinas acción que es más selectiva para FSH²⁵. Se ha observado que las concentraciones de inhibinas plasmáticas comienzan a disminuir en la edad reproductiva tardía, antes que se produzca el ascenso de la FSH^{14,25}. La inhibina A es producida normalmente por los folículos dominantes y también por el cuerpo lúteo. La inhibina B es sólo de origen folicular. Su concentración plasmática varía según la fase del ciclo menstrual y al igual que la AMH está influenciada negativamente por la obesidad²⁶⁻²⁸. Esta hormona se correlaciona con el número de folículos antrales en desarrollo, evaluados por ecografía transvaginal durante la fase folicular. Su papel principal es inhibir, en conjunto con los estrógenos circulantes, la secreción de FSH hipofisaria¹⁴. Se ha observado que la caída de inhibina B precede el ascenso de FSH que se inicia en la edad reproductiva tardía. De esta forma, la FSH logra aumentar el estímulo ovárico manteniendo normal la concentración de estrógenos durante la transición menopáusica. Debido a esto, la inhibina B se presenta como un marcador más precoz que FSH para predecir la declinación de la edad reproductiva²⁹.

Se ha establecido que el ascenso de FSH sobre 10 UI/L marca el inicio de la edad reproductiva tardía¹⁹. Sin embargo, los valores de FSH son difíciles de interpretar ya que no se elevan en todas las mujeres, ni tampoco en todos los ciclos de una misma mujer. Por este motivo, en la etapa de transición desde la edad reproductiva a la menopausia debería medirse en más de un ciclo¹⁵. De esto se desprende, que la FSH no es capaz de discriminar entre las distintas etapas del declinar de la edad reproductiva y sólo se eleva significativamente en el período avanzado de la transición menopáusica, constituyendo un valor de FSH > 40 UI/L un marcador independiente de esta etapa³⁰.

Como mencionamos, la disminución de inhibina B condiciona un aumento de FSH (por disminución del "feedback" negativo) el que parece ser un factor importante en la mantención de las concentraciones de estradiol (E2) hasta la transición menopáusica. A su vez, la disminución de AMH, al aumentar la respuesta de aromatasa a FSH, contribuye a mantener los niveles de estradiol¹⁴. En la postmenopausia los niveles de FSH aumentan, los de E2 disminuyen ostensiblemente, mientras que la inhibina B y AMH son indetectables^{15,31}. Los andrógenos también declinan. Las concentraciones de DHEA, androstenediona, testosterona total y libre disminuyen paulatinamente a partir de los 30 años como consecuencia de la disminución de la capacidad esteroideogénica suprarrenal y ovárica³². Alrededor de los 50 años la testosterona total y libre disminuye en 50%. La SHBG también dis-

minuye debido al hipoestrogenismo y a la redistribución de tipo androide de la grasa en la mujer durante este período³³.

En la actualidad se utilizan las concentraciones séricas de AMH, inhibina B y FSH como marcadores bioquímicos para evaluar el declinar de la etapa reproductiva hasta la menopausia. De estos, tanto AMH como inhibina B disminuyen 5 años antes del término del período menstrual, pero inhibina B presenta menor capacidad predictiva¹⁵.

Como se ha descrito en la literatura, las mujeres con SOP tienen una mayor masa folicular y mayor actividad esteroideogénica, lo que pudiera mantener la función ovárica por un tiempo más prolongado que el de la mujer sana. Esto puede evaluarse con marcadores séricos (AMH, inhibina B y FSH) y con ecotomografía transvaginal (volumen ovárico y conteo folicular). En nuestro estudio (proyecto SOCHED 2009-05), hemos estudiado a 33 mujeres SOP y 36 mujeres controles y observamos que tanto el volumen ovárico como el conteo folicular fueron significativamente más altos en el grupo de mujeres con SOP.

La concentración de AMH fue significativamente mayor en el grupo de mujeres con SOP en comparación al grupo control (Figura 1). Al evaluar la concentración de AMH por edad en cada grupo, observamos que los niveles de esta hormona para pacientes SOP fueron siempre más altos que los del grupo control.

Cambios metabólicos durante la transición hacia la menopausia

La transición hacia la menopausia conlleva una serie de cambios fisiológicos en la mujer sana. La composición corporal se modifica, aumentando el tejido adiposo y disminuyendo la masa magra. Así, las mujeres que se encuentran entre la pre y post menopausia pueden aumentar un promedio de 3,4 kg de masa grasa y disminuir 0,23 kg de masa muscular. La circunferencia abdominal aumenta un promedio de 5,7 cm³⁴. En las mujeres chilenas que se encuentran en la edad de la perimenopausia, existe una ganancia de 4 kilos de peso y un incremento de 1,7 kg/m² en el índice de masa corporal³⁵.

Los cambios en la distribución del tejido adiposo en la menopausia pueden estar dados por la caída de los niveles de estrógenos, asociados a un hiperandrogenismo relativo que ocurre normalmente en esta etapa³⁶. Además, el aumento de la grasa abdominal y de la actividad androgénica está asociado a mayor incidencia de hiperinsulinemia en la mujer post menopáusica³⁷.

En las pacientes con SOP, ya durante la etapa reproductiva presentan, debido al hiperandrogenismo, una mayor circunferencia de cintura y una distribución androide de la grasa corporal. No obstante, el papel de los andrógenos y de la grasa abdominal en la exacerbación de las alteraciones metabólicas de la mujer menopáusica con SOP durante este período no está del todo establecido.

Los cambios metabólicos que ocurren en la perimenopausia fisiológica comprenden alteración en el perfil lipídi-

Artículo Original

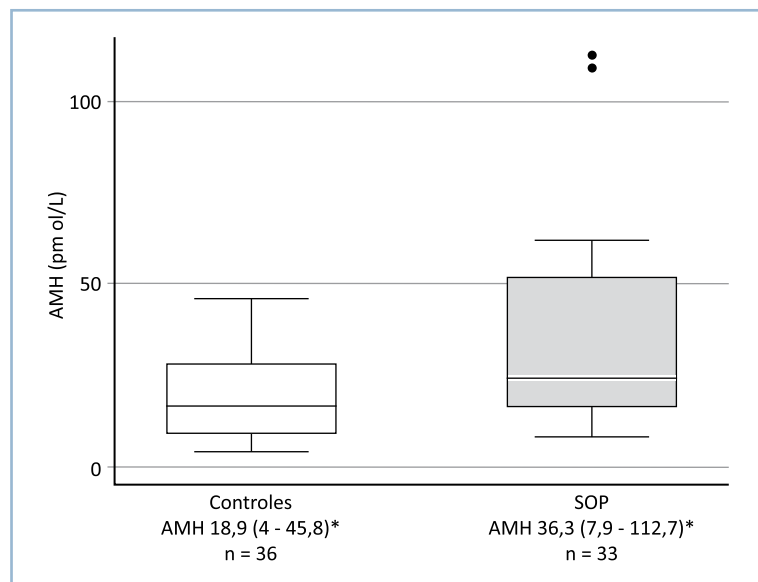


Figura 1. Concentración sérica de AMH en mujeres controles y con SOP. *Valores expresados como promedio y dispersión.

co con aumento del LDL-C y triglicéridos y disminución de HDL-C. También aumentan durante este período los niveles de insulina y glicemia^{34,38}. Estos cambios pueden ser el resultado directo de la baja de estrógenos o como consecuencia indirecta de esto, ya que al disminuir estas hormonas aumenta la grasa intraabdominal o visceral. El aumento de la grasa intra-abdominal está asociada a resistencia insulínica, incremento de ácidos grasos libres y disminución de adiponectina. Estos factores contribuyen al aumento de los triglicéridos y de la actividad de la lipasa hepática, lo que lleva a un predominio de partículas de colesterol LDL pequeñas y densas con disminución de partículas de HDL^{39,40}. Además, asociado al síndrome metabólico existe aumento de marcadores inflamatorios como la interleukina 6 (IL-6) y la proteína C reactiva (PCR). En la mujer post menopáusica existen mayores niveles de IL 6 comparada con la mujer premenopáusica. El aumento en los niveles de IL6 y PCR produce mayor riesgo cardiovascular en la mujer mayor⁴¹.

Es ampliamente conocido que las pacientes con SOP presentan riesgo cardiovascular aumentado. Esta característica es secundaria al aumento de la circunferencia abdominal, alteraciones en la glicemia, dislipidemia e hipertensión que están presentes en un alto porcentaje en el síndrome. No obstante, no está claro como repercute el riesgo cardiovascular a través del tiempo. Existen estudios de seguimiento a largo plazo que evaluaron mujeres con SOP en un rango de edad entre 30 a 59 años que fueron diagnosticadas en su juventud. Se las comparó con mujeres sanas de la misma edad^{42,43}. Todos estos estudios encontraron un aumento en la prevalencia de diabetes (cuatro a seis veces mayor) e hipertensión arterial en las pacientes con SOP comparadas con mujeres sin SOP. A su vez, en mujeres post menopáusicas se demostró que el antecedente de SOP constituye un marcador asociado a alto riesgo cardiovascular⁴⁴. Es importante mencionar que si bien

el riesgo de enfermedad cardiovascular es muy alto, siete veces respecto de la mujer sana, los eventos cardiovasculares que se han descrito son sólo entre 1,4 a 2 veces superiores⁴⁵. La evidencia sugiere que la gravedad del síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular es diferente según cada fenotipo de SOP y que también depende del grado de obesidad de la paciente^{46,47}. A este respecto, en nuestro estudio en curso evaluamos aspectos metabólicos tanto clínicos como bioquímicos en mujeres con SOP clásico (según criterios NIH), que corresponden a los fenotipos de Rotterdam A y B entre 35 y 40 años, *versus* mujeres sanas de la misma edad. Pudimos establecer que en pacientes con SOP existe aumento en la incidencia de hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa y dislipidemia con respecto a mujeres sin SOP (Tabla 2).

Además, comparamos la prevalencia de síndrome metabólico (SM) en ambos grupos según NCEP ATP-III⁴⁸ y observamos que las pacientes con SOP presentaban SM en un 41%, en comparación a las mujeres del grupo control cuya prevalencia fue sólo de un 6,25% (OR 10,4) Figura 2.

En síntesis, esta revisión y los resultados preliminares de nuestro estudio indican que las mujeres con SOP al término de su edad reproductiva presentan mayores volúmenes ováricos junto con un mayor número de folículos antrales en la ultrasonografía transvaginal. Además, en estas pacientes se observan mayores concentraciones de AMH. Todo esto reflejaría indirectamente que las mujeres con SOP tendrían una mayor masa folicular comparada con las mujeres controles y por lo tanto, mayor reserva ovárica en esta etapa; lo que podría contribuir a un retardo en el debut de la menopausia en comparación a la mujer sana.

En relación a los aspectos metabólicos, es interesante hacer notar que en nuestro estudio las pacientes con SOP presentaron un alto porcentaje de SM a una edad relativamente joven (35 a 40 años). Esto podría incidir en un mayor riesgo

Artículo Original

Tabla 2. Alteraciones metabólicas en mujeres controles y con SOP

	Controles n = 36	SOP n = 33	p
Presión arterial > 130/85 mm/Hg (%)	4,8	17,4	p < 0,05
Circunferencia cintura > 88 cm (%)	18,2	38,5	p < 0,05
Intolerancia a la glucosa (%)	0	31,9	p < 0,05
Criterios: glicemia ayuno > 100 mg/dL - glicemia post carga > 140 mg/dL			
Colesterol total > 200 mg/dL (%)	12,5	31,9	p < 0,05
HDL < 50 mg/dL (%)	62,5	81	NS
TG (> 150 mg/dl) (%)	6,25	24	p < 0,05
LDL (> 130 mg/dl) (%)	12,5	45,5	p < 0,05

HDL: lipoproteína de alta densidad .TG: triglicéridos. LDL: Lipoproteína de baja densidad.

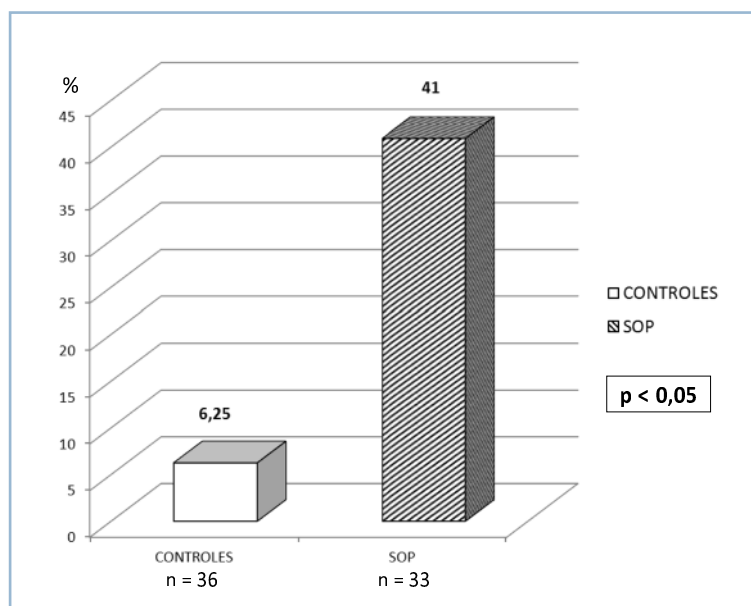


Figura 2. Síndrome metabólico en mujeres controles y con SOP.

de enfermedad cardiovascular comparativamente con la mujer sin SOP, en la que este riesgo se eleva en la post menopausia. En concordancia con estos hallazgos, en las pacientes con SOP el declinar de la función ovárica podría ser un elemento agravante de un síndrome metabólico previamente establecido. Finalmente, serían necesarios estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo que evalúen los hechos cardiovasculares en mujeres que presenten esta patología en comparación con mujeres sanas.

Agradecimientos

A la Sociedad Chilena de Endocrinología y Metabolismo por el financiamiento y apoyo del proyecto SOCHED 2009-05 que se encuentra en curso.

A los miembros académicos y no académicos del Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo de la Facultad de Medicina Occidente de la Universidad de Chile por su colaboración.

Referencias

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kashsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. 1998. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 71: 3078-3082.
2. Carmina E, Lobo RA. 1999. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. J Clin Endocrinol Metab 84: 1897-1899.

3. Legro RS. 2001. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 28: 99-109.
4. Fulghesu AM, Villa P, Pavone V, Guido M, Apa R, Caruso A, Lanzone A, et al. 1997. The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 644-648.
5. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. 1994. Hypersecretion of androstenedione by isolated theca cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 1158-1165.
6. Cara JF, Rosenfield RL. 1988. Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 123: 733-739.
7. Pilttonen T, Koivunen R, Ruokonen A, Tapanainen JS. 2003. Ovarian age-related responsiveness to human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3327-3332.
8. Hughesdon PE. 1982. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv* 37: 59-77.
9. Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, et al. 2003. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet* 362: 1017-1021.
10. Jonard S, Dewailly D. 2004. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intraovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Human Reprod* 10: 107-117.
11. Takayama K, Fukaya T, Sasano H, Funayama Y, Susuki T, Takaya R, et al. 1996. Immunohistochemical study of steroidogenesis and cell proliferation in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 11: 1387-1392.
12. Pilttonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruokonen A, Tapanainen J. 2005. Serum anti-mullerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reprod* 20: 1820-1826.
13. Crisosto N, Codner E, Maliqueo M, Echiburú B, Sánchez F, Cassorla F, et al. 2007. Anti-Müllerian hormone levels in peripubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2739-2743.
14. Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L. 2007. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Human Reproduction Update* 13: 559-565.
15. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D et al. 2008. Anti-Müllerian Hormone and Inhibin B in the Definition of Ovarian Aging and the Menopause Transition. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3478-3483.
16. Pasquali R, Gambineri A. 2006. Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Ann N Y Acad Sci* 1092: 158-174.
17. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Codner E, Echiburú B, Crisosto N, Pérez V, et al. 2007. Early metabolic derangements in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4637-4642.
18. Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, Echiburú B, Maliqueo M, Ladrón de Guevara A, et al. 2009. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1883-1885.
19. MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. 2001. Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *J Womens Health Gender-Based Med* 10: 843-848.
20. te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broekmans FJ, Fauser BC. 1998. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Mol Cell Endocrinol* 145: 67-73.
21. van Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJ, te Velde ER. 2001. Hormones and reproductive aging. *Maturitas* 38: 83-94.
22. Cate RL, Mattaliano RJ, Heisson C, Tizard R, Farber NM, Cheung A. 1986. Isolation of the bovine and human genes for Mullerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell* 45: 685-698.
23. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdeneche J, Frydman R, Taieb J. 2003. Serum anti-mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Human Reprod* 18: 323-327.
24. Chu MC, Carmina E, Wang J, Lobo RA. 2005. Mullerian-inhibiting substance reflects ovarian findings in women with polycystic ovary syndrome better than does inhibin B. *Fertil Steril* 84: 1685-1688.
25. Burger HG, Cahir N, Robertson DM, Groome NP, Dudley E, Green A, et al. 1998. Serum inhibins A and B fall differentially as FSH rises in perimenopausal women. *Clin Endocrinol [Oxf]* 48: 809-813.
26. Danforth DR, Arbogast LK, Mroueh J, Kim MH, Kennard EA, Seifer DB, et al. 1998. Dimeric inhibin: a direct marker of ovarian aging. *Fertil Steril* 70: 119-123.
27. Freeman EW, Sammel MD, Gracia CR, Kapoor S, Lin H, Liu L, et al. 2005. Follicular phase hormone levels and menstrual bleeding status in the approach to menopause. *Fertil Steril* 83: 383-392.
28. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss JF 3rd. 2007. Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril* 87:101-106.
29. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM and Dennerstein L. 2002. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res* 57: 257-275.
30. Hale GE, Zhao X, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. 2007. Endocrine Features of Menstrual Cycles in Middle and Late Reproductive Age and the Menopausal Transition Classified According to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) Staging System. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3060-3067.
31. Shin SY, Lee JR, Noh GW, Kim HJ, Kang WJ, Kim SH, et al. 2008. Analysis of serum levels of anti-Müllerian hormone, inhibin B, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3, and follicle-stimulating hormone with respect to age and menopausal status. *J Korean Med Sci* 23: 104-110.
32. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. 2005. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3847-3853.
33. Al-Azzawi F and Palacios S. 2009. Hormonal changes during menopause. *Maturitas*. Apr 14. [Epub ahead of print].
34. Sowers M, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutiérrez C,

Artículo Original

- Jannausch M, Li X, et al. 2007. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 895-901.
35. Blümel E. 2001. Changes in body mass index around menopause: a population study of Chilean women. *Menopause* 8: 239-244.
36. Svendsen OL, Haarbo J, Hassager C and Christiansen C. 1993. Accuracy of measurements of body composition by dual-energy x-ray absorptiometry in vivo. *Am J Clin Nutr* 57: 605-608.
37. Maturana MA, Spritzer PM. 2002. Association between hyperinsulinemia and endogenous androgen levels in peri- and postmenopausal women. *Metabolism* 51: 238-243.
38. Carr MC. 2003. The emergence of the metabolic syndrome with menopause? *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2404-2411.
39. Lindheim SR, Buchanan TA, Duffy DM, Vijod MA, Kojima T, Stanczyk FZ. 1994. Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *J Soc Gynecol Invest* 1: 150-154.
40. DeNino WF, Tchernof A, Dionne IJ, Toth MJ, Ades PA, Sites CK, et al. 2001. Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women. *Diabetes Care* 24: 925-932.
41. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, Schatz H. 2002. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 23: 90-119.
42. Cibula D, Cífková R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibová J. 2000. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 15: 785-789.
43. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Odén A, Janson PO, et al. 1992. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 57: 505-513.
44. Margolin E, Zhornitzki T, Kopernik G, Kogan S, Schattner A, Knobler H. 2005. Polycystic ovary syndrome in post-menopausal women-marker of the metabolic syndrome. *Maturitas* 50: 331-336.
45. Carmina E. 2009. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome. *Climacteric* 12 Suppl 1: 22-25.
46. Sir-Petermann T. 2008. Síndrome de Ovario Poliquístico: Nuevas Perspectivas. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 4: 263-271.
47. Wiltgen D, Spritzer PM. 2010. Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril* Mar 23 [Epub ahead of print].
48. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. 2002. *Circulation* 106: 3143-3421.

Psicosis e hipotiroidismo o "Mixedema madness". Un caso demostrativo

Patricio Salman M^{1,3}, René Baudrand B.¹ y Raúl Springmüller²

Mixedema madness. Report of one case

Cognitive impairment among patients with hypothyroidism is a well known condition, but its pathophysiology is not fully understood. Thyroid hormones may influence several processes in the brain, including cerebral perfusion, cerebral metabolism and neurotransmitter activity and could partially explain the neuropsychiatric manifestations of hypothyroidism. Acute psychosis is rare as a manifestation of hypothyroidism, but is potentially reversible. We report a 37 years old female without a previous history of psychiatric illness, presenting with an acute psychosis that required hospital admission. Her serum TSH was 122.2 uUI/mL (normal 0.3-4.2 uUI/mL), her total T4 was 1.1 ug/dL (normal 4.6-12 ug/dL), her free T4 was 0.1 ng/dL (VN 0.9-1.7 ng/dL), her total T3 was 30.5 ng/dL (normal 84-201 ng/dL), and her antiTPO antibodies were 5464 UI/mL (normal < 12 UI/mL). Thyroid substitution was started with an important remission of psychotic symptoms. One month later, anti-psychotic medication was discontinued.

Key words: Hypothyroidism, psychotic disorders, synaptic transmission.

¹Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

³Residente de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia:

Dr. René Baudrand Biggs
Departamento de Endocrinología
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Lira 85, 5° piso. Santiago, Chile.
Fono: (56-2) 354-3095
Fax: (56-2) 638-5675
E-mail: rbaudrand@med.puc.cl

Recibido: 30 Noviembre 2010
Aceptado: 14 Enero 2011

Introducción

La prevalencia de hipotiroidismo primario varía entre 0,1 a 2%, la de depresión mayor en EE.UU. (2001-2002) es 16,2% en tanto que el síndrome de psicosis aguda puede afectar entre un 3 a 5% de la población general en algún momento de su vida; en consecuencia, según esas frecuencias es posible de enfrentarse con ellas en la práctica clínica e incluso que aparezcan relacionadas entre sí. A modo de ejemplo, la disfunción cognitiva es un rasgo clínico común en el hipotiroidismo, que ocurre en 66 a 90% de los pacientes^{1,4}. Por otro lado, una de las manifestaciones más llamativas del compromiso cognitivo en el hipotiroidismo es la psicosis aguda, también denominado "mixedema madness", descrito en 1949 por Asher, de alta prevalencia en los siglos XIX y XX, pero poco frecuente de ver en la actualidad^{5,6}.

Es ampliamente aceptado que las hormonas tiroideas juegan un papel crítico en el cerebro del adulto, influyendo a nivel cognitivo y del ánimo, aunque los mecanismos específicos permanecen en estudio⁷.

Comunicamos el caso clínico de una paciente sin historia previa de patología psiquiátrica, que inició un cuadro de psicosis aguda, que en su estudio se evidenció un hipotiroidismo primario importante desconocido para ella. En el con-

texto del caso clínico, se revisa la fisiología de las hormonas tiroideas a nivel de sistema nervioso central (SNC), sus distintos efectos neuropsiquiátricos y la entidad del "Mixedema madness" en la literatura.

Caso clínico

Paciente de sexo femenino, 37 años, con el antecedente de embarazo no deseado, dentro de una relación recientemente formada. Durante el parto presentó inercia uterina que requirió histerectomía obstétrica, hecho que agregó otro factor de estrés biográfico, dentro de un marco de excesiva expresividad emocional negativa por parte de su familia de origen. Las dos últimas semanas previas al ingreso la paciente es percibida como extraña y más aprensiva con su hija que lo que era habitual. Durante su evaluación psiquiátrica de ingreso se presenta extremadamente paranoide, dudando de la identidad del entrevistador, muy reticente a entregar información, evidenciándose alteraciones formales del pensamiento, con ideas persecutorias en relación a la seguridad de su hija y de cómo se estaba configurando un plan, con su familia involucrada, para robársela. Es hospitalizada con diagnóstico de ingreso de episodio psicótico agudo, sin te-

Casos Clínicos

ner antecedentes de patología psiquiátrica personal ni uso de drogas o fármacos. Destacó el antecedente de familiares con hipotiroidismo primario.

A su ingreso la paciente no presentaba compromiso de conciencia cuantitativo y en el examen físico, tenía signos vitales normales, ausencia de hipotermia y una glándula tiroidea levemente aumentada de tamaño, no dolorosa a la palpación y sin otros elementos relevantes. El síndrome psicótico agudo se estudió exhaustivamente con angiorresonancia cerebral, punción lumbar, anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipinas, ANCA, anti DNA, anticuerpos antimieloperoxidasa y complemento, todos los cuales fueron normales o negativos, según el caso. Dentro del estudio hormonal se evidenció TSH en 122,2 uUI/mL (VN 0,3-4,2 uUI/mL), T4 total 1,1 ug/dL (VN 4,6-12 ug/dL), T4 libre 0,1 ng/dL (VN 0,9-1,7 ng/dL) y T3 total 30,5 ng/dL (VN 84-201 ng/dL), anticuerpos antiTPO 5464 UI/mL (VN < 12 UI/mL) y ecografía tiroidea con signos de tiroiditis, bocio difuso y flujo vascular aumentado al “doppler”. El resto del estudio bioquímico sanguíneo fue normal.

Estableció el diagnóstico de “Mixedema madness” se agregó a la medicación antipsicótica (risperidona 2 mg/d), levotiroxina 150 mcg/d por vía oral, debido a que la deglución y el tránsito intestinal eran adecuados. A los pocos días de hospitalización, la paciente mostró mejoría significativa de su estado mental, claramente menos paranoide. El control de hormonas tiroideas a los 10 días de tratamiento mostró una TSH en 27,4 uUI/mL, y T4 total en 5,9 ug/dL, demostrando que la absorción de la l-tiroxina era adecuada, disminuyendo la dosis a 100 mcg/d. Fue dada de alta en buenas condiciones generales y en el control ambulatorio al mes ya no requería medicación antipsicótica, y su estado mental era normal, sin ideación suicida ni síntomas psicóticos y con exámenes de control que mostraban una TSH en 2,34 uUI/mL y T4 libre en 1,46 ng/dL. Actualmente, se mantiene sólo en control endocrinológico y su único tratamiento es levotiroxina 100 mcg/d.

Discusión

El caso clínico presentado ejemplifica un cuadro clínico poco frecuente de ver en la actualidad, donde un hipotiroidismo asociada a hipotiroxinemia grave se manifiesta con evidente compromiso psiquiátrico, caracterizado por una psicosis aguda en una paciente sin antecedentes al respecto. El “Mixedema madness” de esta paciente se sustenta por el hipotiroidismo grave, el adecuado y extenso descarte de alguna patología infecciosa, vascular o tumoral, y que la sustitución con levotiroxina revirtió en forma completa el cuadro psicótico, permitiendo la suspensión en semanas de los medicamentos antipsicóticos. Esta completa mejoría psiquiátrica, manteniendo el tratamiento con levotiroxina, persiste hasta su último control, 10 meses desde el cuadro inicial; esto apoya el planteamiento que el déficit de T4 gatilló la psicosis. Además sugiere que el hipotiroidismo correspondía más a

Tiroiditis de Hashimoto que a una Tiroiditis post parto en fase hipotiroidea cuando sucedió la complicación siquiátrica.

La importancia de las hormonas tiroideas en el desarrollo neural a nivel intrauterino es conocida, donde ejercen efectos anatómicos, bioquímicos y neurofisiológicos. No obstante, su rol a nivel del cerebro del adulto esta menos estudiado, pero se han evidenciado diversas alteraciones neurosiquiátricas relacionadas a disfunción tiroidea⁷. En la actualidad no existe una adecuada comprensión de como funcionan todos los aspectos de las hormonas tiroideas en el Sistema Nervioso Central (SNC), pero la tecnología ha aportado importante información con respecto a la influencia de estas hormonas, por ejemplo a nivel de flujo sanguíneo y metabolismo cerebral^{8,9}.

La concentración de hormonas tiroideas a nivel de SNC tiene mecanismos reguladores muy eficientes, donde las concentraciones intracelulares de T3 a nivel cerebral están determinadas por las concentraciones circulantes de T4 y T3, la actividad de los transportadores hacia el SNC y la actividad de las deiodinasas. A nivel cortical, más del 80% de la T3 deriva de la conversión intracelular, y no de un paso directo de T3 desde la circulación hacia el interior de la célula, lo que permite una regulación muy particular de las concentraciones de hormonas tiroideas en el SNC, que difiere a lo que ocurre en otros tejidos⁷.

Las deiodinasas que predominan en el cerebro son la deiodinasa tipo 2 (D2) y la deiodinasa tipo 3 (D3). La D2 se expresa principalmente en el cerebro, hipófisis y tejido adiposo pardo. A nivel cerebral cataliza el paso de T4 a T3 y T3r a T2. Su actividad se ve aumentada en el hipotiroidismo y en estados de deficiencia de yodo. A nivel central, la D2 se distribuye principalmente en el hipotálamo, en unas células gliales especializadas denominadas tanacitos que tapizan el tercer ventrículo y que captan la T4 de la eminencia media, hipotálamo y LCR. Además, la D2 se expresa en los astrocitos, cuya función es captar T4, generar T3 y entregar esta última hacia las neuronas para que ejerzan su función^{7,10,11}. La D3 está en el SNC distribuida en forma difusa, pero especialmente en el hipocampo y corteza cerebral. Cataliza el paso de T4 a T3r y T3 a T2, de esta modo inactivando a la hormona activa, y por tanto, ejerciendo un rol crítico en la concentración intracelular de T3^{2,12}. Estos mecanismos son importantes de considerar ya que ciertos medicamentos pueden influenciar a las deiodinasas. Así, la D2 se ve incrementada en su función con la fluoxetina, litio, desipramina y carbamazepina, y la D3 se ve disminuida en su función con el litio, fluoxetina y carbamazepina¹³. Todo este proceso se ve fuertemente afectado por el paso de hormonas tiroideas hacia el cerebro y de los distintos transportadores que existen en el SNC. Este transporte puede ser a través de la barrera hematoencefálica (desde capilares al intersticio o a través de los astrocitos) o a través de la barrera hemato-líquido cefalorraquídeo (a través del epitelio del plexo coroideo). De los diversos transportadores de membrana existentes se describen principalmente dos. El primero es el MCT8 que se distribuye por el plexo coroideo, corteza, hipocampo e hipófisis, y cuya

principal acción es la de transportar T3 (fundamental para el paso de T3 hacia el interior de la neurona). El segundo transportador es el OATP1C1 cuya principal labor es el transporte de T4 a través de la barrera hematoencefálica^{7,14,15}.

Dada la fisiología descrita previamente, se puede entender la importancia de la normalidad de la función tiroidea en cuanto a mantener una adecuada función cerebral en el adulto. Cuando ocurre una disfunción tiroidea como lo es el hipotiroidismo, se producen diversas alteraciones en distintas funciones cerebrales. Las alteraciones que se pueden presentar son desconcentración, disminución de la memoria a corto plazo, desinterés social, enlentecimiento psicomotor, apatía, disfunción en la percepción viso-espacial, depresión, confusión, desorientación, demencia y psicosis. Por otro lado, la disfunción cortical no suele ocurrir en el hipotiroidismo, por tanto no debe esperarse alteraciones como ataxia o apraxia.

Respecto a la patogénesis, ella no es bien comprendida, en particular porque la normalización de la función tiroidea no mejora siempre las alteraciones cognitivas. No obstante, se plantean potenciales mecanismos que explican esta relación entre hormona tiroidea y disfunción cognitiva a través de diversas alteraciones: a) de la perfusión cerebral; b) del metabolismo de la glucosa; c) de la plasticidad neuronal (en el hipocampo) y d) en los neurotransmisores cerebrales^{2,16}. Un estudio encontró que el hipotiroidismo se relacionaba con disminución de la perfusión cerebral, y otro evidenció con disminución del metabolismo cerebral^{8,9}. Un aspecto bien caracterizado es el efecto del hipotiroidismo en los neurotransmisores cerebrales, donde las hormonas tiroideas modulan receptores α y β postsinápticos. El hipotiroidismo disminuye la función del receptor β , alterando las transmisiones noradrenérgicas cerebrales. Además, existe disminución de la neurotransmisión serotoninérgica^{7,13}. Es probable que una conjunción de estos mecanismos descritos expliquen en parte las disfunciones cognitivas que ocurren en el hipotiroidismo.

En el caso de nuestra paciente, esta presentó una psicosis aguda siendo una manifestación infrecuente de un hipotiroidismo grave, denominada en la literatura como "Mixedema madness", que fue descrita y publicada por Asher en 1949⁵. Esta publicación describió 12 pacientes que presentaban clínica evidente de mixedema y que se asociaba a un cuadro psicótico, en particular de tipo paranoide, tal como nuestra paciente. No hay datos actuales de la prevalencia de "Mixedema madness" y sólo existen publicaciones aisladas. No obstante, este cuadro ocurría en el 26% de los pacientes hipotiroideos en los años 1920s y en un 50% a finales del 1800s, probablemente por la menor sensibilidad diagnóstica e inadecuada sustitución hormonal⁶. Las claves para el diagnóstico es un hipotiroidismo generalmente grave que se asocia a un cuadro psicótico agudo que remite con la sustitución con levotiroxina. Un hecho importante a destacar es que si el paciente no logra la remisión completa del cuadro psicótico sólo con la sustitución con hormona tiroidea, debe orientar a que el cuadro de base es una patología psiquiátrica que está siendo exacerbada por el hipotiroidismo.

Los mecanismos que expliquen la psicosis en el hipo-

tiroidismo no están dilucidados. Se proponen mecanismos similares a los descritos a toda disfunción cognitiva por hipotiroidismo. Además, se postula que rápidos cambios del nivel circulante de T4 pueden gatillar un cuadro psicótico; también se plantea una alteración en la sensibilidad de los receptores de catecolaminas en el SNC y un aumento de la dopamina cerebral. Cabe destacar que en el hipertiroidismo, el aumento de las hormonas tiroideas a nivel cerebral produce un aumento en la neurotransmisión serotoninérgica, de catecolaminas y de mecanismos post-receptor de la dopamina, pudiendo conducir a un cuadro de psicosis también. Finalmente, el hecho que haya individuos con hipotiroidismo grave que no cursan con una psicosis aguda sugiere que debe existir una susceptibilidad individual para desarrollar este tipo de desorden psiquiátrico^{7,13,17}.

En resumen, presentamos el caso clínico de una paciente con un hipotiroidismo acentuado que cursa con un cuadro psicótico agudo grave, que remitió en forma completa con sustitución de hormona tiroidea y que se mantiene asintomática del punto de vista psiquiátrico sin necesidad de medicación específica. El "Mixedema madness" aunque poco frecuente en la actualidad, es muy importante de tenerlo en cuenta, ya que se trata de un cuadro potencialmente reversible. Finalmente, si bien existen importantes avances en la comprensión de la fisiología de las hormonas tiroideas a nivel de SNC y su relación con los trastornos neurocognitivos, todavía se necesitan nuevos estudios para clarificar sus mecanismos patogénicos.

Referencias

1. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, et al. 1995. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 43: 55-68.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, et al. 2003. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 289 (23): 3095-3105.
3. Perala J, Suvisaari J, Saarni SI, Kuoppasalmi K, Isometsa E, et al. 2007. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 64 (1): 19-28.
4. Leigh H, Kramer SI. 1984. The psychiatric manifestations of endocrine disease. *Adv Intern Med* 29: 413-445.
5. Asher R. 1949. Mixedematous madness. *Br Med J* 2: 555-562.
6. Benvenista S, Lapa D, Trimarchi F. 2003. Don't forget the thyroid in the etiology of psychoses. *The American Journal of Medicine* 115: 159-160.
7. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow PC. 2008. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. *Journal of neuroendocrinology* 20: 1101-1114.
8. Schrami FV, Beason-Held LL. 2010. Technetium-99m ethyl cysteinate dimer (ECD) cerebral accumulation and symptom and sign severity during hypothyroidism. *Neuro Endocrinol Lett* 31 (1): 161-167.

Casos Clínicos

9. Constant EL, Volder AG, Ivanoiu A, Bol A, Labar D, et al. 2001. Cerebral blood flow and glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3864-3870.
10. Riskind PN, Kolodny JM, Larsen PR. 1987. The regional distribution of type II 5'-monodeiodinase in euthyroid and hypothyroid rats. *Brain Res* 420: 194-198.
11. Guadaño-Ferraz A, Escámez MJ, Rausell E, Bernal J. 1999. Expression of type 2 iodothyronine deiodinase in hypothyroid rat brain indicates an important role of thyroid hormone in the development of specific primary sensory systems. *J Neurosci* 19: 3430-3439.
12. Sher L. 2001. Possible role of brain thyroid hormones in the effects of bright light on mood and behavior. *Medical hypotheses* 57 (5): 602-605.
13. Quiroz D, Gloger S, Valdivieso S, Ivelic J, Fardella C. 2004. Trastornos del ánimo, psicofármacos y tiroides. *Rev Med Chile* 132: 1413-1424.
14. Friesema EC, Jansen J, Milici C, Visser TJ. 2005. Thyroid hormone transporters. *Vitamin Horm* 70: 137-167.
15. Roberts LM, Woodford K, Zhou M, Black D, Haggerty J, et al. 2008. Expression of the thyroid hormone transporters monocarboxylate transporter-8 (SLC16A2) and organic ion transporter-14 (SLCO1C1) at the blood-brain barrier. *Endocrinology* 149: 6251-6261.
16. Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, Carello P, Janowsky JS. 2007. Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in L-thyroxine treated hypothyroid subjects. *Thyroid* 17 (3): 249-258.
17. Tor PC, Lee HY, Fones CS. 2007. Late-onset mania with psychosis associated with hypothyroidism in an elderly Chinese lady. *Singapore Med J* 48 (4): 354-357.

Consideraciones para el diagnóstico de linfoma primario de tiroides. Experiencia en 6 casos

Pamela Trejo¹, José Valbuena², Pablo Zoroquiain², Francisco Cruz³ y Carlos Fardella¹

Primary thyroid lymphoma. Report of six cases

Background: Primary thyroid lymphoma is uncommon but must be suspected in certain clinical situations. **Aim:** To report a series of six patients with primary thyroid lymphoma. **Patients and Methods:** Six patients aged 50 to 84 years (five women), treated between 2004 and 2010. All patients had rapidly growing cervical mass; four had compressive signs and symptoms. In three cases the lymphoma was associated to Hashimoto's thyroiditis. Needle biopsy was performed in three patients. In one case was diagnostic for lymphoma and in the other two was suspicious. Five patients had a diffuse large B cell lymphoma, one of them associated to an extranodal marginal zone B cell lymphoma. One patient had a follicular lymphoma. **Conclusions:** Thyroid lymphoma must be suspected in female patients with rapidly growing cervical mass, older than fifty years, with a nodular goiter suspicious of malignancy (firm, non-tender, fixed and associated to compression signs). The diagnostic must be confirmed with a needle biopsy (fine needle or TrueCut®) and, if it's necessary open biopsy.

Key words: Primary thyroid lymphoma.

¹Departamento de Endocrinología.

²Departamento de Anatomía Patológica.

³Departamento de Radiología. Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia:

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

Recibido: 20 Diciembre 2010
Aceptado: 14 Enero 2011

Introducción

El linfoma es una neoplasia maligna originada en los linfocitos, nodales o extranodales, que se clasifica como linfoma de Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH); éste último, puede ser maduro o inmaduro (linfoblásticos). Los linfomas maduros se clasifican como linfomas T o B, pudiendo estos a su vez subclasificarse según el inmunofenotipo en diferentes entidades con diferentes pronósticos y localizaciones predominantes. Por otro lado, según las características morfológicas los LNH pueden clasificarse en bajo y alto grado.

El linfoma primario de tiroides (LPT) es el linfoma extranodal que compromete sólo la glándula tiroides y eventualmente los linfonodos regionales independientemente de tener o no localizaciones metastásicas posteriores. El más frecuente es el linfoma B difuso de células grandes y tiene el peor pronóstico. El LPT es una entidad importante dentro del diagnóstico diferencial del nódulo tiroideo o el bocio nodular porque su tratamiento y pronóstico es diferente al de las neoplasias epiteliales. La incidencia corresponde al 0,6 a 5% del total de las neoplasias malignas del tiroides¹ y la mayoría de los pacientes son diagnosticados en etapa I E según la clasificación de Ann Arbor². No existen diferencias

significativas en la sobrevida específica de enfermedad según se trate de hombres o mujeres².

El diagnóstico de LPT debe ser de exclusión por lo que se requiere de una revisión meticulosa de la historia clínica y una búsqueda exhaustiva de un linfoma sistémico mediante exámenes de laboratorio y de imágenes para descartar un linfoma extratiroideo que esté infiltrando la glándula de manera secundaria.

En cuanto al estudio imagenológico la ecografía tiroidea suele mostrar bocio multinodular, pseudoquistes, áreas hipocogénicas y aumento de la vascularización, pudiendo confundirse con el diagnóstico de tiroiditis crónica o nódulo benigno. El PET-Scan no ayuda en esta diferenciación dado que, tanto el Linfoma como la tiroiditis de Hashimoto, son capaces de presentar captación difusa; además, el Linfoma de la zona marginal extranodal o MALT (sigla inglesa: "tejido linfóide asociado a mucosa") puede originar falsos negativos³. El rol de la punción con aguja en el diagnóstico del LPT aún no está bien esclarecido, dado que su sensibilidad es inferior que para otros nódulos tiroideos y con frecuencia la cantidad de la muestra es insuficiente para el estudio.

En Chile, existen escasas comunicaciones de casos clínicos de LPT hasta la fecha^{4,5} producto de lo infrecuente de esta entidad. Este artículo comunica nuestra experiencia en

Casos Clínicos

el diagnóstico de LPT a raíz de 6 casos atendidos en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, discutiendo las características clínicas e histológicas que permiten sospechar y certificar su diagnóstico, e instaurar un tratamiento específico.

Casos Clínicos (Tabla 1)

Caso 1

Mujer de 84 años que consultó por aumento de volumen cervical, disfagia y disfonía de seis meses de evolución. Al examen físico se palpaba un nódulo tiroideo izquierdo de 20 mm de diámetro, firme y adherido a planos profundos. Los anticuerpos antitiroideos fueron positivos a títulos bajos: Ac anti tiroglobulina 182 (VN < 32), Ac anti TPO 76 (VN < 12), mientras TSH, T4 y T3 eran normales (TSH: 3,98 uUI/mL, T4: 0,98 ng/dL, T3 libre: 2,3 pg/mL). La ecografía tiroidea mostró un tiroides con parénquima heterogéneo y un nódulo sólido izquierdo de 23 mm, mal delimitado, hipocogénico, heterogéneo. La punción aspirativa con aguja fina (PAAF) informó tejido mayoritariamente necrótico, de naturaleza incierta, sugerente de malignidad, por lo que se realizó una tiroidectomía; el estudio histológico de la pieza operatoria informó Linfoma B difuso de células grandes, asociado a linfoma de bajo grado, tipo MALT.

Caso 2

Mujer de 50 años que consultó por aumento de volumen cervical de inicio reciente. Al examen físico destacó un nódulo tiroideo poco mayor de 60 mm con extensión intratorácica, de consistencia firme, adherido a la clavícula izquierda, y estridor durante la inspiración forzada. El laboratorio certificó el eutiroidismo. La TAC cervical señaló un tumor de 71 mm de diámetro en el lóbulo izquierdo, ejerciendo compresión sobre la tráquea y con prolongación hacia mediastino superior. En la PAAF se observaron elementos linfoides y linfocitos reactivos, pero la muestra fue insuficiente para

tipificar dicho hallazgo por lo que se decidió efectuar biopsia quirúrgica. Esta biopsia mostró hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos compatibles con linfoma B difuso de células grandes, de origen en centro germinal.

Caso 3

Mujer de 62 años, con aumento de volumen cervical bilateral, de un mes de evolución. Al examen físico se palpaban nódulos tiroideos bilaterales. No se realizó biopsia por punción dada la alta probabilidad de neoplasia maligna, y se efectuó tiroidectomía total. La histología de la pieza operatoria informó un linfoma folicular. El resto del tiroides presentaba hallazgos compatibles con tiroiditis de Hashimoto.

Caso 4

Hombre de 52 años que consultó por aumento de volumen cervical de inicio brusco, asociado a baja de peso de 9 kg en 1 mes; en los días previos a la consulta, se agregó disnea, disfonía y disfagia. La TAC cervical evidenció un tumor de 70 x 56 mm, ubicado en el lóbulo derecho, con elementos que señalaban compresión de la tráquea. La histología de la muestra obtenida por punción, usando TruCut®, informó linfoma B difuso de células grandes, de origen en centro germinal.

Caso 5

Mujer de 76 años que consultó por aumento de volumen cervical derecho de un mes de evolución, asociado a disfonía, tos y disfagia. Al examen tiroideo era evidente un nódulo tiroideo derecho de 50 mm de diámetro, de consistencia pétrea, adherido a planos profundos; el laboratorio certificó que se encontraba eutiroides (T4 total: 9,8 ug/dL; TSH: 4,0 uUI/mL). No se realizó biopsia por punción dada la sospecha de malignidad (carcinoma anaplásico de tiroides) y se efectuó tiroidectomía total; la histología fue compatible con linfoma B difuso de células grandes, variedad anaplásica, de alto grado histológico, originado en centro germinal.

Caso 6

Mujer de 66 años que consultó por dolor intenso de inicio súbito en la zona cervical izquierda. La ecografía tiroidea evidenció parénquima heterogéneo, pseudonodular y nódulos tiroideos bilaterales con nódulo dominante en lóbulo tiroideo derecho de 20 x 42 mm y en lóbulo tiroideo izquierdo nódulo dominante de 39 mm en su eje mayor, ambos de bordes mal definidos, hipocogénicos, con microcalcificaciones. El estudio histológico de la muestra obtenida por PAAF fue sugerente de linfoma, por lo se decidió efectuar biopsia quirúrgica excisional, cuyo estudio inmunohistoquímico fue compatible con linfoma B difuso de células grandes, y tiroiditis linfocitaria asociada.

Las determinaciones hormonales se realizaron usando para TSH inmunoensayo electroquimioluminiscente (Modular Analytics Roche), para T3 libre inmunoensayo electroquimioluminiscente (Modular Analytics Roche) y para T4 total inmunoensayo electroquimioluminiscente (Roche/Hitachi).

Tabla 1. Características clínicas de 6 pacientes con linfoma primario del tiroides

Caso	Sexo	Edad (años)	Síntomas compresivos	Perfil progresión	TH asociada
1	F	84	Sí	Rápido	Sí
2	F	50	Sí	Rápido	No
3	F	62	No	Rápido	Sí
4	M	52	Sí	Rápido	No
5	F	76	Sí	Rápido	No
6	F	66	No	Rápido	Sí

F= Femenino; M=Masculino; TH= Tiroiditis de Hashimoto.

Los anticuerpos anti tiroperoxidasa se midieron con un inmunoensayo de micropartículas (AxSYM-Abbot).

Discusión

Nuestra serie muestra que los pacientes con LPT se presentan a edades tardías de la vida, se asocian a un aumento de volumen cervical de rápida evolución, son predominantemente de sexo femenino y frecuentemente está asociado a tiroiditis crónica autoinmune; estas características conjugadas deben hacer plantear la sospecha de esta patología. Por otra parte, destacamos la utilidad de la punción con aguja (fina o TruCut®) para la aproximación diagnóstica inicial.

En relación a la de edad de presentación de nuestros pacientes, todos fueron ≥ 50 años, siendo el promedio de 65 (50 a 84 años). Esta característica es compartida por otros grupos, que encuentran un acmé de presentación en la década de los 60².

Con respecto al sexo, 5 de 6 de nuestros pacientes fueron de sexo femenino, lo que concuerda con los datos de la literatura que señalan mayor incidencia en mujeres². Otro elemento característico de nuestros pacientes fue la rápida evolución de aumento de volumen cervical, el cual fue el motivo de consulta en 5 de los 6, y 4 presentaron síntomas compresivos (disnea, disfonía, disfagia).

La asociación con Tiroiditis de Hashimoto se demostró en 3 de 6 casos, uno de los cuales correspondió a un linfoma tipo MALT (asociado a linfoma difuso de células grandes B); el diagnóstico se realizó en uno de ellos por anticuerpos anti TPO elevados y en los otros dos por los hallazgos histológicos; esta asociación ya descrita previamente en otras publicaciones, estando presente en el 50% de los casos de LPT. Se ha postulado que la estimulación antigénica crónica y la proliferación de tejido linfóide, hechos propios de la tiroiditis de Hashimoto, harían que las células linfocitarias fueran más susceptibles de sufrir la transformación neoplásica^{6,7}.

En cuanto a los estudios imagenológicos, 2 pacientes se estudiaron inicialmente con ecotomografía tiroidea, la que mostró bocio multinodular en contexto de parénquima heterogéneo en ambos casos (Figura 1); en otros 2 pacientes se decidió TAC cervical la cual además de permitir dimensionar el tumor tiroideo, en uno de los pacientes informó extensión intratorácica; también, en ambos casos evidenció desplazamiento y compresión de la tráquea. Otros autores han señalado que la ecotomografía puede tener falsos negativos dado que las imágenes pueden confundirse con tiroiditis crónica o nódulos benignos⁸. La TAC es útil en la etapificación del LPT, entrega información sobre la relación del tumor tiroideo con estructuras vecinas, evidencia compresión y permite conocer si es que hay extensión intratorácica. Sin embargo, los métodos de imágenes deben recibir el apoyo de la histología para el diagnóstico definitivo³.

Consideramos que la punción con aguja (fina o TruCut®) es buena como enfrentamiento diagnóstico inicial de estos pacientes; en 3 casos se realizó PAAF, uno fue informado

como sospechoso de malignidad y los otros 2 como sugerente de proceso linfoproliferativo; en otro caso se tomó una biopsia con TruCut® la que fue suficiente para su estudio morfológico, inmuno-fenotipificación y realización de citometría de flujo lo que permitió el diagnóstico definitivo de linfoma. Otros autores han recomendado efectuar PAAF como evaluación inicial ante la sospecha de LPT, pero la sensibilidad comunicada es inferior (65%) que la propia efectuada en otros nódulos tiroideos⁹, por lo que se recomienda complementarla con inmuno-histoquímica y citometría de flujo¹⁰, o aumentar el tamaño muestral con biopsia con aguja TruCut® o exéresis abierta. Dada la importancia de la correlación clínico patológica, es necesario indicar la sospecha diagnóstica al enviar la muestra a estudio.

El tipo de linfoma más frecuente (5 casos) fue el linfoma B difuso de células grandes, uno de los cuales se asoció a linfoma MALT; sólo en un caso se encontró un linfoma folicular. De los datos publicados, el 60% de los casos corresponden a linfoma B difuso de células grandes y, en un tercio de este universo, se observa un componente de linfoma de zona marginal extranodal (MALT)^{11,12}. Los linfomas B difusos de células grandes corresponden a un grupo de neoplasias linfoides no Hodgkin de alto grado histológico que afectan preferentemente a sujetos de edad avanzada y se presentan con compromiso nodal, extranodal o como enfermedad diseminada. Histológicamente, se caracterizan por una proliferación atípica compuesta por cantidades variables de células linfoides que expresan antígenos de linaje B (e.g. CD19, CD20, CD22, CD79a, PAX5), y cuyo tamaño excede el de dos linfocitos B maduros o cuyos núcleos son iguales o mayores que el de un macrófago¹³ (Figura 2). El linfoma de la zona marginal extranodal, conocido previamente como linfoma MALT es de bajo grado histológico; estos linfomas

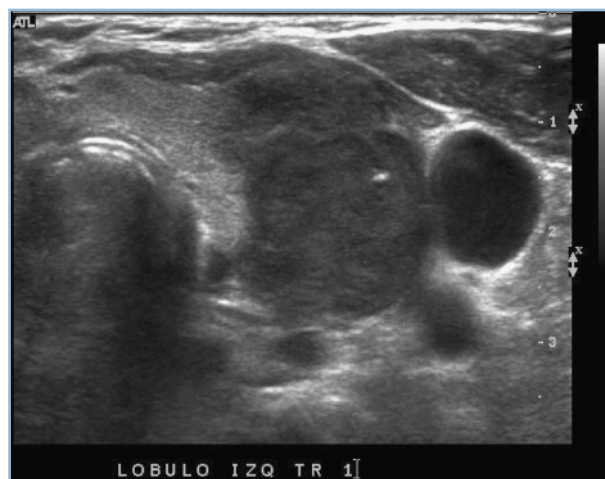


Figura 1. Ecotomografía tiroidea (caso 1): en el contexto de parénquima tiroideo heterogéneo, se observa una masa sólida, hipocogénica, de bordes lobulados, mal definidos, sin microcalcificaciones que compromete la mayor parte del lóbulo izquierdo.

Casos Clínicos

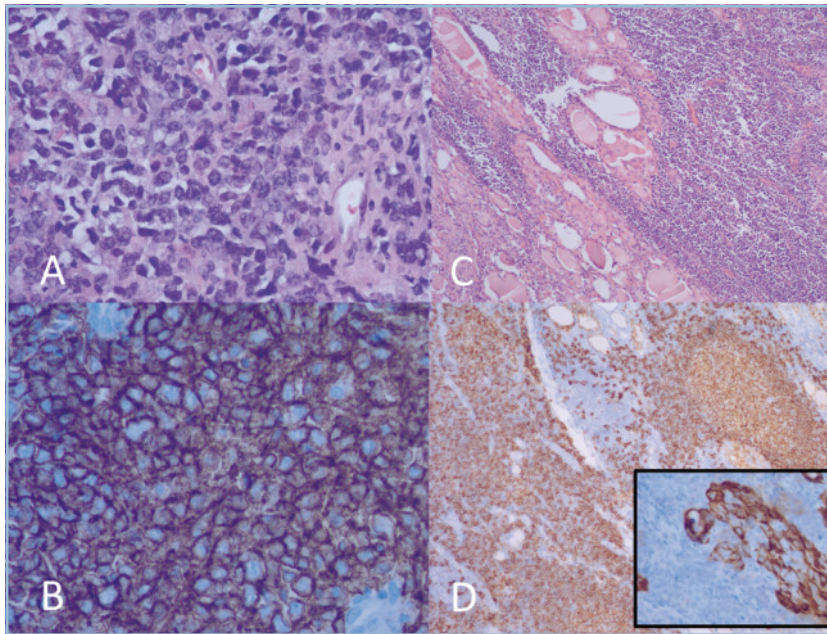


Figura 2. Características histopatológicas del linfoma B difuso de células grandes y del linfoma de la zona marginal extranodal (MALT). A) Linfoma B difuso de células grandes (200X, H&E). B) Tinción inmunohistoquímica contra CD20. C) Linfoma de la zona marginal extranodal (MALT) (40x, H&E). D) tinción inmunohistoquímica contra CD20 y pancitoqueratinas (AE1/AE3) (recuadro).

pueden presentar transformación histológica hacia un linfoma de alto grado histológico, de modo que en estadios finales llegan a ser casi indistinguibles de un linfoma B difuso de células grandes¹³ (Figura 2).

En resumen, el diagnóstico de linfoma primario de tiroides es muy poco frecuente, pero debe ser sospechado en mujeres de más de 50 años, que presentan un tumor cervical de crecimiento rápido, de consistencia dura, fijo y con síntomas y signos compresivos asociado a tiroiditis crónica. La PAAF es una buena aproximación inicial, pero es de menor rendimiento que en otras patologías nodulares del tiroides. La biopsia por TruCut® o abierta son buenas alternativas si no se logra una muestra útil con la punción con aguja fina.

Referencias

- Freeman C, Berg JW, Cutler SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. *Cancer* 1972; 29: 252-60.
- Graff-Baker A, Roman S, Thomas D, Udelsman R, Sosa J. Prognosis of primary thyroid lymphoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1,408 cases. *J Surg* 2009; 146: 1105-1114.
- Graff-Baker A, Sosa J, Roman S. Primary thyroid lymphoma: a review of recent developments in diagnosis and histology-driven treatment. *Current Opinion in Oncology* 2010; 22: 17-22.
- Gac P, Cabané P, Amat J et al. Linfoma primario de tiroides: reporte de cuatro casos. *Rev Med Chile* 2009; 137: 928-935.
- Pérez J, Ramírez R, Carpio D et al. Linfoma tiroideo. Comunicación de un caso. *Rev Med Chile* 2000; 128: 783-786.
- Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985; 312: 601-604.
- Moshynska OV, Saxena A. Clonal relationship between Hashimoto thyroiditis and thyroid lymphoma. *J Clin Pathol* 2008; 61: 438-444.
- Kwak JY, Kim EK, Ko KH, et al. Primary thyroid lymphoma: role of ultrasound-guided needle biopsy. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 1761-1765.
- Morgen E, Geddie W, Boerner S, Bailey D, da Cunha Santos G. The role of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid lymphoma: a retrospective study of nine cases and review of published series. *J Clin Pathol* 2010; 63: 129-133.
- Aozasa K, Ueda T, Katagiri S, et al. Immunologic and immunohistologic analysis of 27 cases with thyroid lymphomas. *Cancer* 1987; 60: 969-973.
- Derringer GA, Thompson LD, Frommelt RA, et al. Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 623-639.
- Pedersen RK, Pedersen NT. Primary non Hodgkin's lymphoma of the thyroid gland: a population based study. *Histopathology* 1996; 28: 25-32.
- World Health Organization of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC press: Lyon 2008.

Osteopoiquilia: Comunicación de un caso clínico

René Hameau D.¹, Valeria Chávez M.², Francisco Núñez H.²,
Carolina Muñoz Q.¹ e Iván Quevedo L.^{3,4}

Osteopoiquilosis. Report of one case

Osteopoiquilosis is an infrequent sclerotic bone dysplasia with discrete spherical areas of increased bone density. It has an autosomal, dominant inheritance with variable penetrance. It is diagnosed by the observation of characteristic images on x-ray films. Despite its lack of pathological importance, it must be distinguished from osteoblastic bone metastases, tuberose sclerosis, mastocytosis or sarcoidosis. We report a 23 years old male who presented a right ankle sprain. X-ray films showed important lesions in the trabecular bone of the tarsus, metatarsus and phalanges, as numerous small foci of osteosclerosis. The study was complemented with a pelvis, femur and a hand radiological study with similar findings. These findings led to the diagnosis of osteopoiquilosis. Among his family members, x-ray films showed that the mother also carried the disease.

Keys words: Osteosclerosis, osteopoiquilosis, bone.

¹Médico Cirujano, Universidad de Concepción.

²Alumno, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

³Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

⁴Hospital Naval de Talcahuano.

Correspondencia:

Dr. Iván Quevedo L.

Pucará Poniente 2310

San Pedro de la Paz, Concepción.

Teléfono (56-41) 2282690

Fax: (56-41) 2232003.

E-mail: equevedo@udec.cl

Recibido: 18 Noviembre 2010

Aceptado: 26 Enero 2011

Introducción

La osteopoiquilia es una displasia osteosclerótica asintomática caracterizada por focos heterogéneos de esclerosis en distintos huesos del esqueleto. Los casos descritos han correspondido a hallazgos incidentales en radiografías realizadas por estudio de otras patologías. Se estima una incidencia aproximada de 1 en 20.000 radiografías¹.

El primer caso fue descrito por Stieda en 1905 y luego sólo se comunicaron casos aislados hasta 1962. Ese año aparece el trabajo de Green et al, quien realizó estudios en familiares de pacientes con diagnóstico de osteopoiquilia, demostrando que esta displasia tiene un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia variable²⁻⁶.

A continuación se presenta el caso de un varón de 23 años que en un estudio radiológico realizado por una situación traumática se pesquisaron lesiones óseas caracterizadas por múltiples focos osteoscleróticos. El estudio del paciente y su familia concluyó que este era portador de osteopoiquilia.

Caso clínico

Hombre de 23 años, sin antecedentes mórbidos de importancia, que consultó en urgencia por un esguince en el tobillo derecho. Se solicitó radiografías de pie y tobillo derecho en proyecciones antero-posterior (AP) y oblicua (ObI); ellas

mostraron numerosos focos ovalados, densos, relativamente bien delimitados, ubicados en el hueso trabecular del tarso y metatarso. No se observó alteración cortical ni reacción periostica y los espacios articulares estaban conservados (Figura 1). Se complementó el estudio con radiografías de pelvis (AP), manos y ambos fémures. Las alteraciones radiológicas óseas fueron similares a las descritas en el pie (Figura 2).

Llamaba la atención el buen estado general del paciente y el hecho de no presentar ningún síntoma o signo clínico que orientase a una patología ósea metabólica. El examen físico general y segmentario fue normal. El estudio bioquímico (hemograma, electroforesis de proteínas, VHS, PCR, función renal, función hepática, PTH intacta y 25 OH Vitamina D, calcemia y fosfemia) fue normal, lo que permitió descartar, entre otras, la enfermedad ósea isquémica, metástasis osteoblástica, hiperparatiroidismo; se concluyó que las alteraciones en la estructura ósea correspondían a osteopoiquilia, por lo que se extendió el estudio radiológico a su familia (padre, madre y un hermano). Este estudio mostró que la madre también era portadora de osteopoiquilia.

Discusión

La osteopoiquilia es un tipo de displasia osteosclerótica asintomática habitualmente pesquisada como hallazgo accidental en estudios radiológicos solicitados por otras cau-

Casos Clínicos



Figura 1. Pie derecho (AP- Obl.) Imágenes índices. Se distingue una importante alteración de la estructura del hueso trabecular del tarso, metatarso y falanges, caracterizada por áreas radiolúcidas alternadas con áreas nodulares de mayor densidad radiológica. (Flechas blancas) No se observa alteración de la cortical o reacción perióstica. Los espacios articulares se mantienen conservados.

sas. Su etiología es incierta, afectando predominantemente al sexo masculino^{3,4}. Al estudiar las características genéticas de esta enfermedad se ha encontrado un patrón de herencia autosómica dominante y se ha descrito una mutación en el gen LEMD3 en varios casos familiares de osteopoiquilia, melorreostosis y síndrome de Buschke-Ollendorff⁷; por ello algunos investigadores recomiendan el estudio genético en los familiares de las personas con este hallazgo. Por otra parte, existe asociación de esta entidad con otros desórdenes esqueléticos, malformaciones (coartación de la aorta, uréter doble), anomalías endocrinas, faciales y dentales⁸.

La osteopoiquilia se puede asociar a lesiones cutáneas caracterizadas como dermatofibrosis lenticular diseminada, constituyendo el síndrome de Buschke-Ollendorff¹³⁻¹⁶. Histológicamente se pueden apreciar focos ovales de hueso compacto, localizados a nivel de la esponjosa, que son indistinguibles de las exostosis solitarias o islotes óseos⁹.

El diagnóstico es radiológico, encontrándose múltiples focos bien definidos de osteosclerosis ovales o circulares, de 2 a 10 mm, con una distribución simétrica, ubicados mayoritariamente en la porción central de huesos trabeculares, metáfisis y epífisis de huesos largos, carpo y tarso. También se han encontrado estos focos en huesos membranosos tales como pelvis y escápula⁶⁻⁸. Las lesiones siguen un curso variable con la edad, pudiendo desaparecer completamente o au-



Figura 2. A) Pelvis (AP) Se observan huesos de morfología conservada, con imágenes hiperdensas (Flechas blancas), difusas, sin signos de lesión destructiva ósea, con espacios articulares conservados y cortical indemne. B) Manos (AP) Se evidencian alteraciones semejantes a las descritas en los huesos pélvicos. Hacia la zona proximal del cúbito y radio, la estructura aparece de aspecto normal.

mentar en tamaño y/o número. Los parámetros bioquímicos son normales y la cintigrafía ósea no muestra hipercaptación por parte de los focos osteoescleróticos, lo que resulta muy útil a la hora de hacer un diagnóstico diferencial con otras lesiones¹⁷.

El curso natural de esta condición es benigno^{1,2,8}, pero constituye un desafío a nivel del diagnóstico diferencial, que incluye a patologías como osteopatía estriada, esclerosis tuberosa, metástasis osteoblásticas, osteomas, sarcoidosis, mastocitosis, condrodistrofias punteadas, melorreostosis, secuelas de procesos inflamatorios, distrofia ósea esclerosante mixta, infartos óseos, displasia epifisiaria y otros procesos esclerosantes¹⁸⁻²¹.

En Chile, Guerra et al, publicaron en 1995 el caso de una

mujer de 35 años que consultó por artralgia en la muñeca derecha y que como hallazgo radiológico incidental aparecieron múltiples focos densos bilaterales en los huesos del carpo, de forma ovalada, bien delimitados y situados en forma periarticular. Al igual que en este caso, la paciente tampoco presentaba alteraciones generales ni locales al examen físico¹⁹.

En resumen, resulta importante considerar el diagnóstico de osteopoiquilia ante el hallazgo de lesiones óseas en el contexto de un paciente sin otras manifestaciones clínicas significativas. Esto permitirá evitar exámenes innecesarios o errar en el diagnóstico.

Referencias

1. Argumosa Gutiérrez AM, Sarrale Serrano R. 2005. Osteoesclerosis múltiples y simétricas: osteopoiquilia. *Bol Pediatr* 45: 29-32.
2. Vergara A, Rodríguez R, Barriga P. 1965. Melorreostosis, osteopoiquilia y anemia drepanocítica. *Bol Soc Chil Radiológica* 1: 7-12.
3. Shorr WF, Wis M, Optiz JM, Reyes CN. 1972. The connective tissue nevus-osteopoiikilosis syndrome. *Arch Dermatol* 106: 208-214.
4. Kobus RJ, Lubbers LM, Coleman CR. 1989. Connective tissue nevus and osteopoiikilosis in the hand: the Buschke-Ollendorff syndrome. *J Hand Surg (Am)* 14: 535-538.
5. Benli IT, Akalin S, Boysan E, Mumcu EF, Kis M, Turkoglu D. 1992. Epidemiological, clinical and radiological aspects of osteopoiikilosis. *J Bone Joint Surg (Br)* 74: 504-506.
6. Gunal I, Seber S, Basaran N, Artan S, Gunal K, Gokturk E. 1993. Dacryocystitis associated with osteopoiikilosis. *Clin Genet* 44: 211-213.
7. Calvo Romero JM, Lornete Moreno R, Ramos Salado JL, Romero Requena J. 2000. Osteopoiikilosis: a propósito de tres casos y revisión de la literatura. *An Med Intern* 17: 29-31.
8. Engardt P, Fierro M, Masciantonio L. 2005. Osteopoiikilosis: Un hallazgo sin contraindicaciones. *Rev Cient Colegio Kinesiólogos* 15: 7-9.
9. Gargantilla Madera P. 2009. Osteopoiikilosis: un hallazgo radiológico casual. *Reumatol Clin*. Vol 6: 182-183.
10. Favus M. 2003. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Ed. The American Society for Bone and Mineral Research Washington, DC. 457-458.
11. Green A, Ellswood WH, Collin JR. 1962. Melorreostosis and osteopoiikilosis with a review of the literature. *Am J Roentgenol* 87: 1096-1111.
12. Szabo AD. 1971. Osteopoiikilosis in a twin. *Clin Orthop* 79: 156-163.
13. Gunal I, Kiter E. 2003. Disorders associated with Osteopoiikilosis. *Acta Orthop Scand* 74 (4): 497-499.
14. Resnick D, Niwayama G. 1995. Enostoses, hyperostosis and periostitis. In: Resnick D, editor. *Bone and joint imaging*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co, Chap 83: 1233-1237.
15. Taybi H, Lachman RS. 1996. *Radiology of syndromes, metabolic disorders and skeletal dysplasias*. 4th ed. St Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc; 891-892.
16. Al Attia HM, Sheriff AM. 1998. Buschke-Ollendorff syndrome in a grande multipara: a case report and short review of the literature. *Clin Reumatol* 17 (2): 172-175.
17. Alvarez C, Pérez T, Díez E, Sánchez A. 2006. Lesiones cutáneas en varón de 7 años. *Reumatol Clin* 2 (4): 210-211.
18. Mc Lennan M. 1999. Radiology Rounds. Le Médecin de famille canadienne. *Canadian Family Physician*, Octubre Vol 45: 2315, 2318-2320.
19. Guerra M, Gutiérrez L, Vergara V, East F. 1995. Osteopoiquilia. Caso clínico. *Rev Med Chile* 123: 880-883.
20. Murray O, Jacobson HG. 1982. Trastornos congénitos generalizados. En: Murray O, Jacobson HG. *Barcelona, España: Salvat*. 84-85.
21. Roberts MN, Laugtry JA, Branfoot AC, Gleeson J, Staughton RC. 1993. Case report: Osteopoiikilosis and the Buschke-Ollendorff Syndrome. *Radiology* 66: 468-470.

Artículo de Revisión

Hipertrigliceridemias de origen genético

Catalina Dussaillant L.¹, Valentina Serrano L.¹,
Alberto Maiz G.¹ y José Luis Santos M.^{1a}

Hypertriglyceridemias of genetic origin

¹Departamento de Nutrición,
Diabetes y Metabolismo. Facultad
de Medicina. Pontificia Universidad
Católica de Chile.
^aBQ, PhD, MSc.

Correspondencia:
José Luis Santos
Departamento de Nutrición,
Diabetes y Metabolismo
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad
Católica de Chile.
Alameda 340. Santiago, Chile
Teléfonos: (56 2) 3543862
Fax: (56 2) 633 82 98
E-mail: jsantos@med. puc.cl

Recibido: 25 Octubre 2010
Aceptado: 10 Enero 2011

Hypertriglyceridemia (HTG) is defined as plasma triglycerides (TG) > 150 mg/dL, and it is a frequent disease in the general population. When plasma TG reach concentrations > 500 mg/dL (severe HTG), there is usually a genetic defect involved. This defect can involve a single gene or be of polygenic inheritance. In polygenic HTG, the phenotypic expression of the disease is usually associated to the presence of certain diseases such as diabetes, obesity or insulin resistance. The most common known genes associated with monogenic hypertriglyceridemia are LPL and APOC2, but in recent years a few cases caused by mutant APOA5, GPIHBP1 and LMF1, have been identified. Furthermore, genome wide association studies (GWA) have brought up new genes that are related to discrete changes in triglyceride plasma levels of the general population. Among them, it is worth mentioning GCKR, TRIB1, MLXIPL, GALNT2, APOB, APOC2, APOA5, APOE, LPL, ANGPTL3 and NCAN. It is remarkable that most severe hypertriglyceridemias are of polygenic origin, and they could involve a major susceptibility gene. Only in a few cases of severe or very severe HTG (TG > 2.000 mg/dL) the genetic cause is known.

Key words: Hypertriglyceridemia, lipoprotein, genetic, genome wide association studies.

Introducción

El ATP III (Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education Program) define la hipertrigliceridemia (HTG) como una elevación de los triglicéridos (TG) plasmáticos en ayunas por sobre los 150 mg/dL, siendo considerada como grave cuando excede de 500 mg/dL¹.

Esta patología es muy frecuente, describiéndose en población general de Chile una prevalencia de 30%, la cual es mayor en hombres que en mujeres (<http://epi.minsal.cl>).

Los pacientes con HTG grave presentan un mayor riesgo de desarrollar pancreatitis aguda². Por otra parte, se ha visto que los niveles elevados de triglicéridos aumentan el riesgo cardiovascular, tanto por su frecuente asociación con otras patologías y factores de riesgo (obesidad, diabetes mellitus, síndrome metabólico, estado protrombótico y proinflamatorio) como directamente, aunque este último punto está aún en discusión³.

En las HTG graves se sospecha de la existencia de un defecto genético subyacente, que puede comprometer a un solo gen (herencia monogénica) o a varios (herencia poligé-

nica). En genética humana, es importante además considerar la presencia de un gen mayor de susceptibilidad, que se define como aquella variación en un gen particular que entrega a sus portadores una alta penetrancia respecto de desarrollar la enfermedad o que, en rasgos cuantitativos, tiene un impacto superior a una desviación estándar⁴. Finalmente, existe un alto número de variantes genéticas comunes (SNPs o Single Nucleotide Polymorphisms) que podrían tener un efecto aditivo de baja magnitud sobre las dislipidemias⁵.

La nomenclatura clásica de Fredrickson es la que se utiliza habitualmente para la clasificación de las dislipidemias primarias (Tabla 1). Sin embargo, esta clasificación es, en ocasiones, excesivamente rígida a la luz de los conocimientos actuales en genética humana⁵. Las HTG monogénicas suelen manifestarse fenotípicamente como una hiperlipoproteíemia (HLP) tipo I o tipo V. Por otro lado, la HTG poligénica consiste generalmente en un estado de mayor susceptibilidad a desarrollar esta enfermedad, la cual se expresaría fenotípicamente al asociarse a ciertas patologías o factores ambientales como diabetes, obesidad o resistencia a la insulina⁶. Las HTG poligénicas suelen manifestarse como HLP tipo IV o V según la clasificación de Fredrickson⁵.

Artículo de Revisión

Tabla 1. Dislipidemias primarias según Fredrickson

Tipo	Lp elevada	TG	FR	Genes involucrados
I	QM	+++	< 1%	LPL, APOC2, APOA5, GPIHBP1, LMF1
IIa	LDL	Normal	10%	LDLR, APOB, PCSK9
IIb	LDL, VLDL	+	40%	APOB, LPL, APOA5
III	IDL	+	< 1%	APOE, APOA5
IV	VLDL	++	45%	APOA5
V	QM, VLDL	+++	5%	LPL, APOA5, APOC2, GCKR, APOE, TRIB1, CHREBP, GALNT2, ANGPTL3

Lp: Lipoproteína; TG: triglicéridos; FR: frecuencia relativa; ANGPTL3: angiopoietin-like 3; APOA5: apolipoprotein AV; APOB: apolipoprotein B; APOC2: apolipoprotein CII; APOE: apolipoprotein E; CHREBP: carbohydrate response element binding protein; GALNT2: UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine: polypeptide, N-acetylgalactosaminyltransferase 2; GCKR: glucokinase regulator; LPL: lipoprotein lipase; PCSK9: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; TRIB1: tribbles homologue 1 (Drosophila).

Metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos

Los triglicéridos plasmáticos tienen un origen exógeno (dieta) y endógeno (síntesis por el organismo). Los quilomícrones (QM), son las lipoproteínas encargadas de transportar los TG dietarios, mientras que las VLDL (Very Low Density Lipoprotein) se encargan de transportar los de origen endógeno (Figura 1).

Los triglicéridos de la dieta, son, en el enterocito, ensamblados junto con ésteres de colesterol, fosfolípidos y apolipoproteína (apo) B48 formando las partículas de QM nacientes, que luego maduran por incorporación de lípidos y otras apolipoproteínas. Los QM circulantes contienen Apo AV, Apo CII y CIII, y llegan a la circulación a través del conducto torácico. Una vez que estas partículas llegan al tejido adiposo y al músculo, los TG son hidrolizados por la lipasa lipoproteica (LPL), enzima que permite la entrega de ácidos grasos y glicerol a los tejidos para ser utilizados como energía o guardados como depósito. Los QM empobrecidos de TG (o remanentes de QM) se dirigen al hígado donde otra enzima, la lipasa hepática (LH), terminará de hidrolizar los TG y fosfolípidos para luego ser internalizados al hepatocito mediante el receptor LRP⁷. Los QM sólo se encuentran presentes en el plasma en el período postprandial, por lo que su presencia duran-

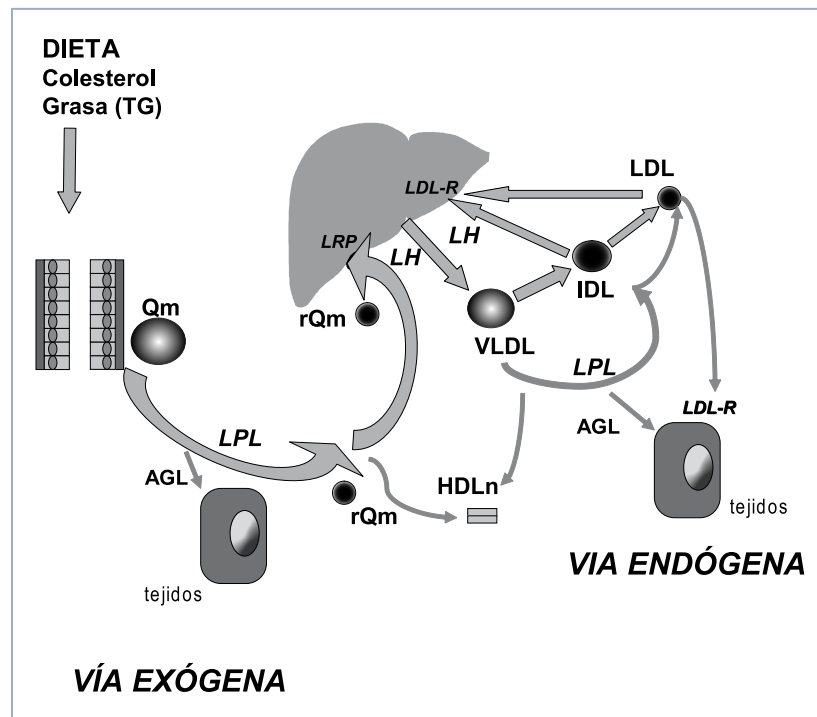


Figura 1. Metabolismo de las lipoproteínas.

Vía exógena: Los triglicéridos (TG) de la dieta son ensamblados junto con colesterol y Apo B48 formando las partículas de quilomícrones (QM). Los TG de estas partículas son hidrolizados en los tejidos periféricos por la lipasa lipoproteica (LPL), la cual permite la entrega de ácidos grasos libres (AGL) a estos tejidos. Los remanentes de QM (rQM) se dirigen al hígado donde la lipasa hepática (LH) hidrolizará los TG y fosfolípidos restantes, y luego serán internalizados por el hepatocito a través del receptor LRP.

Vía endógena: Los TG sintetizados en el hígado son transportados en las partículas de VLDL. En los tejidos periféricos los TG son hidrolizados por la LPL, formándose los remanentes de VLDL o IDL. Una parte de las IDL serán metabolizadas por la LH y rápidamente eliminadas del plasma debido a su alta afinidad por el receptor de LDL (LDL-R) hepático. Una proporción menor de IDL se transformará en LDL, las cuales entregarán colesterol a los tejidos por medio del receptor de LDL (LDL-R).

Artículo de Revisión

te el ayuno es indicador de una alteración en algún punto de su metabolismo. A esta acumulación de QM en plasma se le conoce como quilomiconemia².

Las partículas de VLDL, sintetizadas exclusivamente en el hígado, son los principales transportadores de TG endógenos. En los tejidos periféricos, los TG de las VLDL son hidrolizados por la LPL, formándose los IDL, o remanentes de VLDL, las cuales tienen una gran afinidad por el receptor hepático de LDL. De esta manera, las IDL son rápidamente eliminadas del plasma y una proporción menor de ellas dará origen a las partículas de LDL (Low Density Lipoprotein)⁷. Las partículas de VLDL y los QM compiten por la LPL, por lo que, al aumentar cualquiera de ellas, el aclaramiento plasmático de ambas se afecta y lentifica. Cuando los TG alcanzan una concentración de aproximadamente 440 mg/dL, la actividad de la LPL se satura y el metabolismo tanto de las VLDL como de los QM se retarda, comenzando a aparecer QM en el plasma durante el ayuno^{2,7}.

La lipasa lipoproteica y su regulación

La LPL es la principal enzima involucrada en el proceso de hidrólisis de los TG de los QM y de las VLDL en el tejido periférico². Algunos pacientes con quilomiconemia presentan pérdida de la función de esta enzima^{2,8}. La LPL es sintetizada en células del parénquima de tejidos periféricos (adiposo, cardíaco y músculo-esquelético), es translocada a sitios de unión funcionales en la superficie endotelial⁹ y es regulada por diversos mecanismos. Tanto su síntesis como su translocación a la superficie endotelial son estimuladas por la insulina y su liberación del endotelio, para poder actuar pos-

teriormente, es estimulada por heparina. La actividad de esta enzima es modulada por la Apo CII que la activa, mientras que la Apo CIII la inhibe⁷, existiendo casos de quilomiconemia grave en pacientes portadores de mutaciones en el gen de la Apo CII⁸. En los últimos años, se ha descubierto que la Apo AV tiene también un rol importante en la función de la LPL, describiéndose mutaciones de este gen en pacientes con hipertrigliceridemia grave¹⁰. La Apo AV regularía positivamente la actividad de LPL estabilizando su unión con los proteoglicanos de heparán sulfato, lugar de anclaje de esta enzima al endotelio, hecho que es necesario para su correcta interacción con las lipoproteínas ricas en TG^{10,11}. Finalmente, las ANGPTL 3 y 4 (Tabla 2) son proteínas que han demostrado inhibir la actividad de la LPL, aumentando los TG plasmáticos. Aún no hay descritas mutaciones que aumenten la actividad de ANGPTL 4 y que se manifiesten como HTG grave^{9,12}.

Recientemente han sido identificadas dos nuevas proteínas que regulan post traduccionalmente la actividad de la LPL. Estas son la LMF1 y la GPIHBP1⁹ (Tabla 2). La LMF1 es una proteína transmembranica ubicada en el retículo endoplasmático que juega un rol esencial en la maduración de la LPL y la lipasa hepática (LH) haciéndolas metabólicamente activas⁹. Mutaciones en este gen, tanto en humanos como en ratones, produce deficiencia combinada de ambas enzimas que se manifiesta como hipertrigliceridemia grave^{13,14}. Por su parte, la GPIHBP1 es una proteína expresada, en humanos, en el corazón, tejido adiposo y músculo-esquelético, los mismos que expresan LPL. Se ha observado que esta proteína está involucrada en el proceso de hidrólisis de TG mediada por LPL proveyendo un sitio de anclaje e interacción para esta enzima con los QM. Se postula además que la GPIHBP1

Tabla 2. Acrónimos y ubicación cromosómica de genes relacionados con HTG

Gen	Proteína	Ubicación cromosómica
ANGPTL3	Angiopoietin-like 3	1p31.1-p22.3
APOA5	Apolipoprotein AV	11q23
APOB	Apolipoprotein B	2p24-p23
APOC2	Apolipoprotein CII	19q13.2
APOC3	Apolipoprotein CIII	11q23.1-q23.2
APOE	Apolipoprotein E	19q13.2
CHREBP	Carbohydrate response element binding protein	7q11.23
GALNT2	UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 2	1q41-q42
GCKR	Glucokinase regulatory protein	2p23
GPIHBP1	Glycosylphosphatidylinositol anchored high density lipoprotein binding protein 1	8q24.3
LIPC	Lipase, hepatic	15q21-q23
LMF1	Lipase maturation factor 1	8p22
NCAN	Neurocan	19p12
TRIB1	Tribbles homolog 1 (Drosophila)	8q24.13

Artículo de Revisión

podría estar involucrada en la translocación a la superficie endotelial de la LPL y en su posterior estabilización y protección de la inhibición por la ANGPTL4⁹.

Etiología y clasificación de las hipertrigliceridemias

Las hipertrigliceridemias pueden ser primarias o secundarias. Las primarias se deben a alteraciones genéticas que pueden o no estar asociadas a factores secundarios desencadenantes. Las HTG secundarias son las más frecuentes y son aquellas en las que existe una causa subyacente identificable, tal como medicamentos, patologías o hábitos de vida poco saludables. Entre ellas cabe destacar la diabetes mellitus descompensada, la obesidad y una alta ingesta de carbohidratos simples y alcohol como desencadenantes de HTG⁶.

Fredrickson clasifica las dislipidemias primarias en varias categorías según el patrón de electroforesis de las partículas lipoproteicas que se acumulan en el plasma. La mayoría de las hiperlipoproteinemias (HLP) presentan algún grado de hipertrigliceridemia, excepto la HLP IIa o hipercolesterolemia familiar, en la que sólo se observa un aumento aislado del colesterol⁶. Del resto, la HLP tipo I, IV y V son las que presentan predominantemente un aumento de los TG, pudiendo observarse QM en ayuno en las tipo I y V^{6,15}. En la Tabla 1 se presentan las dislipidemias primarias según esta clasificación.

Manifestaciones clínicas de las HTG primarias

Las manifestaciones clínicas de las HTG primarias suelen aparecer en los casos más extremos. Estos casos se caracterizan por la presencia patológica de QM en plasma después de 12-14 horas de ayuno (hiperquilomicronemia). En estos pacientes los TG pueden alcanzar valores > 2.000 mg/dL y las manifestaciones clínicas asociadas son suero lipémico, xantomatosis eruptiva, hepatoesplenomegalia, dolor abdominal recurrente y pancreatitis aguda. Estas manifestaciones clínicas son más frecuentes en las HLP tipo I y V, en las que hay acumulación de QM en plasma, y más raramente ocurren en pacientes con HTG familiar (HLP tipo IV). La presencia de QM en sangre puede objetivarse al observar el plasma lipémico y la lipemia retinal^{2,6}.

El suero lipémico es turbio y tiene un sobrenadante lechoso que aparece luego de una noche de reposo a 4°C debido a la presencia de QM. La lipemia retinal corresponde a la visualización directa de una retina rosada y a la apariencia lechosa de los vasos que la conforman. A su vez, la acumulación de TG en hígado y bazo aumenta el volumen de estos órganos pudiendo manifestarse como hepatoesplenomegalia. Los xantomas eruptivos están formados por macrófagos dérmicos enriquecidos en TG. Son pápulas de 2 a 5 mm de diámetro, de centro amarillento y base eritematosa que se ubi-

can más frecuentemente en tronco, muslos y extremidades^{2,6}. A veces estas lesiones son confundidas con foliculitis y acné. La pancreatitis aguda (PA) corresponde a la manifestación clínica más temida en pacientes con HTG grave. Se considera que el riesgo de desarrollar esta patología es clínicamente significativo con niveles de TG en ayunas > 1.000 mg/dL, aunque existen casos con TG > 500 mg/dL^{15,16}.

Los mecanismos por los cuales la HTG grave desencadena una PA no están del todo claros. Se postula que la mayor viscosidad del plasma lipémico podría causar isquemia a nivel pancreático o que el exceso de ácidos grasos libres podría dañar directamente las células acinares y capilares de este órgano¹⁶. A veces el daño pancreático se manifiesta como dolor abdominal recurrente, sin llegar a una PA propiamente tal.

La HLP tipo I o quilomicronemia familiar, suele manifestarse en la infancia y es causada por mutaciones monogénicas⁵. Estos pacientes pueden alcanzar niveles de TG > 5.000 mg/dL con presencia patológica de QM en ayunas. En algunos casos puede demostrarse deficiencia de LPL tras medir su actividad en el plasma post inyección de heparina. Generalmente, la menor actividad funcional de esta enzima se debe a una deficiencia familiar de LPL (lo más frecuente) o de APOC2, las cuales corresponden a enfermedades monogénicas raras de herencia autosómica recesiva. Otras formas menos frecuentes involucran a los genes APOA5, LMF1 y GPIHBP1^{5,17} (Tabla 2).

Las HLP tipo IV y V son entidades poligénicas, frecuentemente asociadas a factores ambientales y otras patologías que actúan como desencadenantes de su expresión fenotípica. Ambas suelen presentarse en la edad adulta, tienen menos manifestaciones cutáneas y responden mejor al tratamiento farmacológico. La diferencia entre ambas está en la presencia de QM de ayuno y mayor severidad de la HTG en la HLP tipo V⁶.

La HLP tipo IV se caracteriza por la elevación aislada de VLDL, generalmente asociada a niveles disminuidos de HDL. Es muy frecuente en la población y es causa de HTG leves a moderadas. Se ha observado que aproximadamente un 35% de los casos presentan alteraciones en APOA5⁵.

En el 10% de los pacientes con HLP tipo V se han descrito mutaciones en los genes de LPL, APOC2 y APOA5 y, con menor frecuencia, el aporte de variantes en APOE, TRIB1, CHREBP (MLXIPL), GALNT2, GCKR y ANGPTL3⁵ (Tabla 2).

Relación entre HTG grave y enfermedad cardiovascular

La relación entre HTG y aterosclerosis no es clara. Son muchos los factores asociados a esta alteración (obesidad, disglucemia, diabetes, estado protrombótico, proinflamatorio y colesterol HDL bajo) que hacen difícil identificar una causalidad directa de los TG en la formación de la placa aterosclerótica y en el aumento del riesgo cardiovascular (RCV)¹⁸. Sin embargo, el NCEP considera la HTG como un factor de

Artículo de Revisión

RCV independiente y sugiere tratamiento médico de esta alteración en los casos en que los cambios en el estilo de vida no son suficientes para mantener niveles apropiados de TG¹. Los QM, por su gran tamaño, no participan en el proceso aterosclerótico, pero los remanentes de lipoproteínas ricas en TG sí tienen un rol en la formación de la placa aterosclerótica, y se han asociado a aumento en la incidencia de patología coronaria^{6,19,20}. De esta manera, aunque se han descrito casos de aterosclerosis en algunos pacientes con quilomicronemia, aquellos con HLP tipo I no debieran presentar un RCV aumentado⁶. Por otro lado, los pacientes con HTG familiar presentan mayor incidencia de eventos coronarios, sobre todo por su frecuente asociación a patologías como obesidad, diabetes y síndrome metabólico^{21,22}.

Diagnóstico y tratamiento de las HTG genéticas

Frente al hallazgo de HTG es necesario buscar causas secundarias subyacentes a esta alteración. Inicialmente es importante identificar la presencia de otros componentes del Síndrome Metabólico, como son la obesidad abdominal, la disglucemia, la hipertensión arterial y el colesterol HDL bajo. Es necesario también descartar la presencia de una diabetes descompensada y estudiar la función tiroidea y renal, ya que estas patologías podrían explicar un nivel elevado de TG en plasma. En casos de HTG muy graves (TG > 1.000 mg/dL) asociadas a un cuadro compatible con PA, es recomendable medir lipasa y amilasa plasmática¹⁵. Frente a la sospecha de una etiología genética de tipo monogénico (HLP tipo I) el estudio inicial debe incluir la medición de actividad de LPL en plasma post inyección de heparina y niveles plasmáticos de apo CII, ya que estas deficiencias son las causas más frecuentes de HTG grave (o quilomicronemia) en este grupo de pacientes².

El objetivo en el tratamiento de las HTG genéticas es, primariamente, mantener el nivel de TG plasmáticos de ayunas en valores < 500 mg/dL, de manera de disminuir el riesgo de pancreatitis aguda¹⁵. Una vez alcanzado esta meta, los objetivos son los mismos que los de las HTG secundarias, definidos por el NCEP¹. En casos de HTG muy graves (TG > 2.000 mg/dL), puede requerirse hospitalización, mantención del ayuno y tratamiento con insulina endovenosa, la cual puede o no asociarse con infusión de heparina. También, en casos muy graves, puede realizarse una plasmaféresis¹⁶. El tratamiento permanente y ambulatorio de estas HTG primarias depende, en gran medida, de la base fisiopatológica y de las lipoproteínas que se acumulan en el plasma. En las HLP tipo I causadas por déficit de LPL o Apo CII, es fundamental evitar altos niveles de QM en plasma a través de la restricción de grasa en la dieta (< 15% de las calorías totales)⁸. En estos pacientes el tratamiento farmacológico es poco efectivo ya que el mecanismo principal de acción de los medicamentos utilizados (fibratos y omega 3) es estimular la actividad de LPL, enzima ausente o inactiva en estos casos⁷.

Asímismo, para estos pacientes es más adecuada la plasmaféresis en situaciones de emergencia, ya que la insulina y la heparina no tienen el efecto esperado.

En el tratamiento de las HLP tipo IV y V el objetivo es reducir la síntesis de QM y la de VLDL en el hígado, estimulada por factores ambientales y metabólicos. El manejo incluye la restricción dietética de grasa, azúcares refinadas y alcohol, junto con el fomento de la actividad física y la mantención de un peso adecuado. Es fundamental el control de patologías asociadas como diabetes o intolerancia a la glucosa y la suspensión de medicamentos que contribuyan a incrementar los TG (por ej. estrógenos). Los principales fármacos hipolipemiantes utilizados son los fibratos, los ácidos grasos omega 3 en altas dosis (> 4 g/d) y el ácido nicotínico^{2,6,7}.

Genes relacionados con las hipertrigliceridemias de origen monogénico

Las alteraciones de origen monogénico son muy poco frecuentes y dan cuenta de los fenotipos más extremos en la población. En estos pacientes generalmente se encuentran mutaciones en los genes de LPL y APOC2, habiéndose descrito también en APOA5, GPIIIBP1 y LMF1⁵.

Hasta el momento hay descritas 146 mutaciones en el gen de LPL (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>) que son causantes de HTG graves. Los homocigotos y heterocigotos compuestos desarrollan deficiencia de LPL con un cuadro clínico de HLP tipo I y ausencia de actividad de la LPL post inyección de heparina. Los individuos con mutaciones en estado heterocigoto pueden presentar una moderada elevación de los TG plasmáticos y no tener manifestaciones clínicas. La prevalencia estimada de la deficiencia de LPL es de 1 en 1 millón, aunque se ha descrito 1 en 5.000 en una población de canadienses franceses^{8,23}.

Por otro lado, la deficiencia de Apo CII trae como consecuencia una deficiencia funcional de LPL, por lo que las manifestaciones clínicas de estas dos condiciones son similares. Se hereda de forma autosómica recesiva y es mucho menos frecuente que el déficit primario de LPL⁸. Característicamente, estos pacientes presentan actividad disminuida de LPL que se revierte tras la administración de Apo CII. Los individuos heterocigotos para una Apo CII defectuosa pueden tener niveles normales de TG en plasma⁸.

APOA5 se encuentra en el agrupamiento de genes APOA1/C3/A4/A5 ubicado en el cromosoma 11q23. La concentración de la proteína en humanos es muy baja, unas 300 veces menor que Apo CIII, por lo que es muy difícil detectarla en el plasma. La Apo AV se expresa principalmente en el hígado y en la circulación, formando parte de las partículas de HDL y en las lipoproteínas ricas en TG (VLDL y QM) en estados post prandiales. Considerando la HTG grave observada en el ratón “knock-out” para Apo AV, el fenotipo observable en humanos sería el de HLP tipo I o tipo V^{10,11}.

Artículo de Revisión

Hasta el momento se han descrito 18 mutaciones y variantes de este gen. (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>).

La GPIHBP1 fue inicialmente descrita como una proteína encargada de unir partículas de HDL. Sin embargo, la observación de que el ratón *Gpihbp1*^{-/-} presentaba quilomicronemia severa (TG > 3.000 mg/dL)²⁴, llevó a investigar su participación en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en TG. Actualmente, se sabe de su importante rol en el anclaje de LPL y QM para su interacción. El ratón carente de GPIHBP1 presenta niveles y actividad normal de LPL pero su liberación al plasma luego de administrar heparina, está retardada^{9,25}. Se han identificado cinco mutaciones de esta proteína en pacientes con HTG grave (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>)²⁶⁻²⁹.

El gen de LMF1 codifica para una proteína esencial en el proceso de maduración de la LPL y la LH⁹. Se han descrito dos mutaciones (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>) en estado homocigoto que producen deficiencia combinada con disminución en la actividad de la LPL y de la LH. Ambas se manifestaron como HTG grave y, en uno de los casos, se asoció a lipodistrofia^{9,13,14}.

Genes relacionados con hipertrigliceridemias de origen multifactorial

El hecho de que muchos pacientes con HTG graves primarias no presenten mutaciones en los genes de la LPL, APOC2 y APOA5, y siendo posible identificar una causa genética en sólo el 10% de ellos, sugiere que existen otros genes, aún no definidos, involucrados en esta patología³⁰. Estudios recientes de asociación del genoma completo sugieren la existencia de algunas variantes genéticas comunes en la población general con efectos discretos en el nivel de TG plasmáticos⁵. Estas variantes, combinadas o asociadas a factores ambientales modificarían el riesgo de presentar HTG. Es así como se ha observado que variantes en los genes de GCKR, TRIB1, MLXIPL, GALNT2, APOB, APOA5, APOE, LPL, ANGPTL3 y NCAN (Tabla 2) tienen un efecto en la regulación de los TG^{5,17,31-34}. Como estas asociaciones se hicieron a nivel poblacional, no era claro si estos genes se relacionan con los fenotipos patológicos de HTG graves; sin embargo, los estudios muestran que variantes en estos mismos genes se asocian también a un trastorno grave y que pueden ser encontrados en hasta el 75% de los pacientes que sufren de esta alteración³⁵.

Recapitulando, puede decirse que la HTG es una dislipidemia frecuente en la población que generalmente se asocia a comorbilidades como obesidad, resistencia a la insulina o diabetes mellitus. Cuando ella alcanza valores muy altos (> 500 mg/dL) se debe sospechar la presencia de una alteración genética subyacente. Esta alteración puede ser de efecto poligénico como en las HLP IV y V, o de tipo monogénico, donde podría existir un gen mayor de susceptibilidad. La predisposición genética a desarrollar HTG grave también pro-

bablemente comprende múltiples variantes genéticas relativamente comunes, cuyo efecto acumulativo modulado por factores ambientales podría conducir a desarrollar esta alteración^{5,17}. A través del estudio de desórdenes monogénicos ha sido posible identificar algunos determinantes genéticos de los niveles de las lipoproteínas plasmáticas. Estos desórdenes comprenden un subgrupo muy poco frecuente de pacientes que se encuentran en los extremos de la distribución poblacional de cada lipoproteína. La frecuencia poblacional de las HTG monogénicas es de 1 en 100.000 y suelen presentarse como HLP tipo I según la clasificación de Fredrickson⁵. Los principales genes responsables de las HTG monogénicas (LPL y APOC2) son conocidos desde hace años, pero en el último tiempo, se han incorporado algunos nuevos, tales como APOA5, GPIHBP1 y LMF1^{9,11}, cuyas mutaciones han sido identificadas en algunos casos índices donde los genes clásicos no mostraron alteraciones^{10,13,14,24,26-28}. Sin embargo, aún existen casos de HTG primaria en que no se ha identificado el gen responsable, lo que sugiere que aún no conocemos del todo aquellos que participan en la regulación de los niveles de TG plasmáticos⁵.

En los últimos años, los estudios de asociación de genoma completo o estudios GWA (acrónimo de Genome Wide Association Studies) han podido identificar varios genes que se asocian a variaciones discretas de los niveles de TG en la población general. Se ha propuesto que la variabilidad de los TG está determinada conjuntamente por mutaciones de muy baja frecuencia con un efecto de gran magnitud y por otras variantes genéticas comunes de tipo SNP (Single Nucleotide Polymorphism) con un efecto menos intenso, pero con una mayor prevalencia poblacional³⁶. Adicionalmente, se ha descrito que las variantes frecuentes comunes en la población (por ejemplo, APOA5 S19W y -1131 T > C)¹⁰ contribuyen tanto a pequeñas variaciones de TG en el rango de normalidad como a acentuar fenotipos extremos en pacientes con carga genética predisponente a HTG⁵. Se ha observado además que los individuos con HTG duplican la probabilidad de ser portadores de variantes poco comunes de estos genes, comparados con los individuos en el rango de normalidad³⁷. Es destacable que los GWAS han identificado varios genes que ya eran conocidos como causantes de desórdenes monogénicos en el metabolismo de los TG, por lo que los nuevos *loci* encontrados podrían ser también candidatos en la búsqueda de mutaciones poco frecuentes responsables de HTG graves en pacientes en quienes no se ha podido aún identificar un gen causal⁵.

Agradecimientos

Este artículo se escribió en el contexto del desarrollo del trabajo de investigación "Identificación del locus genético responsable de hipertrigliceridemia severa a través de barrido genómico en una familia chilena", el cual ha sido realizado con el apoyo de fondos de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED).

Artículo de Revisión

Referencias

- Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 2001. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Adult Treatment Panel III. JAMA 285: 2486-2497.
- Goldberg IJ. 2009. Hypertriglyceridemia: Impact and treatment. Endocrinol Metab Clin N Am 38: 137-149.
- Sarwar N, Sattar N. 2009. Triglycerides and coronary heart disease: have recent insights yielded conclusive answers? Curr Opin Lipidol 20 (4): 275-281.
- Morton NE. 1998. Significance levels in complex inheritance. Am J Hum Genet 62: 690-697.
- Hegele RA. 2009. Plasma lipoproteins: genetic influences and clinical implications. Nat Rev Genet 10: 109-121.
- Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. 2007. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. CMAJ 176: 1113-1120.
- Arteaga A, Rigotti A, Serrano V, Zanolungo S, Maiz A. 2008. Manual de dislipidemias: Desde el metabolismo a la clínica. En prensa, 48-62.
- Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. 1995. The metabolic and molecular bases of inherited disease 7^a Ed. Nueva York. McGraw-Hill, 1913-1932.
- Dallinga-Thie GM, Franssen R, Mooij HL, Visser ME, Hassing HC, Peelman F et al. 2010. The metabolism of triglyceride-rich lipoproteins revisited: New players, new insight. Atherosclerosis 211: 1-8.
- Talmud PJ. 2007. Rare APOA5 mutations- clinical consequences, metabolic and functional effects: an ENID review. Atherosclerosis 194: 287-292.
- Pennacchio LA, Rubin EM. 2003. Apolipoprotein A5, a newly identified gene that affects Plasma Triglyceride levels in humans and mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23: 529-534.
- Romeo S, Yin W, Kozlitina J, Pennacchio LA, Boerwinkle E, Hobbs HH, et al. 2009. Rare loss-of-function mutations in ANGPTL family members contribute to plasma triglyceride levels in humans. J Clin Invest 119: 70-79.
- Peterfy M, Ben-Zeev O, Mao HZ, Weissglas-Volkov D, Aouizerat BE, Pullinger CR, et al. 2007. Mutations in LMF1 cause combined lipase deficiency and severe hypertriglyceridemia. Nat Genet; 39 (12): 1483-1487.
- Cefalu AB, Noto D, Arpi ML, Yin F, Spina R, Hilden H, et al. 2009. Novel LMF1 Nonsense mutation in a patient with severe hypertriglyceridemia. J Clin Endocrinol Metab 94: 4584-4590.
- Pejic RN, Lee DT. 2006. Hypertriglyceridemia. J Am Board Family Med 19: 310-316.
- Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palasck J, Gelrud A. 2009. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. Am J Gastroenterol 104: 984-991.
- Hegele RA, Pollex RL. 2009. Hypertriglyceridemia: Phenomics and genomics. Mol Cell Biochem 326: 35-43.
- Cucuzzella M, Smith P, Nashelsky J. 2004. When should we treat isolated high triglycerides? J Fam Pract 53: 142-144.
- Hodis HN. 1999. Triglyceride-Rich Lipoprotein Remnant Particles and Risk of Atherosclerosis. Circulation 99: 2852-2854.
- Jacobson T, Miller M, Shaefer E. 2007. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk reduction. Clinical Therapeutics 29: 763-777.
- Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, Province MA, Pankow JS, Eckfeldt JH, et al. 2003. Coronary artery disease risk in familial combined hiperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the national heart, lung and blood institute family heart study. Circulation 108: 519-523.
- Austin MA, Mc Knight B, Edwards KL, Bradley CM, McNeely MJ, Psaty BM, et al. 2000. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia. Circulation 101: 2777-2782.
- Rahalkar AR, Giffen F, Har B, Ho J, Morrison KM, Hill J, et al. 2009. Novel LPL mutations associated with lipoprotein lipase deficiency: two case reports and a literature review. Can J Physiol Pharmacol 87: 151-160.
- Beigneux AP, Davies BSJ, Gin P, Weinstein MM, Farber E, Qiao X, et al. 2007. Glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 plays a critical role in the lipolytic processing of chylomicrons. Cell Metab 5: 279-291.
- Beigneux AP, Weinstein MM, Davies PG, Bensadoun A, Fong LG, Young SG. 2009. GPIHBP1 and lipolysis: an update. Curr Opin Lipidol 20: 211-216.
- Beigneux AP, Franssen R, Bensadoun A, Gin P, Melford K, Peter J, et al. 2009. Chylomicronemia with a mutant GPIHBP1 (Q115P) that cannot bind lipoprotein lipase. Arterioscler Thromb Vasc Biol 29: 956-962.
- Franssen R, Young SG, Peelman F, Hertecant J, Sierts JA, Schimmel AWM, et al. 2010. Chylomicronemia with low postheparin lipase levels in the setting of GPIHBP1 defects. Circ Cardiovasc Genet 3: 169-178.
- Olivecrona G, Ehrenborg E, Semb H, Makoveichuk E, Lindberg A, Hayden MR, et al. 2010. Mutation of conserved cysteines in the Ly6 domain of GPIHBP1 in familial chylomicronemia. J Lipid Res 51: 1535-1545.
- Wang J, Hegele RA. 2007. Homozygous missense mutation (G56R) in glycosylphosphatidylinositol-anchored high-density lipoprotein-binding protein 1 (GPI-HBP 1) in two siblings with fasting chylomicronemia (MIM 144650). Lipids Health Dis 20; 6: 23.
- Wang J, Cao H, Ban MR, Kennedy BA, Zhu S, Anand S, et al. 2007. Resequencing genomic DNA of patients with severe hypertriglyceridemia. Arterioscler Vasc Biol 27: 2450-2455.
- Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, Surti A, Burt NP, Rieder MJ, et al. 2008. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. Nat Genet 40: 189-197.
- Kooner JS, Chambers JC, Aguilar-Salinas CA, Hinds DA, Hyde CL, Warnes GR, et al. 2008. Genome-wide scan identifies variation in MLXIPL associated with plasma triglycerides. Nat Genet 40: 149-151.
- Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, Scuteri A, Bonnycastle LL, Clarke R, et al. 2008. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. Nat Genet 40: 161-169.
- Hegele RA, Ban MR, Hsueh N, Kennedy BA, Cao H, Young Zou G, et al. 2009. A polygenic basis for four classical

Artículo de Revisión

- Fredrickson hyperlipoproteinemia phenotypes that are characterized by hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet* 18: 4189-4194.
35. Wang J, Ban MR, Zou GY, Cao H, Lin T, Kennedy BA, et al. 2008. Polygenic determinants of severe hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet* 17: 2894-2899.
36. Santos JL. 2010. Variación genética de lipoproteínas y lípidos plasmáticos. *Rev Chil Cardiol* 29: 88-93.
37. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, Cao H, McIntyre AD, Ban MR, et al. 2010. Excess of rare variants in genes identified by genome-wide association study of hypertriglyceridemia. *Nat Genet* 42: 684-687.

Artículo por Invitación

Alteraciones genéticas en la producción, secreción y acción de las gonadotrofinas

Alejandro Martínez-Aguayo¹

Genetic disorders of gonadotropin synthesis, release and function

¹Endocrinólogo Pediatra, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Financiamiento: El Dr. Alejandro Martínez, recibe financiamiento de Becas Chile (www.becaschile.cl).

Correspondencia:
Dr. Alejandro Martínez-Aguayo.
División de Pediatría, 5° Piso.
Lira 85
Código postal: 8330074
Teléfono: (56-2) 354-3095
Fax: (56-2) 638-5675
E-mail: alemarti@med.puc.cl

Recibido: 08 Diciembre 2010
Aceptado: 14 Enero 2011

Pulsatile secretion of Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) by the hypothalamus and its action on the pituitary gland is a complex process involving many pre and post natal events. For example, migration of GnRH neurons from the olfactory placode, GnRH release and signalling, normal anterior pituitary development and function are all needed to allow GnRH to stimulate pulsatile pituitary secretion of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH). Hypogonadotropic hypogonadism can be the result of absent or inadequate GnRH secretion or action. Abnormalities in gonadotropin hormone release and function can arise from mutations in a variety of genes expressed throughout the hypothalamic-pituitary (gonadotrope)-gonadal axis. The list of genes implicated in hypogonadotropic hypogonadism is continually growing. A given genotype at a single locus cannot reliably predict the phenotypic manifestations in any given member of affected families. Thus, the identification and characterization of these mutations are providing important information about the reproductive axis in humans and may result in improved treatment and counselling for patients with infertility.

Key words: Luteinizing hormone; follicle-stimulating hormone; pituitary; reproduction; fertility; Kallmann syndrome; hypogonadotropic hypogonadism.

Introducción

El eje hipotálamo-pituitaria-gónada (HPG) tiene una función crítica en la secreción de las hormonas necesarias para un adecuado desarrollo de los caracteres sexuales y la producción de gametos, que finalmente permiten la reproducción. Las neuronas que producen GnRH reconocen un origen embriológico fuera del sistema nervioso central a nivel de la placa olfatoria. Su actividad es muy dinámica y varía con estímulos externos e internos. La secreción tiene un ritmo circadiano que es diferente en los distintos períodos de la vida. Considerando su ontogenia y el complejo sistema de regulación, el eje HPG es muy susceptible a disfunciones que pueden manifestarse como hipogonadismo hipogonadotrófico (HH).

A pesar de los avances en biología molecular durante los últimos años, aún es difícil identificar mutaciones en los genes que regulan el desarrollo y actividad del eje HPG. En

la práctica clínica, el primer acercamiento al diagnóstico genético se basa en la observación del fenotipo e historia familiar. Sin embargo, mutaciones en diferentes genes pueden compartir un mismo fenotipo y mutaciones en un mismo gen pueden tener un espectro fenotípico diferente. Más aún, la variabilidad en el fenotipo observada en algunas familias puede ser secundaria a fenómenos epigenéticos o a la presencia de más de una mutación en diferentes genes relacionados con el eje HPG.

Es importante determinar si un sujeto con HH posee o no una mutación en algunos de los genes que regulan el desarrollo y/o función del eje HPG. Hay mutaciones asociadas a HH reversibles, con diferentes respuestas a tratamientos de infertilidad y algunas pueden asociarse a otras entidades tales como insuficiencia suprarrenal. El objetivo de esta revisión es presentar al lector un resumen de las principales alteraciones genéticas en la producción, secreción y acción de las gonadotrofinas (Tabla 1).

Artículo por Invitación

Tabla 1. Genes asociados con desordenes en la secreción o acción de las gonadotrofinas

Gen	Herencia	Fenotipo asociado a hipogonadismo hipogonadotrófico
Migración de las neuronas productoras de GnRH		
KAL1	Ligado X recesivo	Anosmia, agenesia renal, sinquinesia, labio y/o paladar fisurado, defectos oculomotores, mal-rotación intestinal. Algunos casos de HH pueden ser reversibles
FGFR1	AD (digenético)	Anosmia, labio y/o paladar fisurado, discapacidad mental, criptorquidia, atresia de coanas, agenesia selectiva de dientes, cardiopatía congénita, hipoacusia neurosensorial, anomalías esqueléticas y talla baja. La cuantía de secreción de gonadotrofinas es variable. Se han descrito casos con olfato normal y otros con HH reversibles
PROKR2	AR (AD/digenético)	Grave trastorno del sueño, obesidad, síndrome metabólico, fibrodisplasia, hiperlaxitud, pie plano, <i>pectus excavatum</i>
PROK2	AR (AD/digenético)	Anosmia, epilepsia, sinquinesia, osteoporosis y diabetes mellitus
CHD7	AD	Hipoacusia neurosensorial, asimetría facial, dismorfias del pabellón auricular, hipoplasia o aplasia de las canalículos semi-circulares. Asociado al Síndrome de CHARGE
FGF8	AD (digenético)	Fisura palatina, sinquinesia, escoliosis, densidad mineral ósea disminuida. Puede debutar con HH en la vida adulta
NELF	Digenético	HH idiopático
SOX2	AD	Anoftalmia o microftalmia, coloboma. Menos frecuente son la presencia de hamartomas hipotalámicos, hipoacusia neurosensorial y dificultad en el aprendizaje
Síntesis, secreción y acción de GnRH		
GNRH1	AR	Deficiencia aislada y grave de gonadotrofinas
GNRHR	AR	HH idiopático con olfato normal
KISS1R	AR	En los varones el HH puede estar asociado a micropene y criptorquidia; y en las mujeres a pubertad retrasada
TAC3	AR	Concentración de LH muy baja con FSH normal. Criptorquidia y micropene
TACR3	AR	---
PCSK1	AR	Obesidad, insuficiencia suprarrenal, hipoglicemia reactiva y elevada concentración de varias pro-hormonas
LEP	AR	Hiperfagia, obesidad, hipogonadismo y deterioro de la función de los linfocitos T
LEPR	AR	Obesidad grave de inicio temprano en la vida, ausencia de desarrollo puberal, menor secreción de hormona de crecimiento y hormona tiroestimulante
Desarrollo y función de la pituitaria anterior		
HESX1	AR	Displasia septo-óptica, deficiencia de hormonas hipofisarias múltiples
	AD	Deficiencia aislada de hormona de crecimiento
OTX2	AD	Anoftalmia/microftalmia, hipoplasia de la pituitaria anterior, ectopia de la pituitaria posterior, ausencia de infundibulum
SOX3	Ligado a X recesivo	Discapacidad mental, hipopituitarismo, hipoplasia infundibular, pituitaria posterior ectópica, anomalías en la línea media
GLI2	Haplo-insuficiencia	Holoprosencefalia, hipopituitarismo, anomalías craneo-faciales, polidactilia, incisivo central único, agenesia parcial del cuerpo calloso
LHX3	AR	Deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias, rigidez de columna cervical
LHX4	AD	Deficiencia de GH, TSH y ACTH. La deficiencia de gonadotrofinas es variable. Puede existir pituitaria posterior ectópica, ausencia de infundibulum, anomalías en las tonsilas cerebelosas
PROP1	AR	Deficiencia múltiple de hormonas hipofisarias

Artículo por Invitación

Tabla 1. Genes asociados con desordenes en la secreción o acción de las gonadotrofinas (continuación)

Gen	Herencia	Fenotipo asociado a hipogonadismo hipogonadotrófico
Mutaciones en la gonadotrofinas y en sus receptores		
FSHβ	AR	En la mujer: ausencia o retraso del desarrollo puberal y amenorrea primaria. En el varón: azoospermia
FSHR	AR	En la mujer: Amenorrea primaria, hipogonadismo hipergonadotrófico. En el varón: defectos variables en la espermatogénesis
LHβ	AR	En la mujer: Infertilidad con endometriosis. En el varón: Retraso del desarrollo puberal, concentraciones bajas de testosterona, defectos en la espermatogénesis
LHCGR	AR	En la mujer: Caracteres sexuales secundarios normales, pero con oligo/amenorrea. En el varón: Hipoplasia de células de Leydig, con deterioro en la respuesta a β-hCG, grados variables de alteraciones en la diferenciación sexual
Receptores nucleares expresados en el eje reproductivo		
NR0B1	Ligado a X recesivo	En el varón: HH asociado con insuficiencia suprarrenal primaria. Falla testicular primaria. Se han reportado casos parciales y de debut tardío.

KAL1, Kallmann syndrome 1 sequence; *FGFR1*, Fibroblast Growth Factor Receptor 1; *PROKR2*, Prokineticin Receptor-2; *PROK2*, Prokineticin-2; *CHD7*, chromodomain helicase DNA-binding protein 7; *FGF8*, Fibroblast Growth Factor 8; *NELF*, Nasal embryonic LHRH factor; *SOX2*, SRY-related high mobility group (HMG) box gene 2.

GNRH1, Gonadotropin-Releasing Hormone 1; *GNRHR*, GnRH receptor; *KISS1R*, Receptor de Kisspeptin; *TAC3*, Tachykinin 3; *TACR3*, Tachykinin receptor 3; *PCSK1*, Proprotein Convertase, Subtilisin/Kexin-Type, 1; *LEP*, *Leptina*; *LEPR*, receptor de leptina.

HESX1, Homeobox (expressed in ES cells) 1; *OTX2*, Orthodenticle homeobox 2; *SOX3*, SRY-BOX 3; *GLI2*, GLI-kruppel family member 2; *LHX3*, LIM homeobox protein 3; *LHX4*, LIM homeobox protein 4; *PROT1*, Prophet of Pit1, paired-like homeodomain transcription factor.

FSHβ, Hormona Folículo Estimulante, Sub-unidad Beta; *FSHR*, Receptor de la Hormona Folículo Estimulante, Sub-unidad Beta; *LHβ*, Hormona Luteinizante, Sub-unidad Beta; *LHCGR*, Receptor de la Hormona Luteinizante / Gonadotrofina Coriónica.

NR0B1, *DSS-AHC* Critical Region on the X Chromosome 1 (DAX-1).

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; el término digenético se refiere a una condición que puede ocurrir como consecuencia de dos mutaciones heterocigotas en diferentes genes; HH, hipogonadismo hipogonadotrófico.

Migración de las neuronas productoras de GnRH

Durante el desarrollo fetal, las neuronas que producen GnRH se originan de la placa olfatoria y migran con las neuronas olfatorias a través de la lámina cribosa y bulbo olfatorio hasta lograr su ubicación definitiva en el hipotálamo. Las anomalías en este proceso explican la asociación con anosmia (o hiposmia) observada en los pacientes con Síndrome de Kallmann (SK). El SK tiene una prevalencia aproximada de 1 en 8.000 sujetos y es cinco veces menos frecuentes en el sexo femenino. La diferencia entre SK e HH no es dicotómica, por esto es importante elaborar cuidadosamente una historia familiar buscando anosmia o hiposmia (Figura 1a).

Síndrome de Kallmann-1 (MIM +308700, *KAL1*)

El SK-1 está ligado al Cromosoma X y se origina en mutaciones en el "Kallmann syndrome 1 sequence" (*KAL1*)¹. El *KAL1* codifica para una glicoproteína llamada anosmina-1; esta proteína se expresa en el bulbo olfatorio humano en desarrollo y facilita el crecimiento y migración neuronal. *KAL1*/anosmina también se expresa en el cerebelo, meso y metanefros y núcleos oculomotores. Esto explica la asociación entre SK-1 con sinquinesia (movimientos en espejo) en

el 75% de los pacientes, además que algunos de los pacientes con SK pueden tener alteraciones renales y visuales. La penetrancia de estas características es muy variable en sujetos de una misma familia con mutaciones del *KAL1*, sugiriendo la participación de otros genes o la existencia de fenómenos epigenéticos que pueden modular el fenotipo. Se han reportado casos de pacientes con mutaciones del *KAL1* reversibles². Entre un 10 a 20% de los varones con SK tienen mutaciones en el *KAL1*.

Síndrome de Kallmann-2 (MIM #147950, *KAL2*)

El SK-2 es autosómico dominante y se asocia a mutaciones en el "Fibroblast Growth Factor Receptor 1" (*FGFR1*)³. Además de la asociación con anosmia, un 30% de los sujetos tiene paladar y/o labio fisurado. Otras características fenotípicas menos frecuentes son: discapacidad mental, criptorquidia, atresia de coanas, agenesia dental, malformaciones cardíacas, hipoacusia neurosensorial y talla baja³. Las mutaciones en *FGFR1*/*KAL2* producen un fenotipo reproductivo más amplio y menos grave que las originadas por mutaciones en el *KAL1*⁴. Se han comunicado casos reversibles⁵, y mutaciones en este gen también se han descrito en sujetos con HH idiopático (sin anosmia) y en personas con pubertad atrasada⁶. Corresponde aproximadamente al 10% de los sujetos con SK³.

Artículo por Invitación

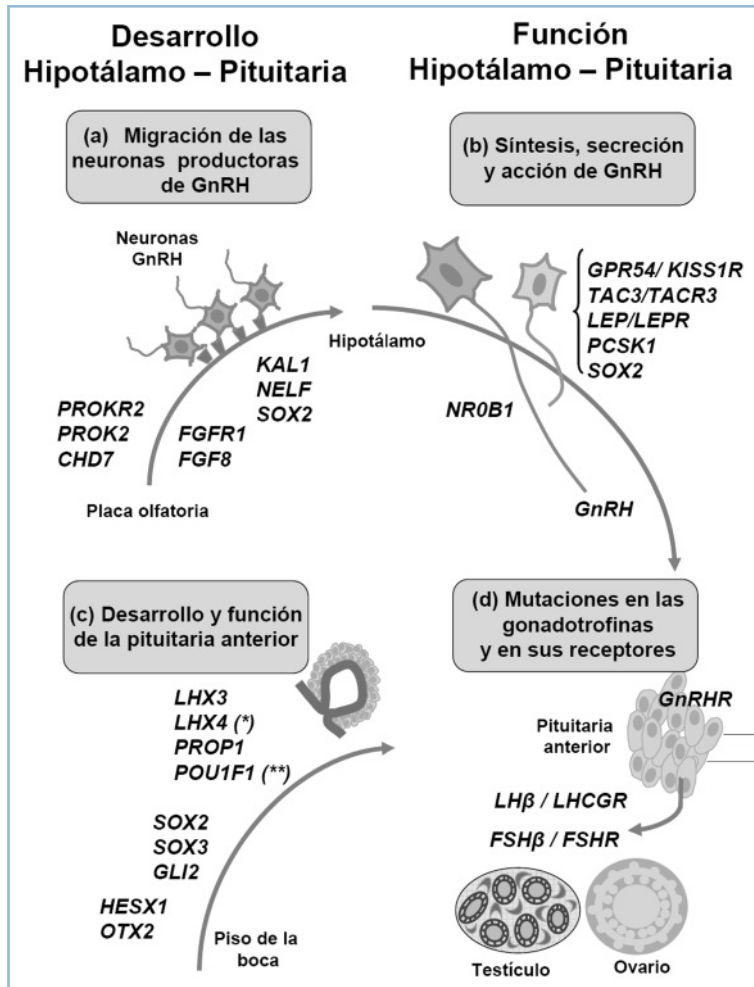


Figura 1. Esquema de algunos de los genes involucrados en el desarrollo embriológico del eje hipotálamo-pituitario-gonadal y en la secreción y acción de las gonadotropinas. **(a)** Migración de las neuronas productoras de GnRH desde la placa olfatoria hacia el hipotálamo fetal, facilitado por la proteína anosmin-1 (codificada por *KAL1*); *FGFR1*, Fibroblast Growth Factor Receptor 1; *PROKR2*, Prokineticin Receptor-2; *PROK2*, Prokineticin-2; *CHD7*, chromodomain helicase DNA-binding protein 7; *FGF8*, Fibroblast Growth Factor 8; *NELF*, Nasal embryonic LHRH factor; *SOX2*, SRY-related high mobility group (HMG) box gene 2. Han sido involucrados en la migración y diferenciación de las neuronas productoras de GnRH. Defectos en estos genes originan el Síndrome de Kallmann. **(b)** La secreción y acción de la hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH) es modulada por: *GNRH1*, Gonadotropin-Releasing Hormone 1; *GNRHR*, GnRH receptor; *KISS1R*, Receptor de Kisspeptin; *TAC3*, Tachykinin 3; *TACR3*, Tachykinin receptor 3; *PCSK1*, Proprotein Convertase, Subtilisin/Kexin-Type, 1; *LEP*, Leptina; *LEPR*, Receptor de leptina. **(c)** Genes que participan en el desarrollo y función de la pituitaria anterior. Mutaciones en estos genes causan diferentes fenotipos en el humano: *HESX1*, Homeobox (expresados en células ES) 1; *OTX2*, Orthodenticle homeobox 2; *SOX3*, SRY-BOX 3; *GLI2*, GLI-kruppel family member 2; *LHX3*, LIM homeobox protein 3; *PROP1*, Prophet of Pit1, paired-like homeodomain transcription factor. (*)Deficiencia de GH, TSH y ACTH; (**)Deficiencia de GH, TSH y Prolactina. **(d)** Genes que participan en la síntesis y función de las gonadotropinas: *DSS-AHC* Critical Region on the X Chromosome 1, *FSHβ*, Hormona Folículo Estimulante, Sub-unidad Beta; *FSHR*, Receptor de la Hormona Folículo Estimulante, Sub-unidad Beta; *LHβ*, Hormona Luteinizante, Sub-unidad Beta; *LHCGR*, Receptor de la Hormona Luteinizante/Gonadotropina Coriónica.

Síndrome de Kallmann-3 (MIM #244200, *KAL3*) y Síndrome de Kallmann-4 (MIM #610628, *KAL4*)

Los SK-3 y SK-4 son causados por mutaciones en el "Prokineticin Receptor-2" (*PROKR2*) y en el "Prokineticin-2" (*PROK2*), respectivamente. *PROK2* es una proteína de 81 aminoácidos controlada por el ritmo circadiano. El modelo animal para esta mutación tiene defectos en el bulbo olfatorio y disrupción en la migración de las neuronas que producen GnRH. Mutaciones en el *PROKR2* y en el *PROK2* han sido comunicadas en el 2 a 3% y 4 a 5,2% de los sujetos con HH, respectivamente⁷⁻⁹. El fenotipo es variable y aún no está bien definido. Se han asociado a displasia fibrosa, desórdenes en el sueño, obesidad grave, sinquinesia y epilepsia. La forma de herencia más probable es la autosómica recesiva.

Síndrome de Kallmann-5 (MIM #612370, *KAL5*)

El SK-5 comparte algunos rasgos fenotípicos con el Síndrome CHARGE (MIM, #2140800). El Síndrome de CHARGE tiene una frecuencia de 1:12.000 recién nacidos y se ca-

racteriza por atresia de coanas, malformaciones cardíacas, del oído medio y de la retina. La mayoría de los sujetos con Síndrome CHARGE tienen mutaciones del "gen chromodomain helicase DNA-binding protein 7" (MIM #608892, *CHD7*). Este gen codifica para una proteína de 2.997 amino ácidos que probablemente tiene funciones como factor de transcripción.

Recientemente, en una cohorte de 56 sujetos con KS o HH idiopático (HHi) sin mutaciones en el *KAL1*, *FGFR1*, *PROK2* y *PROKR2*, se encontraron tres sujetos con mutaciones nuevas para el *CHD7*¹⁰. Las personas con HH y mutaciones en el *CHD7* pueden tener un fenotipo similar al Síndrome de CHARGE (hipoacusia, pabellón auricular dismórfico, hipoplasia del canal semicircular)^{10,11}. Mutaciones esporádicas en el *CHD7* se han comunicado en el 6% de los pacientes con HHi/SK sin fenotipo de Síndrome de CHARGE¹².

Síndrome de Kallmann-6 (MIN #612702, *KAL6*)

El SK-6 es causado por mutaciones en el "Fibroblast Growth Factor 8" (MIM #600483, *FGF8*). Este factor de cre-

Artículo por Invitación

cimiento se une al receptor FGFR1 y controla varios pasos durante el desarrollo embriológico del cerebro, extremidades, corazón, oído y ojos. El modelo animal homocigoto para mutaciones en el *Fgf8* no tiene bulbo olfatorio por apoptosis celular masiva de las neuronas olfatorias¹³. Pacientes con mutaciones en el *FGF8* tienen grados variables de su capacidad olfatoria y de deficiencia de GnRH, incluyendo inicio de HH en edad adulta¹⁴.

"Nasal embryonic LHRH factor" **(MIM *608137, NELF)**

El *NELF* codifica para una "molécula guía" para las proyecciones de los axones olfatorios y participa en la migración de las neuronas productoras de GnRH¹⁵. En el modelo animal, Nelf es expresado en el sistema nervioso central y periférico durante el desarrollo embrionario, incluyendo las neuronas que actúan en el olfato y aquellas que secretan GnRH. Hasta el momento es una causa rara de HH y han sido reportadas dos mutaciones heterocigotas^{16,17}.

"SRY-related high mobility group (HMG) box gene 2" (MIM *184429, SOX2)

El SOX2 es un factor de transcripción involucrado en el desarrollo temprano del ojo y cerebro. Modula varios eventos relacionado con el eje hipotálamo-pituitario, especialmente en la diferenciación de las neuronas productoras de GnRH y de la pituitaria anterior. Los individuos con mutaciones del SOX2 se caracterizan por presentar alteraciones oculares como anoftalmia, microftalmia y coloboma. Suelen tener hipoplasia de la pituitaria anterior con deficiencia de hormona de crecimiento (GH) y gonadotrofinas¹⁸.

Síntesis, secreción y acción de GnRH

Una adecuada síntesis, secreción y acción de GnRH depende de la interacción de varios genes modulados por factores ambientales (Figura 1b).

"Gonadotropin-Releasing Hormone 1" **(MIM *152760, GNRH1)**

El *GNRH1* (Locus, 8p21.2) codifica para una pre-hormona que constituye la última etapa antes de producir GnRH. Recientemente han sido descritas mutaciones homocigotas en el *GNRH1* en sujetos con HH grave^{19,20}. La pulsabilidad endógena de LH puede ser recuperada con la administración exógena de GnRH, demostrando el origen hipotalámico del HH. La respuesta de los gonadotrofos es aparentemente normal.

Receptor de GnRH (MIM *138850, GNRHR)

Han sido descritas varias mutaciones en el GNRHR. Constituye la causa más frecuente de HH. En algunas series llega a 20 a 40% de los casos de HH familiares y entre un 5 a 16% de los casos de HH esporádicos²¹⁻²³. La mayoría de las mutaciones son heterocigotas compuestas, que originan

una reducción de la señal de GnRH y/o de la activación de los segundos mensajeros que regulan la síntesis y liberación de gonadotrofinas. Los pacientes con mutaciones en el *GNRHR* tienen una variabilidad fenotípica muy amplia, incluso dentro de una misma familia. La pérdida completa de la función de este receptor es causa de HH grave, cuyo fenotipo está representado por criptorquidia, micropene, ausencia de pubertad con falta de respuesta al tratamiento exógeno con GnRH. En cambio, las resistencias parciales a GnRH resultan de fenotipos menos pronunciados. Los varones pueden presentar pubertad atrasada o lentamente progresiva y en el caso de las mujeres pueden lograr desarrollo de sus mamas, pero luego el desarrollo puberal se detiene o entelecece. Para producir ovulación es necesaria la administración exógena de altas dosis de GnRH.

"KISS1 Receptor"(MIN *604161, GPR54/KISS1R)

El *KISS1R* es un receptor de membrana acoplado a proteína G. La proteína KISS1 (MIM *603286) es su ligando. Mutaciones en el GPR54/KISS1R son causa de HH en humanos y ratones^{24,25}. En el hipotálamo regula la secreción y amplitud de GnRH, controlando en parte el eje HPG. Los sujetos con HH secundario a mutaciones en el KISS1R tienen pulsos de LH de amplitud reducida, pero normal en frecuencia. Tanto hombres como mujeres con mutaciones del *GPR54/KISS1R* tienen gran sensibilidad a la administración exógena de GnRH con buenos resultados en fertilidad²⁶. Esto sugiere que las neuronas productoras de GnRH pueden migrar desde la placa olfatoria hasta el hipotálamo durante el desarrollo embrionario y que la capacidad de sintetizar GnRH esta conservada²⁵. Las neuronas productoras de KISS1 son muy sensibles a estrógenos y se ha implicado tanto en la retroalimentación negativa como positiva del hipotálamo²⁷. Los varones con mutaciones de la KISS1R pueden tener un fenotipo asociado a micropene y criptorquidia, y en las mujeres se puede asociar a pubertad retrasada.

"Tachykinin 3" (MIM *162330, TAC3) y **"Tachykinin receptor 3"(MIM *162332, TACR3)**

El rol de TAC3 y de TACR3 en la reproducción humana, ha sido identificado recientemente. El TAC3 (o neuroquinina B) tiene un rol como neurotransmisor excitatorio que actúa en las neuronas productoras de GnRH mediante un receptor acoplado a proteína G (*TACR3*). Mutaciones en estos genes se han descrito en cuatro familias con HH²⁸. El análisis funcional mostró que tanto las mutaciones del ligando como del receptor deterioran la señal *in vitro*. De esta forma, *TAC3* y *TACR3* parecen estar involucrados en la secreción de GnRH^{28,29}. En estos pacientes se han observado bajas concentraciones de LH con niveles normales o casi normales de FSH³⁰. Al parecer, es autosómico recesivo y se asocia a formas familiares de HH. En varones se ha descrito criptorquidia y micropene. La administración de GnRH normaliza la producción de esteroides sexuales, la liberación de LH y restaura la fertilidad³¹.

Artículo por Invitación

"Proprotein Convertase, Subtilisin/Kexin-Type, 1" (MIM *162150, PCSK1)

El *PCSK1* codifica para una enzima importante en el proceso de formación de hormonas a partir de pro-hormonas, entre ellas de pro-GnRH a GnRH. Mutaciones en este gen se asocian a obesidad, insuficiencia suprarrenal, hipoglicemia reactiva y una elevada concentración de varias pro-hormonas³².

Leptina (MIM +164160, LEP) y receptor de leptina (MIM +601007, LEPR)

La leptina es una hormona que controla la saciedad y el gasto energético a nivel hipotalámico. Actúa a través de su receptor (LEPR), el cual pertenece a la familia de receptores de citoquinas. En la actualidad existen más de doce sujetos con deficiencia congénita de leptina producto de mutaciones en su gen³³. Las características clínicas incluyen hiperfagia, obesidad, hipogonadismo y deterioro de la función de los linfocitos T. El tratamiento con leptina recombinante humana revierte las alteraciones descritas y ha sido utilizado para

facilitar el desarrollo puberal^{34,35}. Mutaciones homocigotas en el LEPR se manifiestan como obesidad grave de inicio precoz, ausencia de desarrollo puberal y menor secreción de hormonas de crecimiento y tiroestimulante (TSH)³⁵. En una cohorte de sujetos con obesidad grave de inicio temprano en la vida, la prevalencia de mutaciones en el *LEPR* fue de 3%³⁶.

Desarrollo y función de la pituitaria anterior

Durante el desarrollo embrionario, las células destinadas a formar la pituitaria anterior se originan en el piso de la boca y se diferencian en corticotropos (productoras de ACTH), tirotropos (productoras de TSH), lactotropos (productoras de prolactina) y gonadotropos (productoras de FSH y LH). Mutaciones en varios genes que regulan la diferenciación de la pituitaria anterior pueden originar HH, generalmente con deficiencias múltiples de hormonas hipofisiarias (DHHM). (Figura 2c).

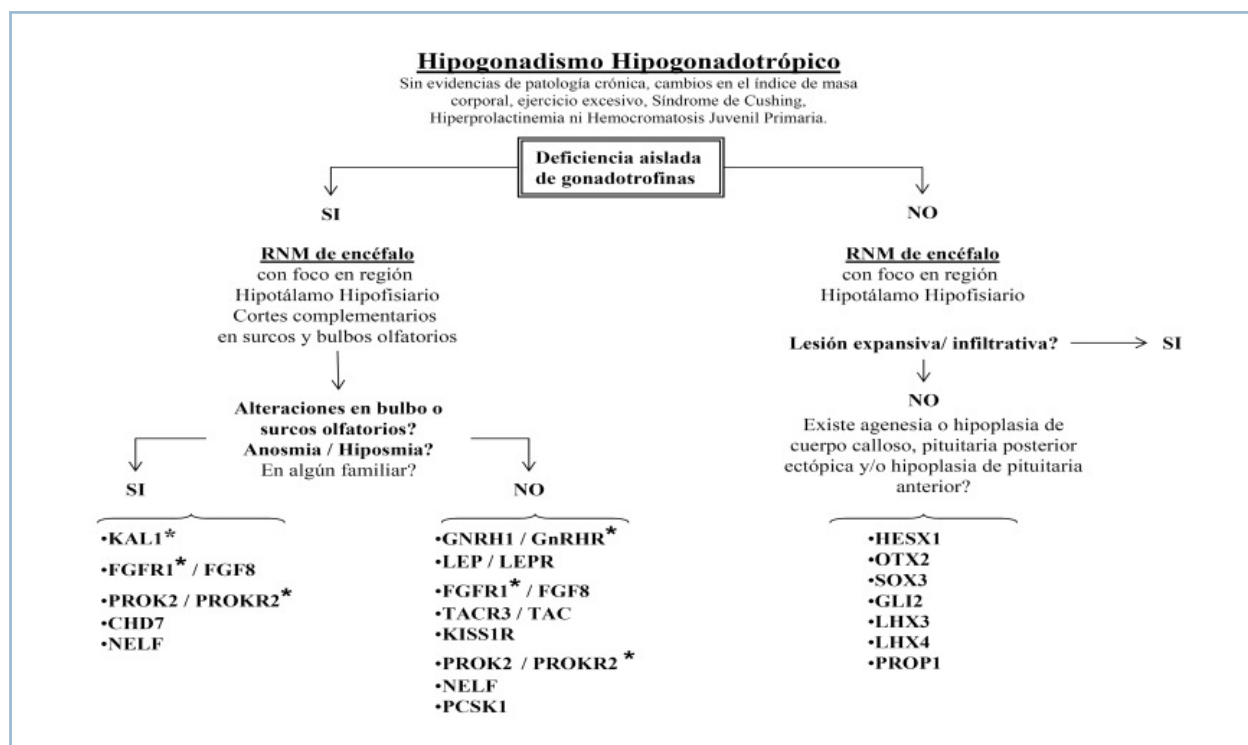


Figura 2. Algoritmo para la aproximación del diagnóstico genético en hipogonadismo hipogonadotrófico. RNM, resonancia nuclear magnética. *KAL1*, Kallmann syndrome 1 sequence; *FGFR1*, Fibroblast Growth Factor Receptor 1; *PROKR2*, Prokineticin Receptor-2; *PROK2*, Prokineticin-2; *CHD7*, chromodomain helicase DNA-binding protein 7; *FGF8*, Fibroblast Growth Factor 8; *NELF*, Nasal embryonic LHRH factor; *SOX2*, SRY-related high mobility group (HMG) box gene 2. *GNRH1*, Gonadotropin-Releasing Hormone 1; *GNRHR*, GnRH receptor; *KISS1R*, Receptor de Kisspeptin; *TAC3*, Tachykinin 3; *TACR3*, Tachykinin receptor 3; *PCSK1*, Proprotein Convertase, Subtilisin/Kexin-Type, 1 *LEP*, Leptina; *LEPR*, receptor de leptina. *HESX1*, Homeobox (expresado en células ES) 1; *OTX2*, Orthodenticle homeobox 2; *SOX3*, SRY-BOX 3; *GLI2*, GLI-kruppel family member 2; *LHX3*, LIM homeobox protein 3; *LHX4*, LIM homeobox protein 4; *PROP1*, Prophet of Pit1, paired-like homeodomain transcription factor. *Mutaciones en estos genes se han asociado a formas reversibles de hipogonadismo hipogonadotrófico.

Artículo por Invitación

"Homeobox (expressed in ES cells) 1" **(MIM *601802, HESX1)**

El *HESX1* codifica para un factor de transcripción. Es uno de los primeros genes expresados en el desarrollo del cerebro anterior e hipófisis. El *HESX1* es un represor del *PRO1*; esto permite que la hipófisis pueda desarrollarse antes de diferenciarse en forma definitiva^{37,38}. La delección de *Hesx1* en ratones causa defectos en el sistema nervioso y displasia de la pituitaria. En humanos, las mutaciones de *HESX1* han sido asociadas con displasia septo-óptica e hipopituitarismo congénito³⁷. Sin embargo, es una causa de hipopituitarismo congénito considerada como muy poco frecuente³⁸.

"Orthodenticle homeobox 2" **(MIM *600037, OTX2)**

El *OTX2* codifica para un factor de transcripción y tiene un rol en el desarrollo del cerebro. Mutaciones en el *OTX2* han sido identificadas en sujetos con anoftalmia o microftalmia, con o sin hipopituitarismo³⁹.

"SRY-BOX 3" (MIM *313430, SOX3)

El *SOX3* codifica para un factor de transcripción miembro del SOX (SRY-related HMG-box) involucrado en la regulación del desarrollo embriológico de la pituitaria anterior. Defectos en el *SOX3* producen DHHM ligado al cromosoma X (MIM #312000, PHPX). Los individuos afectados pueden tener ausencia de infundíbulo, hipoplasia de la pituitaria anterior y ectopia de la pituitaria posterior³⁹.

"GLI-kruppel family member 2" **(MIM *165230, GLI2)**

El *GLI2* codifica uno de los tres factores de transcripción en los vertebrados implicados como mediador obligado de la transducción de señal de "Sonic hedgehog". El fenotipo asociado con mutaciones en este gen se caracteriza por holoprosencefalia, Síndrome de Cefalo-Polidactilia, Síndrome de Pallister-Hall (MIM #146510), Polidactilia Preaxial tipo IV, Polidactilia Postaxial tipo A1 y B³⁹. Recientemente el fenotipo de esta mutación se ha extendido a sujetos con hipopituitarismo sin defectos de la línea media con anomalías digitales variables.

"LIM homeobox protein 3" (MIM *600577, LHX3)

El *LHX3* es un factor de transcripción necesario para el desarrollo de la pituitaria anterior. En el humano, mutaciones homocigotas resultan en DHHM, tales como GH, prolactina, TSH y FSH/LH. La mayoría de los pacientes tienen deficiencia grave de estas hormonas. Se ha asociado a alteraciones a nivel cervical, con o sin restricción de la rotación del cuello⁴⁰. Algunos sujetos tienen hipoacusia neurosensorial bilateral; insuficiencia suprarrenal secundaria a la deficiencia de ACTH, alteraciones cutáneas y esqueléticas⁴¹. La resonancia nuclear magnética (RNM) puede poner en evidencia una hipoplasia de la pituitaria anterior con una pituitaria posterior normal; también se puede observar la presencia de microadenomas.

"LIM homeobox protein 4" (MIM *602146, LHX4)

Este factor de transcripción participa en el desarrollo de la pituitaria anterior. Mutaciones en este gen han sido reportadas en asociación a deficiencia de GH, TSH y ACTH. En algunos casos pueden presentar alteraciones en la liberación de gonadotrofinas. En la RNM se observa una hipoplasia de la pituitaria anterior con una pituitaria posterior no descendida o ectópica; pueden además observarse anomalías a nivel del cerebelo.

"Prophet of Pit1, paired-like homeodomain transcription factor" (MIM *601538, PROP1)

El *PROP1* codifica para un factor de transcripción que participa en la ontogénesis de los gonadotrofos, somatotrofos y de algunos tirotrofos. Mutaciones en este gen, resulta en DHHM (LH, FSH, GH, PRL y TSH). La deficiencia de gonadotrofinas es progresiva y si bien la producción de ACTH suele estar conservada se han descrito sujetos con deficiencia progresiva de ACTH y en otros casos deficiencias parciales de GH, PRL y TSH donde el signo cardinal fue el HH⁴². En la RNM la pituitaria anterior puede ser pequeña o también tener un volumen fluctuante llegando incluso a involucionar.

Mutaciones en la gonadotrofinas y en sus receptores

Las gonadotrofinas son heterodímeros que consisten en una sub-unidad β específica para FSH y LH unidas en forma no covalente a una sub-unidad α común. Mutaciones graves en la sub-unidad α son infrecuentes en el humano, ya que las alteraciones que originaría en la hormona β Gonadotrofina Coriónica conducen a abortos. Sin embargo, se han descrito varias mutaciones en la sub unidad β de la FSH (FSH β), de la LH (LH β) como en sus receptores (Figura 1d).

Hormona folículo estimulante, sub-unidad beta (MIM *136530, FSH β) y su receptor (MIM *136435, FSHR)

El gen de la FSH β codifica para una en una glicoproteína de 129 amino ácidos. Es producida por los gonadotrofos en la pituitaria anterior. Las mutaciones en el FSH β han sido asociadas con retraso del desarrollo puberal, ausencia del desarrollo mamario y amenorrea primaria⁴³⁻⁴⁶. El FSHR, es un receptor con siete dominios transmembrana y esta acoplado a Proteína G. Mutaciones inactivantes en el FSHR, homocigotos o heterocigotas compuestas, se caracterizan por pobre desarrollo de caracteres sexuales secundarios, amenorrea primaria e HH familiar⁴⁷. La FSH β no es necesaria para el desarrollo de folículos primordiales, pero si lo es para la producción de estrógenos en la granulosa. En la histología se ha observado folículos primarios normales o aumento de densidad de pequeños folículos comparado con mujeres sanas pareadas por edad⁴⁸. La maduración folicular, ovulación y fertilidad se pueden obtener con FSH β recombinante. En el caso de los hombres, la FSH β es esencial para el inicio de la espermatogénesis y mantención de una adecuada producción de espermatozoides⁴⁹.

Artículo por Invitación

Hormona luteinizante, sub-unidad beta (MIM +152780, LHβ) y su receptor (MIM +152790, LHCGR)

La LHβ tiene un rol central en promover la espermatogénesis y ovulación. Regula la esteroidogénesis actuando en su receptor en las células de Leydig y en la teca. Mutaciones en el LHβ ha sido reportada en 2 sujetos con pubertad retrasada, bajas concentraciones de testosterona y alteraciones en la espermatogénesis^{50,51}. El tratamiento con β-gonadotrofina coriónica humana (β- hCG) incrementó las concentraciones de testosterona circulante y permitió la virilización⁵⁰.

Durante la vida intrauterina en los sujetos 46, XY la acción de β- hCG y LHβ son necesarias para un adecuado desarrollo de los caracteres sexuales primarios. La β- hCG puede ser suficiente para lograr niveles de testosterona que permitan una adecuada virilización del feto 46, XY. Pacientes con mutaciones inactivantes del *LHCGR* tienen hipoplasia de las células de Leydig, con deterioro en la acción de β- hCG y LHβ en la producción de testosterona, causando una inadecuada virilización⁵². Dependiendo de la actividad residual del receptor de *LHCGR* el fenotipo de estos sujetos puede variar entre ausencia de virilización (con genitales externos femeninos, tercio distal de la vagina, ausencia de útero, ausencia de desarrollo mamario durante la pubertad y amenorrea primaria), hipospadia, ausencia de caracteres sexuales secundarios e infertilidad. Las mujeres con mutaciones homocigotas del *LHCGR* pueden desarrollar caracteres sexuales secundarios pero en ausencia de acción de la LH no logran ovular y tienen amenorrea u oligomenorrea⁵².

Receptores nucleares expresados en el eje reproductivo**"DSS-AHC Critical Region on the X Chromosome 1, GENE 1" (MIM *300473, DAX1/NR0B1).**

Mutaciones o deleciones en el *DAX1* se han asociado a hipoplasia suprarrenal congénita (HSC) ligada al cromosoma X. Generalmente los individuos con mutaciones en este gen debutan con insuficiencia suprarrenal primaria precozmente en la vida, aunque también se han descrito formas de presentación tardía^{53,54}. El compromiso mineralocorticoideo suele ser grave y puede preceder al compromiso de glucocorticoides. El HH es diagnosticado durante la pubertad y suele estar asociado a cierto grado de disfunción testicular que origina un deterioro en la espermatogénesis. Variaciones del fenotipo lo son mujeres portadoras con retraso del desarrollo puberal y hombres con formas parciales de hipogonadismo e insuficiencia suprarrenal de debut en la vida adulta. En ausencia de insuficiencia suprarrenal, mutaciones en *DAX1* parece ser una causa poco probable de HH⁵⁵.

En resumen

Una adecuada actividad del eje HPG depende de la acción orquestada de una verdadera red de genes, cuya expresión e interacción es modulada en parte por el medio ambien-

te. El diagnóstico diferencial entre formas reversibles de HH y Retardo Constitucional del Desarrollo puede ser difícil; especialmente en aquellos casos de HH que revierten antes de los 20 años. Esto se ha observado en sujetos con mutaciones en *KAL1*, *FGFR1*, *GnRHR* y *PROKR2*. Se asocian a una activación tardía de la secreción pulsátil del gonadotrofo. En los varones se puede sospechar esta variante de HH al observar crecimiento testicular en ausencia de tratamiento hormonal diferente a la testosterona. Algunas personas sugieren reevaluar el diagnóstico de HH suspendiendo la administración de testosterona y observando como progresa el crecimiento testicular, producción endógena de testosterona y gonadotrofinas después de los dieciocho años de edad. La posibilidad de realizar un diagnóstico genético en un sujeto con hipogonadismo hipogonadotrófico es de aproximadamente 30%. La prevalencia de mutaciones en el Síndrome de Kallmann es: *KAL1* ≈ 10-20%; *FGFR1* ≈ 10%; *FGF8* < 2%; *PROKR2* ≈ 5%; *PROK2* ≈ 2,5%; *NELK* ≈ 1%. La prevalencia de mutaciones en el hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático es: *GnRHR* ≈ 10-40%; *GnRH1* < 1%; *KISS1R* < 3%; *PROKR2* ≈ 1%; *PROK2* ≈ 1%; *FGFR1* ≈ 3%; *FGF8* < 2%; *CHD7* ≈ 5%. El fenotipo y la historia familiar podrían orientar el estudio para identificar las mutaciones asociadas a HH (Figura 2). Esto permitiría entregar consejo genético, caracterizar mejor su historia natural, poder realizar diagnóstico diferencial con formas graves de retraso constitucional del desarrollo y reconocer aquellas formas potencialmente reversibles.

Agradecimientos

Al Dr. John C Achermann por su orientación en la elaboración de este manuscrito.

Referencias

1. Franco B, Guioli S, Pragliola A, Incerti B, Bardoni B, Tonlorenzi R, et al. 1991. A gene deleted in Kallmann's syndrome shares homology with neural cell adhesion and axonal path-finding molecules. *Nature* 353: 529-553.
2. Ribeiro RS, Vieira TC, Abucham J. 2007. Reversible Kallmann syndrome: report of the first case with a *KAL1* mutation and literature review. *Eur J Endocrinol* 156: 285-290.
3. Dode C, Levilliers J, Dupont JM, De PA, Le DN, Soussi-Yanicostas N, et al. 2003. Loss-of-function mutations in *FGFR1* cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 33: 463-465.
4. Salenave S, Chanson P, Bry H, Pugeat M, Cabrol S, Carel JC, et al. 2008. Kallmann's syndrome: a comparison of the reproductive phenotypes in men carrying *KAL1* and *FGFR1/KAL2* mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 758-763.
5. Pitteloud N, Acierno JS Jr, Meysing AU, Dwyer AA, Hayes FJ, Crowley WF Jr. 2005. Reversible kallmann syndrome, delayed puberty, and isolated anosmia occurring in a single family with a mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1317-1322.

Artículo por Invitación

6. Xu N, Qin Y, Reindollar RH, Tho SPT, McDonough PG, Layman LC. 2007. A Mutation in the Fibroblast Growth Factor Receptor 1 Gene Causes Fully Penetrant Normosmic Isolated Hypogonadotropic Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1155-1158.
7. Abreu AP, Trarbach EB, de Castro M, Frade Costa EM, Versiani B, Matias Baptista MT et al. 2008. Loss-of-Function Mutations in the Genes Encoding Prokineticin-2 or Prokineticin Receptor-2 Cause Autosomal Recessive Kallmann Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 4113-4118.
8. Dode C, Teixeira L, Levilliers J, Fouveaut C, Bouchard P, Kottler ML, et al. 2006. Kallmann syndrome: mutations in the genes encoding prokineticin-2 and prokineticin receptor-2. *PLoS Genet* 2: e175.
9. Pitteloud N, Zhang C, Pignatelli D, Li JD, Raivio T, Cole LW et al. 2007. Loss-of-function mutation in the prokineticin 2 gene causes Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism 2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 17447-17452.
10. Jongmans MC, van Ravenswaaij-Arts CM, Pitteloud N, Ogata T, Sato N, Claahsen-van der Grinten HL, et al. 2009. CHD7 mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome-the clinical overlap with CHARGE syndrome. *Clin Genet* 75: 65-71.
11. Ogata T, Fujiwara I, Ogawa E, Sato N, Uda K, Kosaki K. 2006. Kallmann syndrome phenotype in a female patient with CHARGE syndrome and CHD7 mutation. *Endocr J* 53: 741-743.
12. Kim HG, Kurth I, Lan F, Melicani I, Wenzel W, Eom SH, et al. 2008. Mutations in CHD7, encoding a chromatin-remodeling protein, cause idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Am J Hum Genet* 83: 511-519.
13. Meyers EN, Lewandoski M, y Martin GR. 1998. An Fgf8 mutant allelic series generated by Cre- and FLP-mediated recombination. *Nat Genet* 18: 136-141.
14. Falardeau J, Chung WC, Beenken A, Raivio T, Plummer L, Sidis Y, et al. 2008. Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. *J Clin Invest* 118: 2822-2831.
15. Kramer PR, Wray S. 2001. Nasal embryonic LHRH factor (NELF) expression within the CNS and PNS of the rodent. *Brain Res Gene Expr Patterns* 1: 23-26.
16. Miura K, Acierno JS Jr, Seminara SB. 2004. Characterization of the human nasal embryonic LHRH factor gene, NELF, and a mutation screening among 65 patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH). *J Hum Genet* 49: 265-268.
17. Pitteloud N, Quinton R, Pearce S, Raivio T, Acierno J, Dwyer A, et al. 2007. Digenic mutations account for variable phenotypes in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Invest* 117: 457-463.
18. Tziaferi V, Kelberman D, Dattani MT. 2008. The role of SOX2 in hypogonadotropic hypogonadism. *Sex Dev* 2: 194-199.
19. Bouligand J, Ghervan C, Tello JA, Brailly-Tabard S, Salenave S, Chanson P, et al. 2009. Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 mutation. *N Engl J Med* 360: 2742-2748.
20. Chan YM, de GA, Lang-Muritano M, Plummer L, Cerrato F, Tsirias S, et al. 2009. GNRH1 mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106: 11703-11708.
21. Bedecarrats GY, Kaiser UB. 2007. Mutations in the human gonadotropin-releasing hormone receptor: insights into receptor biology and function. *Semin Reprod Med* 25: 368-378.
22. Beranova M, Oliveira LM, Bedecarrats GY, Schipani E, Vallejo M, Ammini AC, et al. 2001. Prevalence, phenotypic spectrum, and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1580-1588.
23. Karges B, Karges W, de RN. 2003. Clinical and molecular genetics of the human GnRH receptor. *Hum Reprod Update* 9: 523-530.
24. de Roux RN, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. 2003. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 10972-10976.
25. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, et al. 2003. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 349: 1614-1627.
26. Pallais JC, Bo-Abbas Y, Pitteloud N, Crowley WF Jr, Seminara SB. 2006. Neuroendocrine, gonadal, placental, and obstetric phenotypes in patients with IHH and mutations in the G-protein coupled receptor, GPR54. *Mol Cell Endocrinol* 254-255: 70-77.
27. Clarkson J, Herbison AE. 2006. Postnatal development of kisspeptin neurons in mouse hypothalamus; sexual dimorphism and projections to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology* 147: 5817-5825.
28. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, Yalin AS, Kotan LD, Porter KM, et al. 2009. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet* 41: 354-358.
29. Guran T, Tolhurst G, Bereket A, Rocha N, Porter K, Turan S, et al. 2009. Hypogonadotropic hypogonadism due to a novel missense mutation in the first extracellular loop of the neurokinin B receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 3633-3639.
30. Brioude F, Bouligand J, Trabado S, Francou B, Salenave S, Kamenicky P et al. 2010. Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype-phenotype relationships. *Eur J Endocrinol* 162: 835-851.
31. Young J, Bouligand J, Francou B, Raffin-Sanson ML, Gaillez S, Jeanpierre M, et al. 2010. TAC3 and TACR3 defects cause hypothalamic congenital hypogonadotropic hypogonadism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 2287-2295.
32. O'Rahilly S, Gray H, Humphreys PJ, Krook A, Polonsky KS, White A, et al. 1995. Brief report: impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. *N Engl J Med* 333: 1386-1390.
33. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. 1997. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387: 903-908.
34. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. 1999. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 341: 879-884.

Artículo por Invitación

35. Farooqi IS, Wangenstein T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, et al. 2007. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 356: 237-247.
36. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. 1998. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 392: 398-401.
37. Dattani MT, Martínez-Barbera JP, Thomas PQ, Brickman JM, Gupta R, Martensson IL, et al. 1998. Mutations in the homeobox gene *HESX1/Hesx1* associated with septo-optic dysplasia in human and mouse. *Nat Genet* 19: 125-133.
38. McNay DEG, Turtin JP, Kelberman D, Woods KS, Brauner R, Papadimitriou A, et al. 2007. *HESX1* Mutations Are an Uncommon Cause of Septo-optic Dysplasia and Hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 691-697.
39. Kelberman D, Rizzoti K, Lovell-Badge R, Robinson IC, Dattani MT. 2009. Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse. *Endocr Rev* 30: 790-829.
40. Pfaeffle RW, Savage JJ, Hunter CS, Palme C, Ahlmann M, Kumar P, et al. 2007. Four Novel Mutations of the *LHX3* Gene Cause Combined Pituitary Hormone Deficiencies with or without Limited Neck Rotation. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1909-1919.
41. Rajab A, Kelberman D, de Castro SCP, Biebertmann H, Shaikh H, Pearce K, et al. 2008. Novel mutations in *LHX3* are associated with hypopituitarism and sensorineural hearing loss. *Hum Mol Genet* 17: 2150-2159.
42. Reynaud R, Barlier A, Vallette-Kasic S, Saveanu A, Guillet MP, Simonin G, et al. 2005. An Uncommon Phenotype with Familial Central Hypogonadism Caused by a Novel *PROT1* Gene Mutant Truncated in the Transactivation Domain. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4880-4887.
43. Kottler ML, Chou YY, Chabre O, Richard N, Polge C, Brailly-Tabard S, et al. 2010. A new FSH{beta} mutation in a 29-year-old woman with primary amenorrhea and isolated FSH deficiency: functional characterization and ovarian response to human recombinant FSH. *Eur J Endocrinol* 162: 633-641.
44. Layman LC, Lee EJ, Peak DB, Namnoum AB, Vu KV, van Lingen BL, et al. 1997. Delayed puberty and hypogonadism caused by mutations in the follicle-stimulating hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med* 337: 607-611.
45. Layman LC. 2002. Human gene mutations causing infertility. *J Med Genet* 39: 153-161.
46. Matthews CH, Borgato S, Beck-Peccoz P, Adams M, Tone Y, Gambino G, et al. 1993. Primary amenorrhoea and infertility due to a mutation in the beta-subunit of follicle-stimulating hormone. *Nat Genet* 5: 83-86.
47. Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, Sistonen P, Tapanainen J, Gromoll J, et al. 1995. Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 82: 959-968.
48. Meduri G, Touraine P, Beau I, Lahuna O, Desroches A, Vacher-Lavenu MC, et al. 2003. Delayed puberty and primary amenorrhoea associated with a novel mutation of the human follicle-stimulating hormone receptor: clinical, histological, and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3491-3498.
49. Plant TM, Marshall GR. 2001. The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates. *Endocr Rev* 22: 764-786.
50. Valdes-Socin H, Salvi R, Daly AF, Gaillard RC, Quatresooz P, Tebeu PM, et al. 2004. Hypogonadism in a patient with a mutation in the luteinizing hormone beta-subunit gene. *N Engl J Med* 351: 2619-2625.
51. Weiss J, Axelrod L, Whitcomb RW, Harris PE, Crowley WF, Jameson JL. 1992. Hypogonadism caused by a single amino acid substitution in the beta subunit of luteinizing hormone. *N Engl J Med* 326: 179-183.
52. Latronico AC, Anasti J, Arnhold JJ, Rapaport R, Mendonca BB, Bloise W, et al. 1996. Brief report: testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by inactivating mutations of the luteinizing hormone-receptor gene. *N Engl J Med* 334: 507-512.
53. Achermann JC, Meeks JJ, Jameson JL. 2001. Phenotypic spectrum of mutations in *DAX-1* and *SF-1*. *Mol Cell Endocrinol* 185: 17-25.
54. Achermann JC, Jameson JL. 2001. Advances in the molecular genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14: 3-15.
55. Achermann JC, Gu WX, Kotlar TJ, Meeks JJ, Sabacan LP, Seminara SB, et al. 1999. Mutational analysis of *DAX1* in patients with hypogonadotropic hypogonadism or pubertal delay. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 4497-4500.

Artículo por Invitación

La revista Chilena de Endocrinología continúa en este número la publicación de una serie de artículos, en que prestigiosos médicos radiólogos darán a conocer su experiencia en el estudio de imágenes que sustenten en forma práctica y docente el contenido del texto escrito. En esta ocasión los Dres. Isidro Huete y Pablo Riquelme presentan una serie de "Neuroimágenes en Patología Hipotalámica y Supraselar".

El Editor

Neuroimágenes en patología hipotalámica y supraselar

Isidro Huete L. y Pablo Riquelme M.¹

Neuroimaging in hypothalamic and suprasellar pathology

Introducción

En el estudio de los pacientes que presentan un cuadro clínico compatible con una lesión de la región hipotalámica y/o supraselar, la Resonancia Magnética (RM) es el método de elección¹⁻³. La RM obtiene imágenes de alta resolución, que hacen posible localizar tumores pequeños, definir su morfología, medir características de la señal T1 y T2, que ayudan a identificar sus diferentes componentes y, en caso de sospechar calcificaciones, se pueden utilizar secuencias de gradiente (T2*) o susceptibilidad magnética (SWI) que las podrán identificar. En todos los estudios de RM debe considerarse el uso de contraste paramagnético; la evaluación de los patrones de comportamiento con la inyección de Gadolinio permite diferenciar entre lesiones de señal similar en T1 y T2. La presencia o ausencia de refuerzo facilita el diagnóstico diferencial; por ejemplo, en los hamartomas hipotalámicos, la típica ausencia de refuerzo ayudará a establecer el diagnóstico⁴⁻⁶.

Para obtener imágenes diagnósticas con RM es necesario hacer cortes finos de < 2 mm (sagital y coronal) pre y postcontraste, que incluyan además de la región de interés, una evaluación completa del encéfalo, necesaria en caso de tratarse de una patología que comprometa en forma secundaria la región hipotalámica; en estos pacientes es recomendable solicitar una RM de cerebro con énfasis en la región selar.

El análisis de los hallazgos observados en un examen de RM, cumpliendo con los protocolos adecuados, más la in-

formación clínica y de laboratorio ayudarán a establecer el diagnóstico más probable en la mayoría de los casos⁷⁻⁹.

En algunos tumores, el análisis de la composición metabólica del tejido con las técnicas de espectroscopia puede ayudar a definir la histología¹⁰.

Anatomía normal de la región hipotalámica

El hipotálamo se desarrolla del neuroectodermo del cerebro primitivo al igual que la neurohipófisis y forma parte del diencefalo. Se localiza, como su nombre lo indica, debajo del tálamo, en la región supraselar e inferior al tercer ventrículo.

La anatomía de la región hipotalámica se define y analiza en las secuencias sagitales T2 y T1 sin y con Gadolinio, que demuestran con nitidez las estructuras del hipotálamo desde la lámina terminalis y el quiasma óptico anteriormente hasta los cuerpos mamilares posteriormente (Figuras 1 A y B). Entre estos reparos anatómicos se encuentran el tuber cinereum, la eminencia mediana y el tallo infundibular, que tiene diámetro transversal de 3 mm en su base y 2 mm en la inserción pituitaria¹¹.

Con la inyección de contraste paramagnético, el tallo infundibular y la glándula pituitaria, que no poseen barrera hemato-encefálica, muestran un refuerzo intenso y homogéneo.

El conocimiento de los detalles de la morfología normal y características de señal facilitará la interpretación de los

Departamento de Radiología Pontificia Universidad Católica de Chile.

¹Residente Becario de Radiología.

Correspondencia:

Dr. Isidro Huete L.

E-mail: ihuete@med.puc.cl

Recibido: 10 Marzo 2011

Aceptado: 11 Marzo 2011

Artículo por Invitación

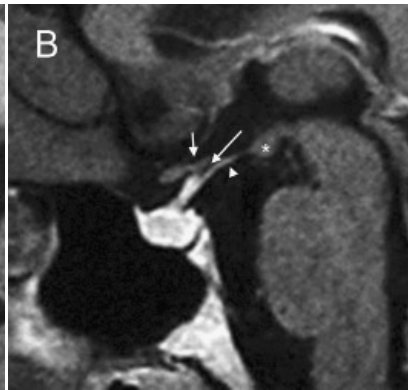
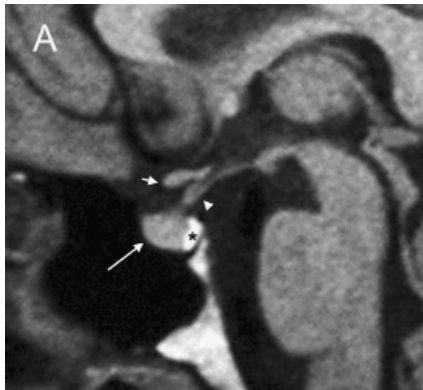


Figura 1. Anatomía normal de la región hipotálamo-hipofisiaria. La neurohipófisis destaca por su hiperintensidad en secuencias T1w sin uso de gadolinio. Obsérvese el refuerzo en la imagen con gadolinio de la adenohipófisis y el infundíbulo. A) Corte sagital T1w sin gadolinio (flecha larga = adenohipófisis; asterisco = neurohipófisis; flecha corta = quiasma óptico; punta de flecha = infundíbulo). B) Corte sagital T1w con gadolinio (flecha corta = receso quiasmático del tercer ventrículo, flecha larga = receso infundibular del tercer ventrículo; punta de flecha = tuber cinereum; asterisco = cuerpos mamilares).

hallazgos y permitirá localizar con precisión la lesión, primer paso para alcanzar un diagnóstico correcto.

Lesiones de la región infundibular e hipotalámica

El infundíbulo e hipotálamo pueden comprometerse en una amplia gama de patologías (Tabla 1) entre las que se incluyen anomalías del desarrollo, quistes de múltiples orígenes, tumores primarios del SNC, metástasis, patologías de origen vascular (aneurismas) y enfermedades infecciosas, inflamatorias y granulomatosas. Entre las anomalías del desarrollo se debe mencionar en primer lugar la neurohipófisis ectópica, que se localiza en la región hipotalámica, habitualmente en la eminencia mediana (Figura 2), lo que es causado por un defecto de la migración neuronal durante la embriogénesis¹², que se puede asociar con menor desarrollo o ausencia del tallo pituitario.



Figura 2. Neurohipófisis ectópica. En la imagen sagital de RM ponderada en T1w sin uso de gadolinio se observa posición anormal de la neurohipófisis, espontáneamente hiperintensa en T1w, situada inmediatamente ventral al tuber cinereum (flecha).

Tabla 1. Clasificación de la patología supraselar

Congénita

- Neurohipófisis ectópica
- Malformaciones del desarrollo.
 - Quiste de la bolsa de Rathke
 - Quiste aracnoidal
 - Quiste dermoide
 - Quiste epidermoide
 - Hamartoma
 - Lipoma

Tumoral primaria

- Craniofaringioma
- Meningioma
- Glioma quiasma / hipotalámico
- Linfoma primario del SNC
- Germinoma

Tumoral secundaria

- Metástasis
- Linfoma secundario

Inflamatoria

- Sarcoidosis
- Granulomatosis de Wegener
- Histiocitosis de células de Langerhans
- Infundibulo-hipofisitis linfocitaria

Infecciosa

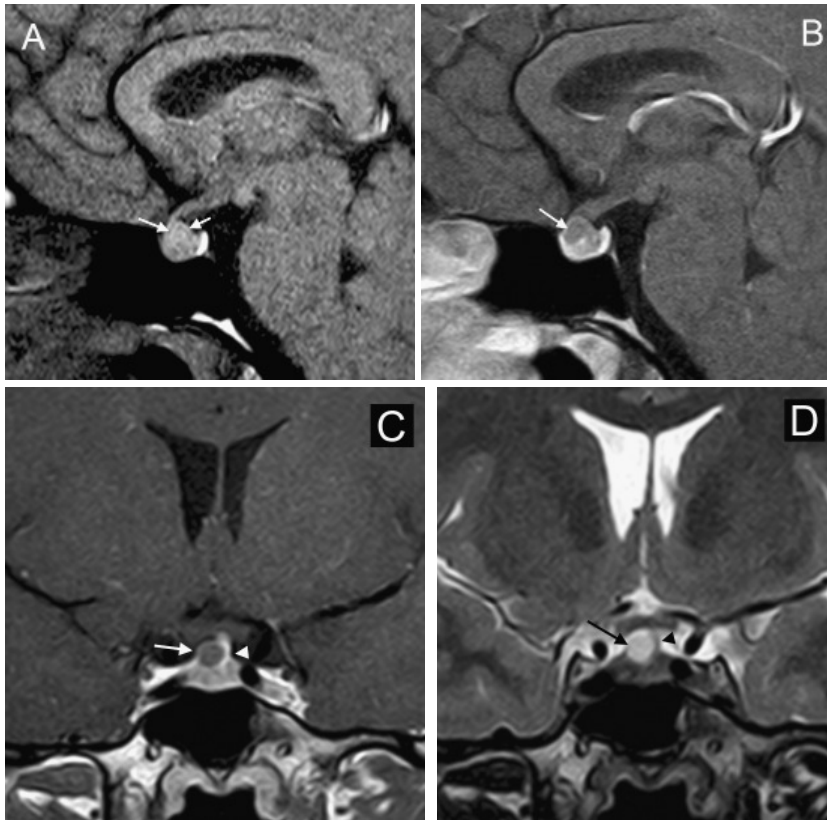
- Cisticercosis
- Tuberculosis

Vascular

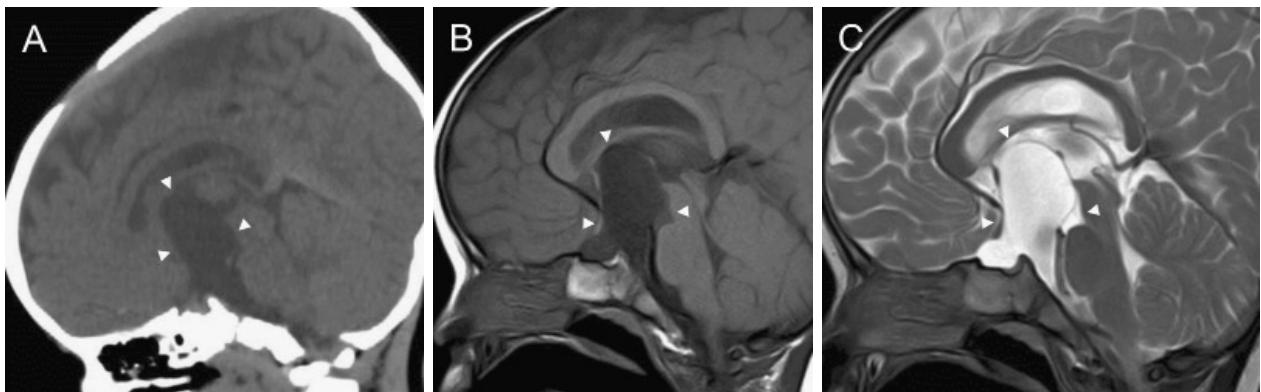
- Aneurismas

Las lesiones hipotalámicas pueden manifestarse clínicamente con: pubertad precoz, déficit hormonal o un síndrome diencefálico. En los casos asociados con déficit hormonal se observa falla en el crecimiento y diabetes insípida¹³. Los pacientes con hamartomas del tuber cinereum, estructura de sustancia blanca que forma parte del sistema límbico, pueden presentar crisis convulsivas acompañadas de risa (gelásticas). En los tumores hipotalámicos de mayor tamaño las manifestaciones clínicas están asociadas a hipertensión intracraneana, hidrocefalia y compromiso de la visión.

Artículo por Invitación



Figuras 3. Quiste de Rathke supraselar. En los cortes sagitales T1w sin (A) y con gadolinio (B) se identifica una lesión supraselar (flechas) levemente hiperintensa respecto a la glándula pituitaria y que no presenta realce tras la administración de contraste paramagnético. El corte coronal T1w con gadolinio (C) demuestra su ubicación parasagital derecha (flechas), con desviación hacia la izquierda del tallo hipofisiario (puntas de flecha). El corte coronal T2w (D) muestra la hiperseñal del contenido del quiste (flecha).



Figuras 4. Quiste aracnoidal. La reconstrucción sagital de TAC sin contraste yodado, muestra una lesión hipodensa supraselar (puntas de flecha), con densidad similar al LCR, que deforma el tercer ventrículo e hipotálamo (A). Cortes sagitales de RM ponderados en T1w y T2w (B y C), que confirman el diagnóstico de quiste aracnoidal, que presenta patrón de señal idéntico al LCR.

Quiste de la bolsa de Rathke

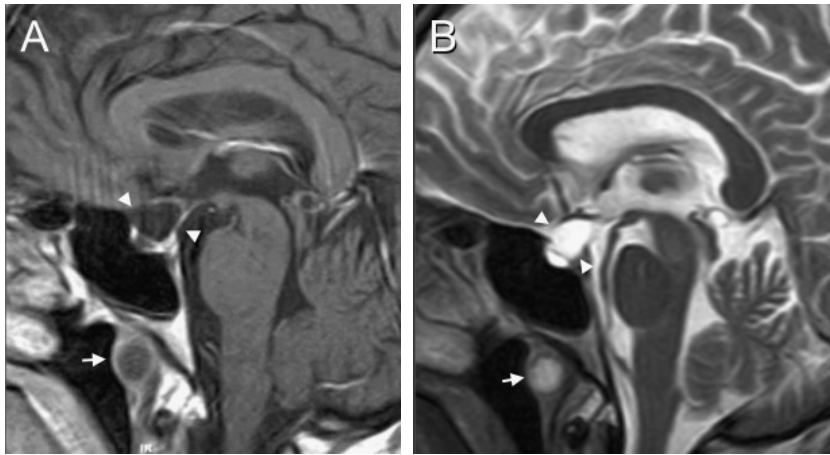
Los quistes de la bolsa o hendidura de Rathke son quistes congénitos, no neoplásicos, derivados de remanentes de la bolsa de Rathke, que se presentan con mayor frecuencia en la tercera década de la vida. En la mayoría de los casos son lesiones intraselares¹⁴⁻¹⁶ y un tercio de ellos pueden estar en ubicación supraselar (Figuras 3 A, B, y D)

Ocasionalmente en niños estos quistes pueden ser difíciles de distinguir de los craneofaringiomas quísticos no calcificados (10-20% de los craneofaringiomas en niños).

Quiste aracnoidal

Corresponden a quistes congénitos producidos por duplicación de la membrana aracnoides que acumulan líquido ce-

Artículo por Invitación



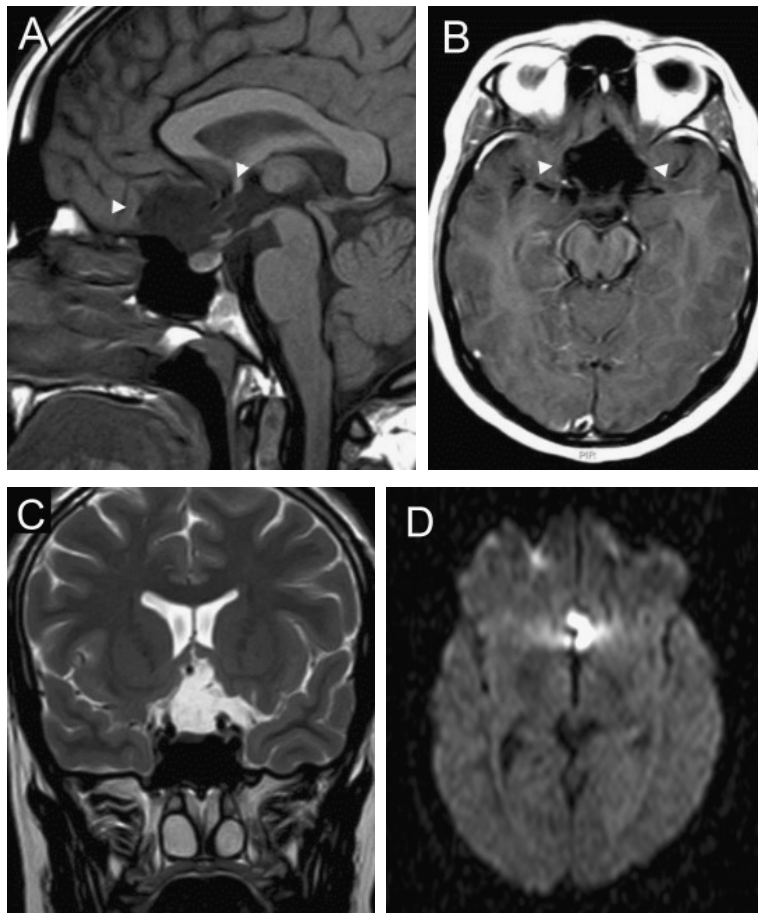
Figuras 5. Quiste Aracnoidal. Cortes sagitales T1w con gadolinio (A) y T2w (B) muestran un quiste aracnoidal supraselar que desplaza hacia craneal el quiasma óptico, desplaza hacia dorsal el tallo hipofisario y deforma la glándula pituitaria (puntas de flecha). Incidentalmente se observa un quiste de Thornwald en la nasofaringe (flecha).

faloraquídeo. La mayoría se localizan en la fosa temporal y sólo el 10% de los casos en la región supraselar, donde pueden producir hidrocefalia obstructiva por compresión del tercer ventrículo (Figuras 4 A, B y C). Con fines de tratamiento los quistes supraselares se clasifican en comunicantes y no comunicantes¹⁷. Para definir esta condición se utiliza una cisternografía (realizada con RM o TAC). En las neuroimágenes el contenido del quiste es igual al LCR, (Figura 5 A y B), sus paredes no se refuerzan y las secuencias de difusión no muestran restricción.

Quistes dermoide y epidermoide

Los quistes dermoide y epidermoide son quistes congénitos originados en restos epiteliales que quedan incluidos durante la etapa de cierre del tubo neural, (entre la 3-5 semanas de gestación). Ambos poseen una cápsula, que en el quiste epidermoide tiene sólo epitelio escamoso, mientras que en el caso del dermoide la pared y el contenido del quiste contiene además elementos derivados de la dermis: grasa, glándulas sebáceas, pelo. Crecen lentamente por acumulación de células descamadas desde la cápsula y habitualmente se presentan en adultos jóvenes. Clínicamente los quistes ubicados en la cisterna supraselar, pueden presentarse con alteraciones visuales y endocrinológicas (diabetes insípida).

En la imagen con RM las características del quiste dermoide dependen de su contenido; en general sigue a la señal de la grasa y puede ser similar a los lipomas tanto en T1-w y T2-w. Con secuencias de supresión grasa los lipomas muestran mayor supresión de la señal



Figuras 6. Quiste Epidermoide. Cortes sagital y axial T1w (A y B) y corte coronal T2w (C) que muestran una lesión quística supraselar con extensión subfrontal, de contornos lobulados (puntas de flecha) y que no se realza con el uso de contraste paramagnético. La lesión presenta intensidad de señal ligeramente distinta a la del LCR y restricción a la difusión, caracterizada por intensa hiperseñal en secuencia DWI (D), hallazgo que la diferencia de un quiste aracnoidal.

Artículo por Invitación

que los quistes dermoides, lo que ayuda a diferenciarlos¹⁸. Raramente pueden tener calcificación periférica y mostrar refuerzo de la cápsula.

La localización de los quistes dermoides es generalmente en la línea media; en los epidermoides es variable y puede ser alejada de las estructuras de la línea media¹⁹. Los quistes epidermoides en las imágenes T1-w y T2-w son levemente hiperintensos y heterogéneos y pueden confundirse con un quiste aracnoidal cuya señal esta dada por el LCR. Las técnicas de difusión son muy útiles para diferenciar a ambos de los quistes aracnoidales, ya que muestran mayor señal que el LCR, lo que permite un diagnóstico preciso²⁰ (Figuras 6 A, B, C y D). Si se utiliza secuencia FLAIR el contenido del quiste también muestra mayor señal que el LCR.

Hamartoma

Los hamartomas hipotalámicos son malformaciones del desarrollo de aspecto tumoral localizadas en el tuber cinereum. Son más frecuentes en hombres y se presentan en las dos primeras décadas de la vida. Se clasifican en dos tipos: hamartomas parahipotalámicos, que son masas pedunculadas unidas al piso del tercer ventrículo y hamartomas intrahipotalámicos, que son sésiles. Estos últimos se asocian con crisis convulsivas gelásticas, a diferencia de los pedunculados que se asocian con mayor frecuencia con pubertad precoz²¹. Los hamartomas están constituidos por células gliales y neuronas similares a las del hipotálamo normal. En imágenes de RM, se observan como masas bien definidas en el tuber cinereum, pedunculadas o sésiles, isointensas o levemente hipointensas²² en T1w, iso-hiperintensas en T2w y típicamente no presentan refuerzo con el Gadolinio (Figura 7 y Figuras 8 A y B). Cuando el diagnóstico no es categórico se recomienda controlar; la ausencia de cambios en la morfología, tamaño y señal del hamartoma ayudará a confirmar esta etiología. Si se observa crecimiento está indicado realizar una biopsia.

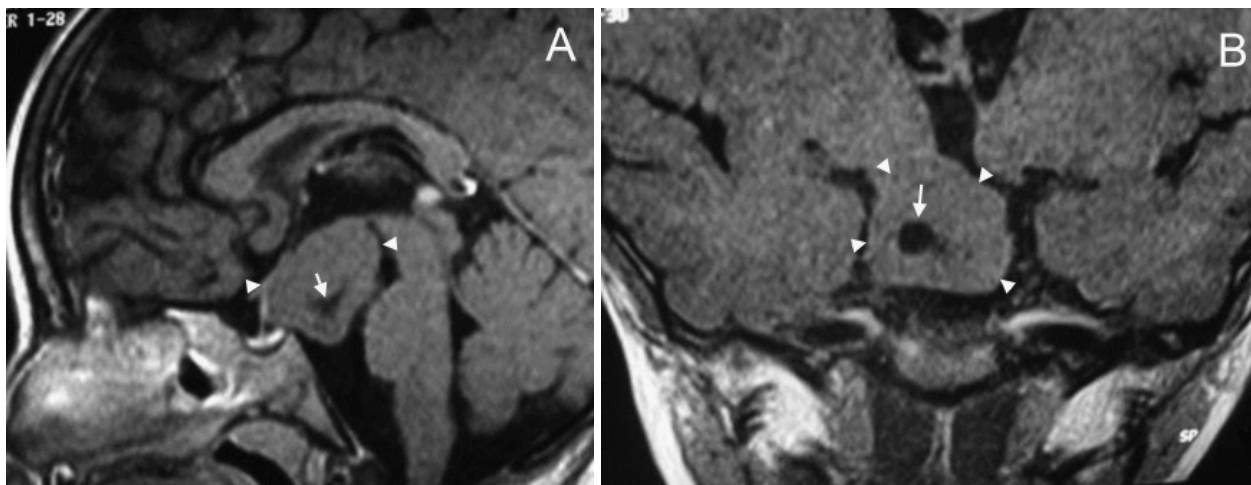
La espectroscopia con RM muestra disminución del N-acetil aspartato (NAA) y aumento del mioinositol cuando se compara con la sustancia gris²³.

Lipoma

Los lipomas intracraneales son malformaciones del desarrollo, que se cree son causados por una mala diferenciación de la meninge primitiva. Los lipomas tienden a localizarse en las estructuras de la línea media; en la región selar se ubican en el infundíbulo, tuber cinereum o en los nervios craneanos de la región. En la mayoría de los casos no crecen y corresponden a hallazgos incidentales, aunque ocasionalmente se



Figura 7. Hamartoma pediculado hipotalámico. Corte sagital T1w sin gadolinio donde se aprecia una masa pediculada posterior al tallo hipofisiario, delante de los cuerpos mamilares (asterisco) de intensidad de señal similar al parénquima cerebral.



Figuras 8. Hamartoma sésil. Cortes sagital y coronal T1w sin gadolinio (A y B). Masa hipotalámica sésil de intensidad de señal similar a la del parénquima encefálico (puntas de flecha), con un área hipointensa central correspondiente a zona de biopsia (flecha).

Artículo por Invitación

asocian con pubertad precoz²⁴. En RM tienen la señal característica del tejido graso (hiperintenso en T1-w y T2-w), perdiéndose la señal en secuencias con supresión de la grasa (Figura 9 y Figuras 10 A, B, C y D). Los osteolipomas son un grupo especial que muestra grasa y calcificación²⁵.

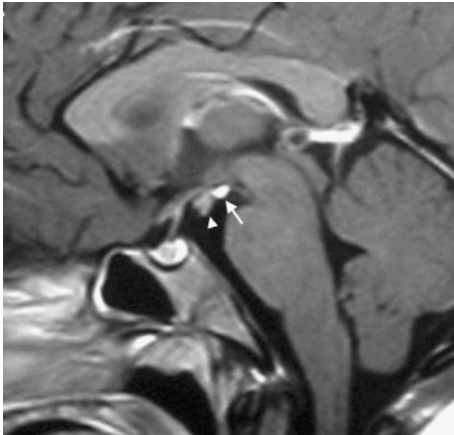


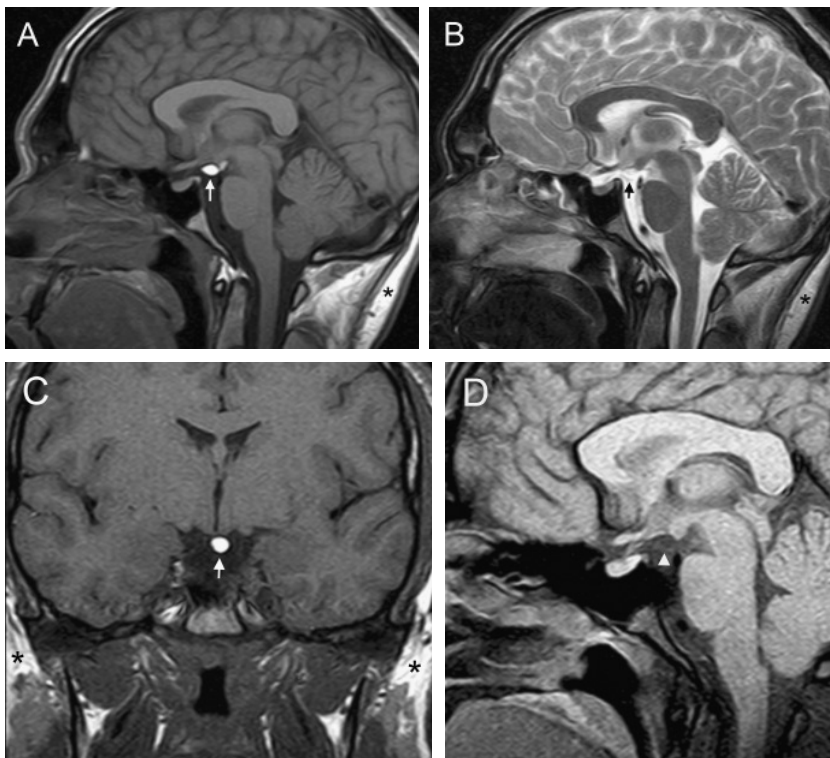
Figura 9. Hamartoma y Lipoma. En el corte sagital T1w con gadolinio se observa un pequeño lipoma, cuyo contenido graso le otorga una hiperintensidad espontánea en T1w (flecha). Esta lesión se encuentra inmediatamente dorsal a un pequeño hamartoma (punta de flecha).

Craniofaringioma

Los craneofaringiomas son neoplasias epiteliales que tienen en la clasificación de la OMS grado I; se presentan en niños (5-15 años) y adultos (> 50 años)²⁶⁻²⁸. Estos tumores se originan en restos del ducto craneofaríngeo y se localizan a lo largo del tallo infundibular en ubicaciones intraselar y/o supraselar, (sólo un 15% tienen una localización exclusivamente intraselar)¹⁷. Clínicamente se manifiestan con cefalea, defectos del campo visual y disfunción hipotalámica (diabetes insípida). Se distinguen dos variedades: la adamantinosa, más frecuente en niños, son infiltrativos y de peor pronóstico (tienen mayor índice de recurrencias) y la forma escamosa-papilar habitual en los adultos, de buen pronóstico.

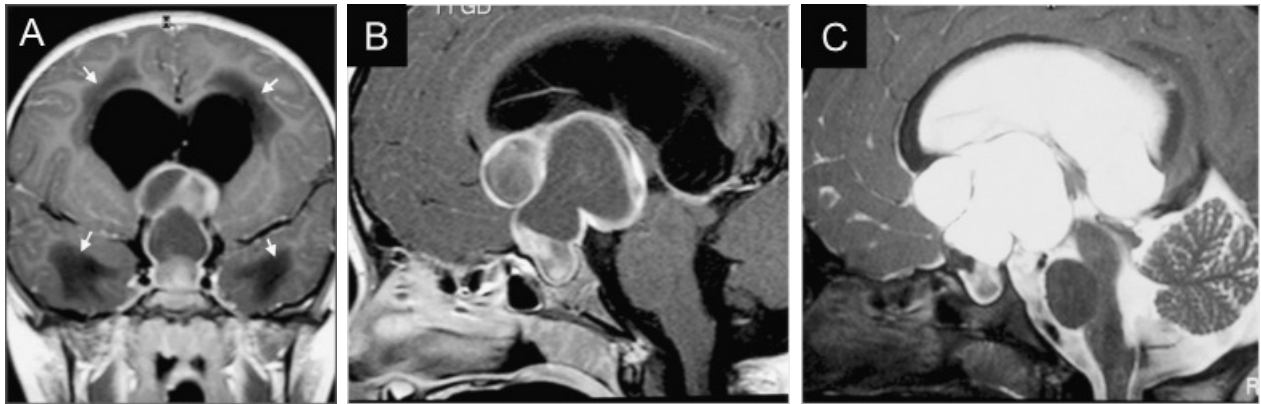
El craneofaringioma adamantinoso es un tumor supraselar o intraselar/supraselar lobulado, principalmente quístico, calcificado en 80-90% de los casos, con un espectro de signos y síntomas que incluyen compromiso visual, alteraciones endocrinas, déficit motor, cambios mentales e hipertensión intracraneal.

Típicamente se observan como quistes grandes, que contienen colesterol, triglicéridos, metahemoglobina, proteínas y epitelio descamado²⁹. La señal en RM está en relación con la concentración de proteína y con la presencia de metahemoglobina libre³⁰. Los quistes son hiperintensos en imágenes T1-w y tienen paredes delgadas que se refuerzan con Gadolinio (Figuras 11 A, B y C). En las imágenes T2-w, los quistes pueden ser hipointensos o hiperintensos.

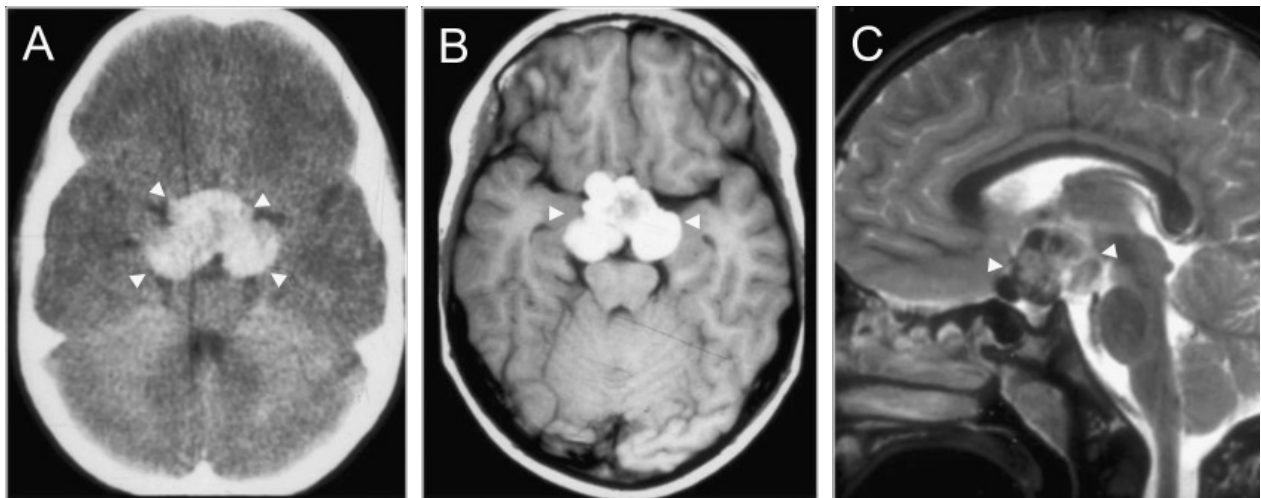


Figuras 10. Lipoma. Cortes sagitales T1w sin gadolinio (A), T2w (B) y coronal T1 (C) que muestran un nódulo hiperintenso adyacente a los cuerpos mamilares (flecha). Nótese que la lesión presenta intensidad de señal similar a la de la grasa subcutánea (asteriscos). En D, corte sagital T1w con supresión grasa, donde se observa caída de la señal, confirmando el diagnóstico de lipoma (punta de flecha).

Artículo por Invitación



Figuras 11. Craniofaringioma con hidrocefalia. Cortes coronal y sagital (A y B), T1w con gadolinio y corte sagital T2w (C) que muestran un craniofaringioma como una masa quística multilobulada intra y supraselar, con componentes sólidos y paredes que se realzan con gadolinio. Existe hidrocefalia con signos de reabsorción transependimaria del LCR, manifestada como hipointensidad periventricular en T1w (flechas).



Figuras 12. Craniofaringioma adamantinoso. Masa supraselar multilobulada (entre puntas de flecha) espontáneamente hiperdensa en este corte axial de TAC sin contraste yodado (A). Cortes axial T1w y sagital T2 (B y C) muestran hiperintensidad de señal espontánea en T1w por contenido de colesterol e intensidad heterogénea en T2. Con RM se delimita mejor la masa y su relación con las estructuras adyacentes.

Los depósitos cálcicos pueden ser difíciles de identificar con secuencias convencionales (Figuras 12 A, B y C), ya que la señal T1-w y T2w es variable^{9,10,16-18}. Con el uso de secuencias de gradiente o susceptibilidad magnética (SWI) su identificación es categórica.

La variedad escamoso-papilar es predominantemente sólida, de preferencia supraselar, de menor tamaño que la adamantinosa y se observa en adultos entre la cuarta y sexta décadas de la vida. En imágenes de RM T1w se presentan como quistes hipointensos y las partes sólidas del tumor presentan refuerzo heterogéneo con el Gadolinio.

Los hallazgos más importantes para diferenciarlos son en primer lugar la edad; luego, en los adamantinososmas son frecuentes las calcificaciones, la forma lobulada, los quistes

hiperintensos y la invasión perivascular en la cisterna supraselar. En la variedad escamoso-papilar predomina la forma redondeada sólida y cuando existen quistes, estos son hipointensos^{31,32}.

Meningioma

Los meningiomas selares son tumores derivados de células aracnoidales, en general de histología benigna, que se originan del plano esfenoidal, tubérculo selar, apófisis clinoides anteriores, diafragma o dorso selar. Es el segundo tumor cerebral más frecuente en adultos y en el 15% se ubica en la región selar.

La presencia de hiperostosis en la estructura ósea donde se asienta el tumor es un signo característico y se observa en 34% de

Artículo por Invitación

los meningiomas selares. Estos tumores tienden a ser isointensos en T2, lo que es inhabitual en otros tumores de la región. En el 94% de los casos muestran un realce homogéneo e intenso con el contraste (Figuras 13 A, B, C y D). La “cola dural” visible después de la inyección de Gadolinio (Figuras 14 A y B) se asocia frecuentemente (70%) con meningiomas pero no es un signo específico³³. En estos tumores es importante delimitar el plano de clivaje entre el meningioma y la glándula pituitaria, lo que permite clasificar al tumor como extraxial (de origen meningeo).

Glioma quiasmático-hipotálmico

Estos gliomas histológicamente corresponden a astrocitomas de bajo grado (OMS grado I) y pueden comprometer la vía óptica incluyendo el hipotálamo. En general no es posible distinguir su origen y se les clasifica como una sola entidad³⁴.

Se observan de preferencia en las dos primeras décadas de la vida, con la edad promedio entre los 4-5 años y afectan con igual frecuencia a hombres y mujeres.

Se presentan clínicamente con disminución o pérdida de

la visión. En un 20% de los casos hay hiposecreción de la hormona del crecimiento, con talla baja. Más de la mitad de los pacientes tienen antecedentes familiares de neurofibromatosis (NF-1) o enfermedad de von Recklinghausen, por lo que es importante en el examen físico buscar los estigmas cutáneos de esta enfermedad. En los casos de gliomas asociados con NF1, estos pueden tener un curso más benigno: crecen más lentamente y ocasionalmente regresan en forma espontánea. En RM los gliomas son hipointensos en T1-w e hiperintensos en T2-w y FLAIR (Figuras 15 A y B). Los tumores de mayor tamaño presentan señal heterogénea, con componentes quísticos y sólidos, y acentuado refuerzo después de la inyección de Gadolinio (Figuras 16 A, B, C y D). La Espectroscopia con RM muestra aumento de la colina y disminución del N-acetil aspartato³⁵.

Linfoma

El linfoma primario del SNC constituye en la actualidad entre el 7-15% de todos los tumores primarios del cerebro y



Figuras 13. Meniingioma Supraselar. Nódulo supraselar parasagital derecho (puntas de flecha), originado en la apófisis clinoides anterior, adyacente al segmento supraclinoideo de la carótida interna derecha y que desplaza el nervio óptico (A, B, C y D). Con uso de gadolinio (B, D), se observa marcado realce homogéneo y se hace evidente engrosamiento dural en el plano esfenoidal.

Artículo por Invitación

se presenta mayor frecuencia en hombres en la cuarta década de la vida. Se localiza con mayor frecuencia en la región supratentorial y puede ser multicéntricos en un 20-44% de los casos. La mayoría corresponde a linfoma no-Hodgkin de alto grado.

En el 24% de los linfomas se observa compromiso leptomeningeo o periventricular. En 17% ocurren en la sustancia gris profunda: ganglios basales, tálamo e hipotálamo³⁶ y pueden también presentarse en la glándula pituitaria³⁷. En las imágenes con RM presentan hiposeñal en secuencias T2-w, se contrastan intensamente y tienen restricción a la difusión por ser tumores muy celulares, con células con escaso citoplasma (Figuras 17 A, B, C y D).

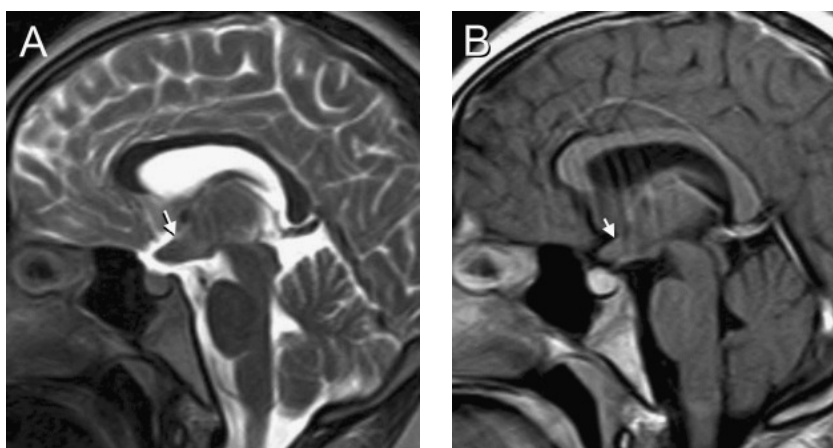
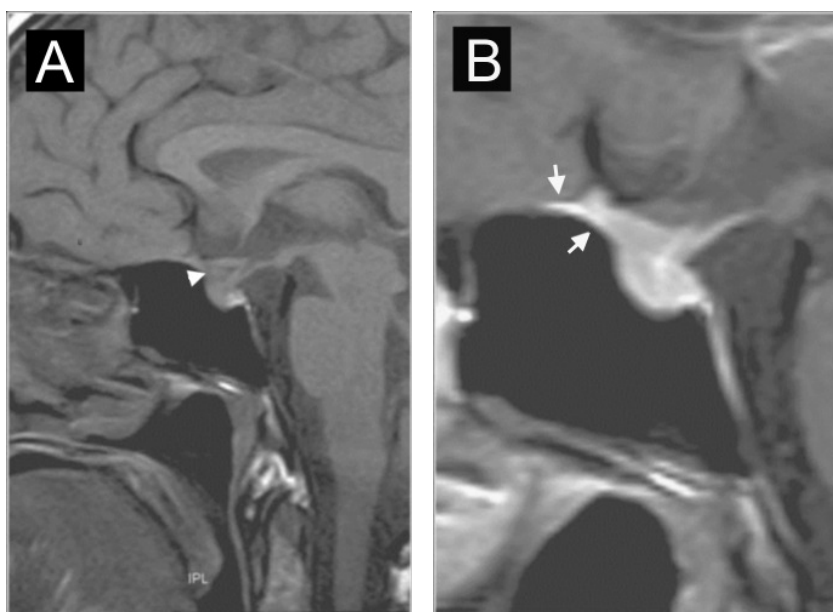
En los pacientes comprometidos inmunológicamente

los linfomas tienen características diferentes: son múltiples, tienden a ser necróticos y se refuerzan en la periferia.

Germinoma

Los germinomas son tumores que se originan de células germinales residuales, son más frecuentes en la segunda década de vida, en adultos jóvenes y en hombres³⁸. Histológicamente son similares a los seminomas testiculares o disgerminomas ováricos. La ubicación cerebral más común es en la región pineal (80%), pero también ocurren en la región hipotalámica (20%). El 10% de los tumores de células germinales intracraneales pueden presentarse de modo sincrónico en ambos sitios.

Se presentan clínicamente con diabetes insípida o puber-



Artículo por Invitación

tad precoz. En las imágenes de RM, los germinomas tienen características típicas: son masas sólidas homogéneas, no encapsuladas pero bien delimitadas, con señal en RM similar a la sustancia gris, que comprometen el tallo infundibular y el piso del tercer ventrículo³⁹. Estos tumores son levemente hiperintensos en T2-w y se refuerzan en forma homogénea e intensa (Figuras 18 A y B). Frecuentemente se observa que la hiperseñal de la neurohipófisis se pierde en secuencia T1-w.

En algunos niños con diabetes insípida el tumor puede ser pequeño y difícil de detectar (Figura 19); en estos casos se recomienda controlar con RM cada 6 meses en la tapa inicial del diagnóstico⁴⁰.

Metástasis

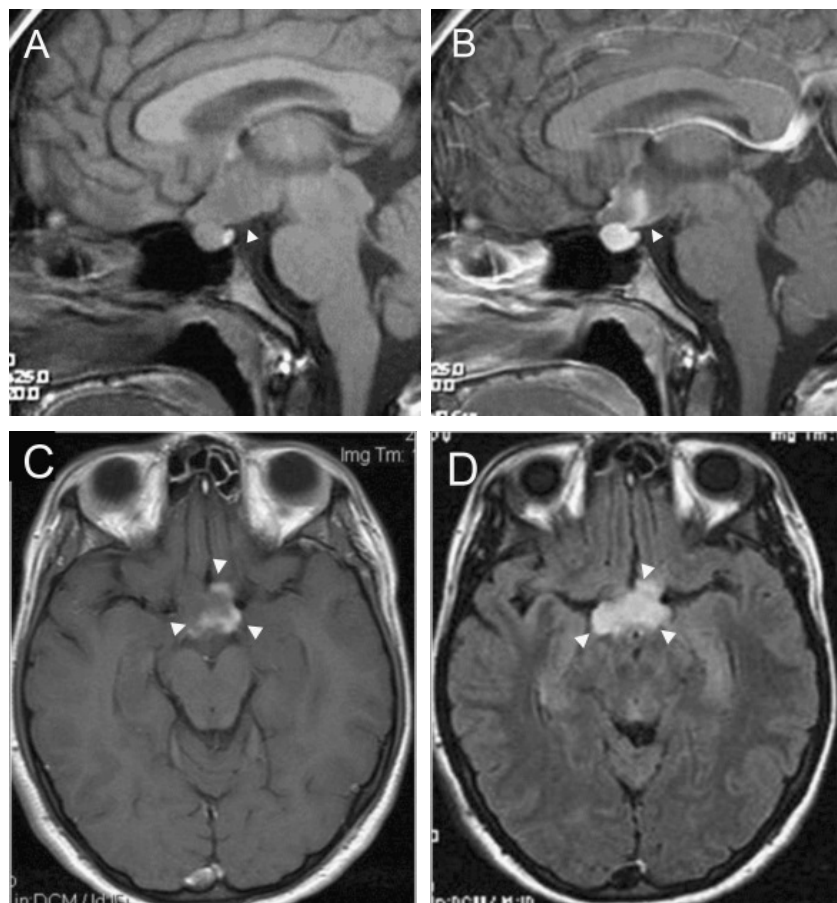
La mayoría de los casos son descubiertos en autopsias de pacientes con cáncer sistémico y raramente se manifiestan clínicamente⁴¹. Los primarios más frecuentemente observados son el cáncer mamario en mujeres y el pulmonar en hombres. En RM puede observarse aumento de tamaño del infundíbulo; cuando invaden la fosa pituitaria producen destrucción ósea, lo que ayuda a diferenciarlos de los adenomas pituitarios que tienden a remodelar la silla turca (Figuras 20 A, B y C).

Enfermedades inflamatorias y granulomatosas

Las causas de inflamación no infecciosa del hipotálamo incluyen: histiocitosis de células de Langerhans, infundibulohipofisitis linfocitaria y sarcoidosis.

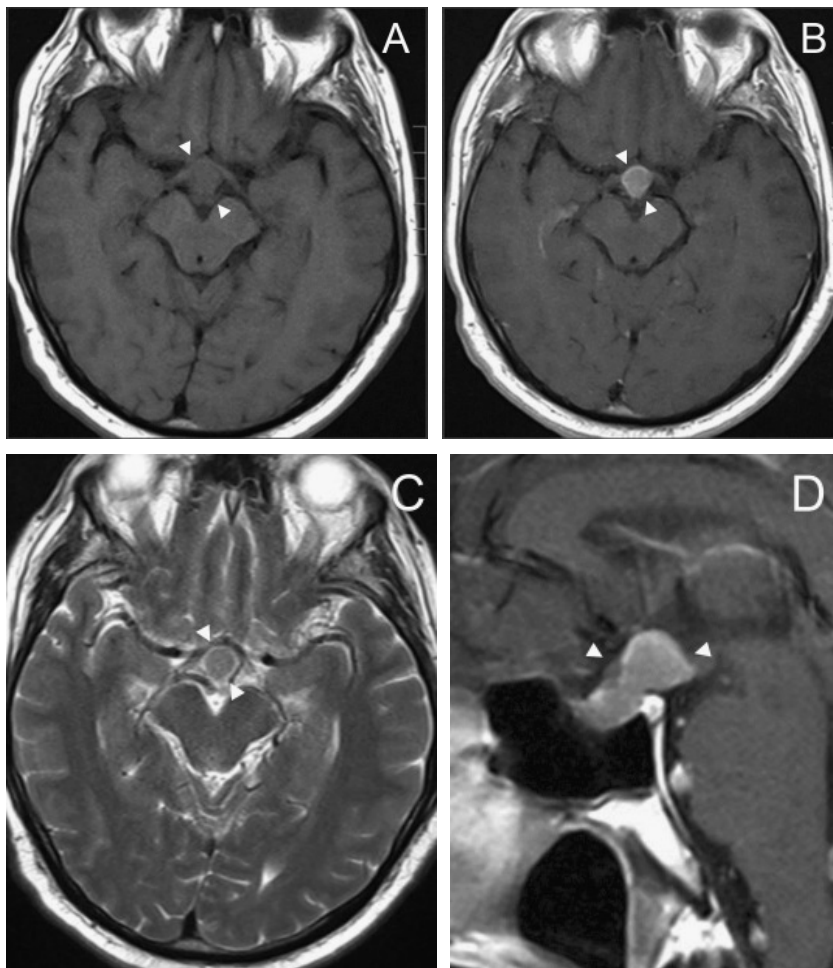
Sarcoidosis

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de causa desconocida que afecta habitualmente adultos jóvenes de ambos sexos. Los órganos más frecuentemente comprometidos son los pulmones, piel y sistema linfático. En 10% de los casos se observa compromiso del SNC (neurosarcoidosis), con lesiones leptomeníneas que pueden extenderse por los espacios perivasculares de Virchow-Robin al parenquima encefálico. En las imágenes de RM se observa invasión de la base del cerebro en particular del hipotálamo y glándula pituitaria^{42,43}, con engrosamiento leptomeníneo que se extiende al quiasma óptico (Figuras 21 A, B, C y D), lo que se demuestra mejor en secuencias T1-w post inyección de medio de contraste paramagnético.

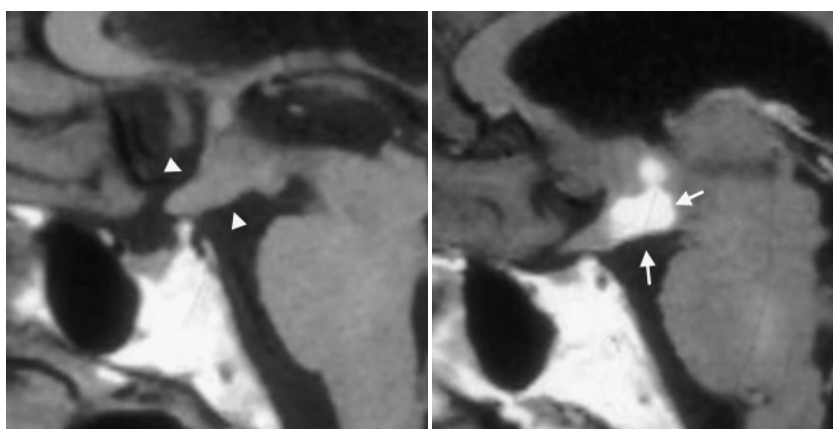


Figuras 16. Glioma Quiasmático en paciente con Neurofibromatosis I. El corte sagital T1w sin gadolinio (A) muestra un tumor quiasmático infiltrante que ocupa la cisterna supraselar (puntas de flecha), de intensidad de señal similar al parénquima encefálico. Tras la inyección de gadolinio (B y C) se observa realce de la lesión. La imagen axial en secuencia FLAIR (D) demuestra hiperintensidad del tumor, que presenta una morfología similar a la del quiasma y compromiso del nervio óptico izquierdo. El paciente tiene antecedentes de neurofibromatosis tipo I.

Artículo por Invitación



Figuras 17. Linfoma. Cortes axiales en T1w sin (A), con gadolinio (B) y T2w (C). Paciente con diabetes insípida, que presenta un tumor retroquiasmático que ocupa parcialmente la cisterna supraselar (puntas de flecha), isointenso respecto al parénquima encefálico sin uso de contraste y con realce homogéneo e intenso postgadolinio. El corte sagital T1w con gadolinio (D) demuestra de mejor manera el efecto de masa sobre los recesos anteriores del tercer ventrículo y su extensión real.



Figuras 18. Germinoma hipotalámico. El corte sagital T1w (A) muestra aumento de volumen del tuber cinereum y región hipotalámica (puntas de flecha), obliteración de los recesos anteriores del tercer ventrículo. Después de la inyección de gadolinio (B) se observa intenso realce de la lesión hipotalámica (flechas).

Artículo por Invitación

Histiocitosis de células de Langerhans

Es una enfermedad de origen monoclonal, caracterizada por la proliferación de células relacionadas con el sistema monocito-macrófagos, que puede presentarse en localizaciones aisladas o en forma sistémica. La mayoría de los casos aparecen en la edad pediátrica, con sólo un 30% comunicados en adultos⁴⁴.

La infiltración del eje hipotálamo-pituitario se observa en 5%-50% de las autopsias de pacientes con HCL. La diabetes insípida es la forma de presentación clínica más común (15-50%). En neuroimágenes el hallazgo más frecuente es el compromiso del infundíbulo, que resulta en engrosamiento inicial y luego el desarrollo de una lesión expansiva, que se

refuerza intensamente con la inyección de Gadolinio⁴⁵ (Figuras 22 A, B y C). Ocasionalmente se acompaña de pérdida de la hiperseñal de la neurohipófisis.

Neurohipofisitis infundibular linfocítica

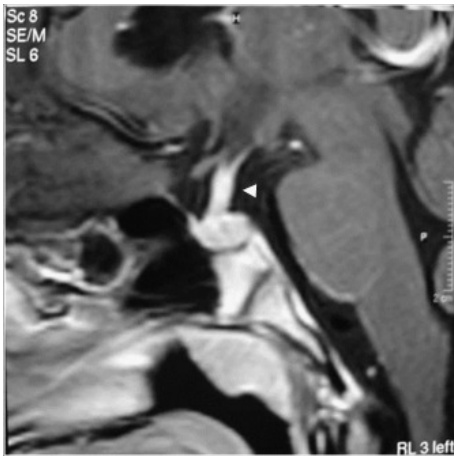
La neurohipofisitis infundibular linfocítica es una enfermedad inflamatoria autoinmune en que se observa infiltración del hipotálamo, infundíbulo y neurohipofisis con linfocitos y células plasmáticas. Se presenta en mujeres en el periodo del puerperio, que clínicamente desarrollan hipopituitarismo. En RM se visualiza aumento de tamaño del infundíbulo y ocasionalmente de la pituitaria, hallazgos que no son específicos^{46,47}.

Enfermedades infecciosas

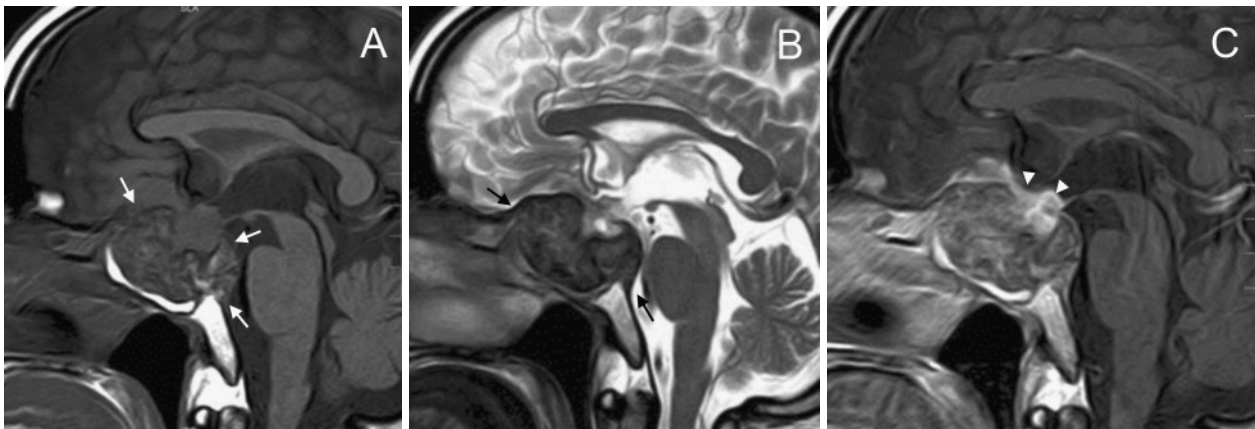
Este grupo de enfermedades raramente se presentan con lesiones circuncritas únicamente a la región infundibular-hipotalámica. Incluye enfermedades bacterianas como la tuberculosis (que puede producir una meningitis crónica y tuberculomas con compromiso de las estructuras de la base del cerebro) y parasitarias como la neurocisticercosis, producida por la larva de la tenia solium, que en su forma cisternal desarrolla vesículas que ocupan la cisterna supraselar y comprometen el infundíbulo y quiasma óptico⁴⁸. Estas lesiones quísticas tienen paredes delgadas, su contenido y señal semeja al LCR y con el gadolinio pueden presentar un tenue refuerzo de sus paredes (Figuras 23 A y B).

Aneurismas

Ocasionalmente los aneurismas intracraneos pueden presentarse sin cuadro clínico de hemorragia subaracnoidea y cuando ocupan la cisterna supraselar pueden simular una neoplasia. En esta ubicación habitualmente corresponden a aneurismas grandes, parcialmente trombosados, en ocasiones con calcificaciones en sus paredes. Se originan en el sífon carotídeo o en el

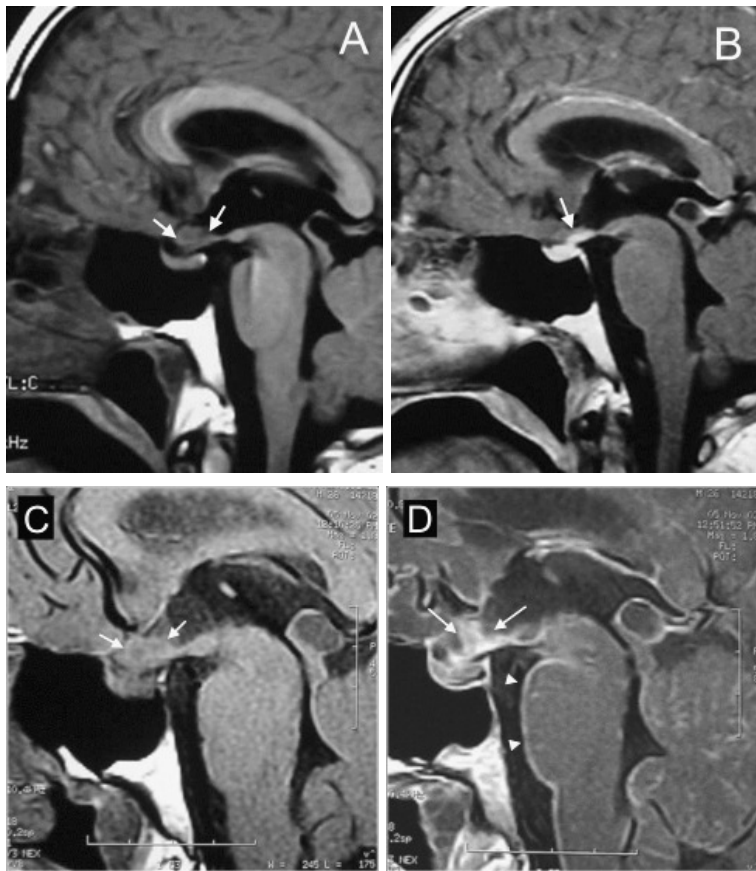


Figuras 19. Germinoma hipotalámico, caracterizado sólo por engrosamiento difuso del tallo hipofisiario (punta de flecha) en este corte coronal T1w con gadolinio. Nótese indemnidad de los recesos quiasmáticos e infundibular del tercer ventrículo.



Figuras 20. Metástasis. Los cortes sagitales T1w sin y con gadolinio y T2w (A, B y C) muestran una masa sólida de señal heterogénea (entre flechas), que infiltra la región hipotalámica y se extiende hacia caudal comprometiendo la fosa pituitaria y el hueso esfenoidal. Tras la administración de gadolinio se observa el realce heterogéneo de la masa y se define el compromiso hipotalámico (puntas de flecha).

Artículo por Invitación

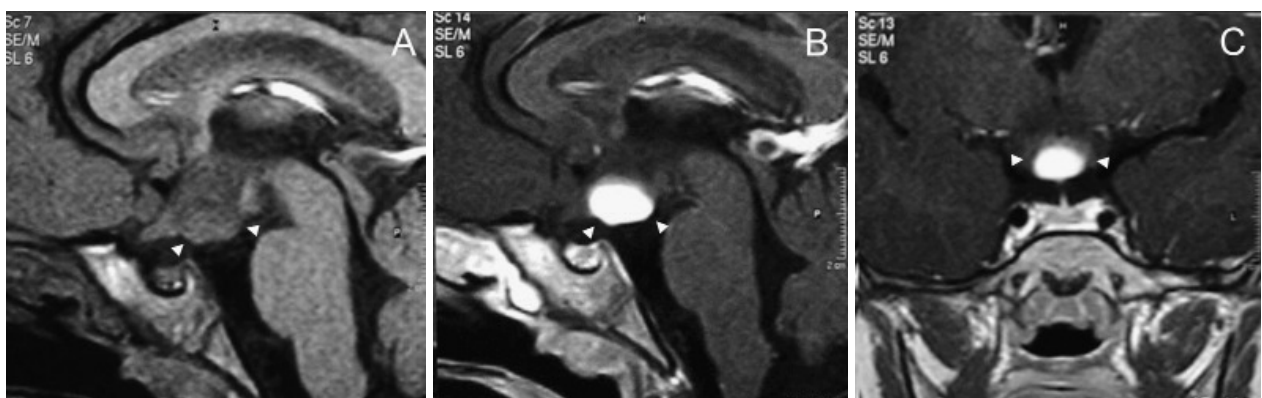


Figuras 21. Neurosarcoidosis con compromiso hipotalámico. Los cortes sagitales T1w sin (A) y con gadolinio (B) muestran leve aumento de volumen y realce con contraste del infundíbulo e hipotálamo (flechas). El recesso infundibular del tercer ventrículo se encuentra obliterado. En control a los 6 meses los cortes sagitales T1w (C) y T1w con gadolinio (D) demuestran aumento de tamaño de la lesión hipotalámica, con realce después de la inyección de gadolinio (flechas) y refuerzo leptomeníngeo más notorio a nivel protuberancial (puntas de flecha).

segmento supraclinoideo de la carótida interna y crecen en la cisterna supraselar. En las neuroimágenes la ausencia de señal causada por flujo sanguíneo es el elemento fundamental para plantear el diagnóstico⁴⁹. Con el gadolinio la parte trombosada del aneurisma se contrasta. (Figuras 24 A, B, C y D). En los casos en que se sospeche un aneurisma, el examen debe completarse con una angio RM, la que confirmará o descartará la sospecha.

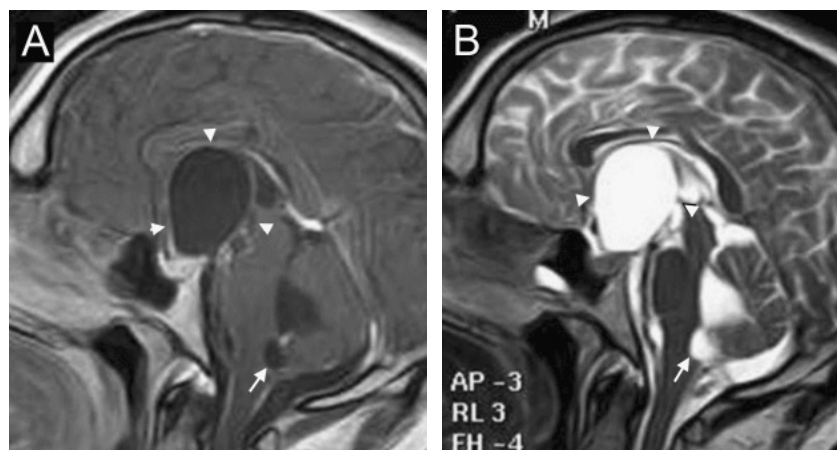
Conclusiones

La RM permite localizar y definir la morfología y tamaño de las lesiones hipotalámicas, pero no es específica; por ejemplo, en el caso de un tallo pituitario engrosado, este puede observarse en diversas patologías que incluyen: germinoma, linfoma, sarcoidosis o histiocitosis de células de Langerhans. El análisis de la señal de la lesión en las distintas secuencias con RM permite caracterizar con certeza la etiología sólo en un 30% de los casos y para resolver el problema diagnóstico se requiere evaluar los hallazgos en RM teniendo presente la edad y sexo del paciente, en conjunto con la información clínica. Finalmente, el diagnóstico histológico se establecerá en forma definitiva con estudios patológicos. En casos seleccionados, la RM puede ser el método menos invasivo para alcanzar el diagnóstico y servirá para definir la conducta y tratamiento adecuado. Se debe considerar la inclusión de técnicas adicionales como las “Secuencias de Difusión” y RM Espectroscopia que pueden ser útiles en la diferenciación de algunas patologías.

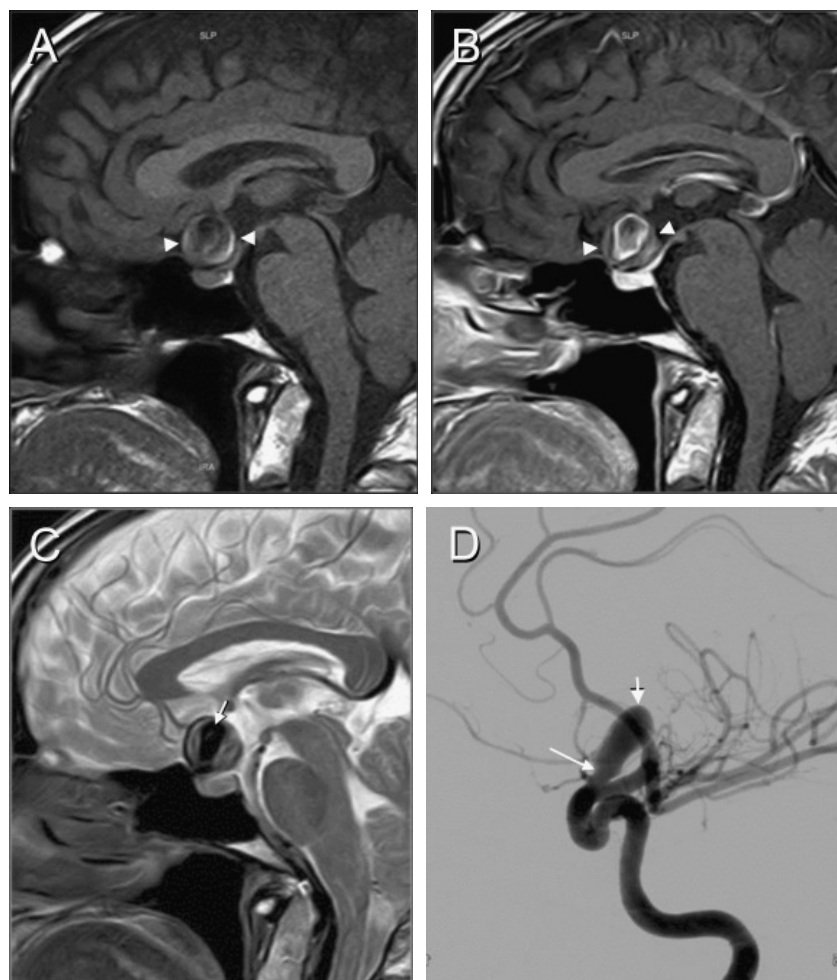


Figuras 22. Histiocitosis de células de Langerhans. Los cortes sagital T1w (A), T1w con gadolinio (B), coronal T1w con gadolinio (C) muestran una masa ubicada entre el quiasma y los cuerpos mamilares (entre puntas de flecha), isointensa respecto al parénquima cerebral sin uso de contraste, con acentuado realce postgadolinio.

Artículo por Invitación



Figuras 23. Cisticercosis. Cortes sagitales T1w con gadolinio (A) y T2w (B) que muestran un quiste de paredes delgadas que ocupa la cisterna supraselar (puntas de flecha), que desplaza las estructuras adyacentes y cuyas paredes se realzan con el gadolinio. Obsérvese un segundo pequeño quiste cisternal caudal al cuarto ventrículo (flecha).



Figuras 24. Aneurisma supraselar. En los cortes sagitales T1w convencional (A) y T1w con gadolinio (B) se observa una masa supraselar de señal heterogénea (puntas de flecha), con zonas concéntricas de distinta intensidad de señal, que corresponde a un aneurisma parcialmente trombosado. En C), imagen de corte sagital T2w se observa el lumen residual central como un área hipointensa por vacío de señal de flujo (flecha). En D), proyección lateral de angiografía por sustracción digital que muestra el aneurisma originado en la arteria carótida interna izquierda. (flecha larga: cuello; flecha corta: domo).

Artículo por Invitación

Referencias

- Seidenwurm DJ. 2008. For the Expert Panel on Neurologic Imaging. ACR Appropriateness Criteria. Neuroendocrine Imaging. AJNR Am J Neuroradiol 29: 613-615.
- Dietemann JL, Cromero C, Tajahmady T, et al. 1992. CT and MRI of suprasellar lesions. J Neuroradiol 19: 1-22.
- Guy RL, Benn JJ, Ayers AB, et al. 1991. A comparison of CT and MRI in the assessment of the pituitary and parasellar region. Clin Radiol 43: 156-161.
- Pisaneschi M, Kapoor G. 2005. Imaging the sella and parasellar region. Neuroimaging Clin N Am 15: 203-219.
- Zucchini S, di Natale B, Ambrosetto P, et al. 2008. Role of magnetic resonance imaging in hypothalamic-pituitary disorders. AJNR Am J Neuroradiol 29: 613-615.
- Johnsen DE, Woodruff WW, Allen IS, et al. 1991. MR imaging of the sellar and juxtasellar regions. Radiographics 11: 727-758.
- Freda PU, Post KD. 1999. Differential diagnosis of sellar masses. Endocrinol Metab Clin North Am 28: 81-117.
- Donovan JL, Nesbit GM. 1996. Distinction of masses involving the sella and suprasellar space: specificity of imaging features. AJR Am J Roentgenol 167: 597-603.
- Sahar N Saleem, Ahmed-Hesham M. Said, Lee DH. 2007. Lesions of the Hypothalamus: MR Imaging Diagnostic Features. RadioGraphics 27: 1087-1108.
- Sutton LN, Wang ZJ, Wehrli SL, et al. 1997. Proton spectroscopy of suprasellar tumors in pediatric patients. Neurosurgery 41 (2): 388-394.
- Simmons GE, Suchnicki JE, Rak KM, et al. 1992. MR imaging of the pituitary stalk: size, shape, and enhancement pattern. AJR Am J Roentgenol 159: 375-377.
- Bonneville F, Cattin F, Marsot-Dupuch K, et al. 2006. T1 signal hyperintensity in the sellar region: spectrum of findings. RadioGraphics 26 (1): 93-113.
- Lipscombe L, Asa S, Ezzat S. 2003. Management of lesions of the pituitary stalk and hypothalamus. The Endocrinologist 13 (1): 38-51.
- Mukherjee J, Islam N, Kaltsas G, et al. 1997. Clinical, Radiological and Pathological Features of Patients with Rathke's Cleft Cysts: Tumors That May Recur. J Clin Endocrinol Metab 82 (7): 2357-2362.
- Voelker JL, Campbell RL, Muller J. 1991. Clinical, radiographic, and pathological features of symptomatic Rathke's cleft cysts. J Neurosurg 74 (4): 535-544.
- Wenger M, Simko M, Markwalder R. et al. 2001. An entirely suprasellar Rathke's cleft cyst: case report and review of the literature. J Clin Neurosci 8(6): 564-567.
- Miyajima M, Aral H, Okuda O, et al. 2000. Possible origin of suprasellar arachnoid cysts: neuroimaging and neurosurgical observations in nine cases. J Neurosurg 93: 62-67.
- Lunardi P. and Missori P. Supratentorial dermoid cysts. 1995. J Neurosurg 75: 262-266.
- Smirniotopoulos J and Chiechi M. 1995. Teratomas, Dermoides, and Epidermoides of the Head and Neck. Radiographics 15: 1437-1455.
- Ikushima I, Korogi Y, Hirai T, et al. 1997. MR of epidermoids with a variety of pulse sequences. AJNR Am J Neuroradiol 18 (7): 1359-1363.
- Arita K, Ikawa F, Kurisu K, et al. 1999. The relationship between magnetic resonance imaging findings and clinical manifestations of hypothalamic hamartoma. J Neurosurg 91: 212-222.
- Boyko OB, Curnes JT, Oakes WJ, et al. 1991. Hamartomas of the tuber cinereum: CT, MR, and pathologic findings. AJNR Am J Neuroradiol 12: 309-314.
- Freeman JL, Coleman LT, Wellard RM, et al. 2004. MR imaging and spectroscopic study of epileptogenic hypothalamic hamartomas: analysis of 72 cases. AJNR Am J Neuroradiol 25 (3): 450-462.
- Bognar L, Balint K, Bardocz Z. 2002. Symptomatic osteolipoma of the tuber cinereum: case report. J Neurosurg 96 (2): 361-363.
- Friede RL. 1977. Osteolipomas of the tuber cinereum. Arch Pathol Lab Med 101 (7): 369-372.
- Harwood-Nash DC. 1994. Neuroimaging of childhood craniopharyngioma. Pediatr Neurosurg 21 (suppl 1): 2-10.
- Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg ME, et al. 1994. Craniopharyngiomas: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. Neurosurgery 35: 1001-1011.
- Miller DC. 1994. Pathology of craniopharyngiomas: clinical import of pathological findings. Pediatr Neurosurg 21 (suppl 1): 11-17.
- Sartoretti-Schefer S, Wichmann W, Aguzzi A, et al. 1997. MR Differentiation of Adamantinous and Squamous-Papillary Craniopharyngiomas. AJNR Am J Neuroradiol January 18: 77-87.
- Ahmadi J, Destian S, Apuzzo ML, et al. 1992. Cystic fluid in craniopharyngiomas: MR imaging and quantitative analysis. Radiology 182: 783-785.
- Hald JK, Eldevik OP, Skälpe IO. 1995. Craniopharyngioma identification by CT and MR imaging at 1.5 T. Acta Radiol 36: 142-147.
- Mark RJ, Lutge WR, Shimizu KT, et al. 1995. Craniopharyngioma: treatment in the CT and MR imaging era. Radiology 197: 195-198.
- Guerinazi A, Lafitte F, Miaux Y, et al. 2005. The dural tail sign: beyond meningioma. Clin Radiol 60: 171-188.
- Koeller K, Rushing E. 2004. Pilocytic astrocytoma: Radiologic. Pathologic Correlation. Radiographics 24: 1693-1708.
- Chung E, Specht C, Schroeder J. 2007. Pediatric Orbit tumors and Tumorlike Lesions: Neuroepithelial Lesions of the Ocular Globe and Optic Nerve. Radiographics 27: 1159-1186.
- Koeller K, Smirniotopoulos J, Jones R. 1997. Primary Central Nervous System Lymphoma: Radiologic- Pathologic Correlation. Radiographics 17: 1497-1526.
- Giustina A, Gola M, Doga M, et al. 2001. Clinical review 136: primary lymphoma of the pituitary: an emerging clinical entity. J Clin Endocrinol Metab 86: 4567-4575.
- Kendi TK, Caglar S, Huvaj S, et al. 2004. Suprasellar germ cell tumor with subarachnoid seeding MRI and MR spectroscopy findings. Clin Imaging 28 (6): 404-407.
- Liang L, Korogi Y, Sugahara T, et al. 2000. Dynamic MR imaging of neurohypophyseal germ cell tumors for differential diagnosis of infundibular diseases. Acta Radiol 41 (6): 562-566.
- Mootha SL, Barkovich AJ, Grumbach MM, et al. 1997. Idiopathic

Artículo por Invitación

- hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening, and the occult intracranial germinoma in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (5): 1362-1367.
41. Schubiger O. and Haller D. 1992. Metastases to the pituitary-hypothalamic axis: an MR study of 7 symptomatic patients. *Neuroradiology* 34: 131-134.
 42. Mana J. 2002. Magnetic resonance imaging and nuclear imaging in sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 8 (5): 457-463.
 43. Bakshi R, Fenstermaker RA, Bates VE, et al. 1998. Neurosarcoidosis presenting as a large suprasellar mass: magnetic resonance imaging findings. *Clin Imaging* 22 (5): 323-326.
 44. Grois N, Prayer D, Prosch H, Lassmann H. CNS LCH Cooperative Group. 2005. Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain* 128 (4): 829-838.
 45. Prayer D, Grois N, Prosch H, et al. 2004. MR imaging presentation of intracranial disease associated with Langerhans cell histiocytosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 25 (5): 880-891.
 46. Gutenberg A, Larsen J, Lupi I, et al. 2009. A Radiologic Score to Distinguish Autoimmune Hypophysitis from Nonsecreting Pituitary Adenoma Preoperatively. *AJNR Am J Neuroradiol* 30: 1766-1772.
 47. Honegger J, Fahlbusch R, Bornemann A, et al. 1997. Lymphocytic and granulomatous hypophysitis: experience with nine cases. *Neurosurgery* 40: 713-723.
 48. Kimura-Hayama E, Higuera J, Corona-Cedillo R, et al. 2010. Neurocysticercosis: Radiologic-Pathologic correlation. *Radiographics* 30: 1705-1719.
 49. Martin JA, Hetts SW, Dillon WP, et al. 2011. MR Imaging of Partially Thrombosed Cerebral aneurysms: Characteristics and Evolution. *AJNR Am J Neuroradiol* 32: 346-351.

Documentos

El siguiente documento corresponde al texto de la Conferencia Socio Honorario, dictada por el Dr. S. José A. Rodríguez P., durante el XX Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes en Santiago de Chile el 14 de noviembre del año 2009.

El Dr. Rodríguez fue nominado como Socio Honorario de SOCHED en 2009.

La globalización de la medicina y el futuro de la endocrinología

José Adolfo Rodríguez P.

Globalization of medicine and the future of endocrinology



La globalización, entendida como la interacción de individuos y organizaciones a escala mundial, es un fenómeno que viene creciendo desde antiguo, pero que en las últimas décadas ha alcanzado una velocidad y extensión tales que compromete en mayor o menor grado a todas las actividades humanas.

Como sabemos, la medicina tiene como objeto al hombre en cuanto ser biológico susceptible de enfermedad y curación. Se comprende, por lo tanto, que no reconoce fronteras en cuanto a su ejercicio; sin embargo, su desarrollo, ligado al de otras ciencias, ha sido desigual en el mundo y aún hoy subsisten enormes diferencias en la praxis médica entre continentes, países y aún comunidades dentro de un mismo país.

La globalización en medicina es un proceso en marcha, que hasta ahora se ha traducido en una internacionalización y difusión de los conceptos y prácticas de la medicina occidental, científica y tecnológica. Esto implica beneficios pero también riesgos y peligros entre los que se puede mencionar un desplazamiento del interés desde el individuo a grupos, poblaciones o comunidades. El caso clínico pierde relevancia frente a los estudios poblacionales y a los grandes meta-análisis, mientras que la medicina clínica tiende también a ceder ante los grandes problemas de la salud pública.

En este contexto, el avance de la endocrinología tanto en su vertiente básica como clínica no puede sustraerse a los signos de los tiempos. En este trabajo deseo destacar algunas características de la globalización, en particular las referidas a la medicina, y proponer cómo estas tendencias están

afectando y afectarán al futuro de la endocrinología y a la actividad de los que la practiquen.

Primera coordenada: La Globalización en general

La globalización es un tema muy vasto, estudiado en profundidad por sociólogos, filósofos, historiadores, políticos y por las ciencias sociales en general. No corresponde aquí hacer un análisis detallado de ella; sin embargo, quiero destacar cuatro aspectos del mundo globalizado que tienen especial influencia en la medicina.

1. Tensión entre el rol del estado versus el del individuo

El estado tradicionalmente ha jugado un rol preponderante en las actividades humanas de Occidente hasta el advenimiento de la Reforma con su impulso al pensamiento individual, de la Ilustración con su exaltación de la razón, y de la transformación de las colonias inglesas de Norteamérica en los Estados Unidos de América, basados en la libertad y emprendimiento individual con el mínimo de interferencias gubernamentales. No obstante, el siglo XX ha visto los mayores proyectos de estado totalitario de la historia, los cuales han sucumbido “por la razón o la fuerza” en el curso de unas cuantas décadas. Como consecuencia en los últimos años ha habido en gran parte del mundo un mayor impulso

Correspondencia:
Dr. José Adolfo Rodríguez P.
E-mail: jrodrigu@med.puc.cl

a las iniciativas individuales en emprendimiento, libertades, y empoderamiento del individuo frente al estado, exaltando sus capacidades para decidir con autonomía sobre sí mismo. Esto se traduce en posturas individualistas frente a dilemas bioéticos como el aborto y la eutanasia, a capitalización individual en salud y previsión social, muchas veces en pugna con sistemas colectivistas de planificación central.

2. Rol preponderante de la economía

En las últimas cuatro o cinco décadas el papel de la economía a nivel mundial ha ido tomando un rol creciente. Llegado a su extremo, se considera a la economía casi una ciencia exacta con leyes inamovibles como la física, olvidando que es una ciencia social que si bien tiene expresiones matemáticas, se relaciona más con el comportamiento humano y existe para el bienestar humano. Es distinto evaluar económicamente los proyectos y actividades que aprobarlos o rechazarlos solamente en virtud de su rentabilidad económica.

En el campo de la medicina vemos una imbricación de la economía con la medicina que, si bien ha conducido a indudables beneficios, a veces corre el riesgo de confundir los fines de cada disciplina: producir riqueza para la economía, pero con justicia y solidaridad para la medicina. El diseño de los sistemas de salud en los distintos países del mundo es un ejemplo de esta interacción.

3. Comunicaciones y tecnología

Lo que más ha revolucionado al mundo de los últimos tiempos ha sido el avance tecnológico, especialmente aquel aplicado a las comunicaciones. La revolución de la electrónica, el láser y la fibra óptica permiten lo mismo observar el interior del cuerpo humano viviente que obtener microfotografías de estructuras subcelulares, o bien observar la tierra y otros planetas desde el espacio sideral con sorprendente detalle. El vertiginoso desarrollo de la computación, las microondas y tecnología inalámbrica ha permitido poner en contacto visual y auditivo en tiempo real a personas en cualquier parte del mundo, derribando fronteras de tiempo y espacio.

En el campo de la medicina, los resultados de estudios se conocen electrónicamente y de inmediato antes de ser publicados en papel, las pautas clínicas se difunden instantáneamente, las teleconferencias permiten discutir e intercambiar experiencias entre personas en distintos continentes, las revistas científicas se consultan “on line” de inmediato, los textos de medicina están disponibles en versiones electrónicas portátiles al lado de la cama del enfermo, las bases de datos permiten conocer inmediatamente lo que se sabe acerca de cualquier tema y la evidencia en que se basa la medicina está accesible a un “clic” de distancia.

4. Sociedad de la información y sociedad del conocimiento

Todo esto ha dado origen a lo que se llama sociedad de información y sociedad del conocimiento.

La sociedad de la información se refiere a la capacidad tecnológica para almacenar cada vez más información, para

hacerla circular cada vez más rápido y para llegar a más y más personas.

La sociedad del conocimiento, en cambio, se refiere a la apropiación crítica y selectiva de esta información. Se considera que la sociedad de la información y del conocimiento son las sucesoras de la sociedad industrial.

Los médicos, como muchos otros profesionales, vivimos acosados por la sociedad de la información. Los correos electrónicos nos abruman con información de estudios que demuestran tal o cual hecho, el que a menudo es negado por estudios subsiguientes. Las revistas médicas han multiplicado sus títulos y el número de sus páginas para dar cabida a miles de trabajos que se realizan en todo el mundo. Los congresos aceptan miles de “abstracts”. Esta proliferación de información contrasta con una relativa escasez de pensamiento crítico sobre cómo utilizar juiciosamente el conocimiento disponible. Resúmenes, publicaciones educacionales, opiniones de expertos ayudan a entrar en la sociedad del conocimiento, pero finalmente son la experiencia personal y la *ars medica* las que hacen la diferencia frente a cada caso particular.

Segunda coordenada: La globalización de la medicina

Siendo el hombre enfermo el objeto de la medicina, se entiende que la medicina como saber y como praxis es universal. Sin embargo, a lo largo de la historia las formas de ejercerla han sido extremadamente variables y distintas entre sí. Ahora, gracias a la globalización con las características arriba enunciadas, se impone la medicina occidental, tecnificada y científica aunque también hayan experimentado cierto auge formas ancestrales de medicina pre-técnica que se difunden gracias a la misma globalización. La interacción entre médicos dentro de cada uno de estos sistemas y entre sí, facilitada como nunca antes por las comunicaciones y transporte, es una de las características de la medicina globalizada.

Como resultado de ello se observa una creciente tendencia a la homogeneización y validación de los estudios médicos entre distintos países, a la acreditación internacional de facultades de medicina, hospitales, centros médicos y de médicos como personas. Ejemplo de esto son las normas de la Comunidad Europea, las actividades de la “Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations”, los diversos “boards” y exámenes médicos internacionales. Como resultado de ello surge una estirpe de médicos de saber internacionalmente reconocido y capacitados para ejercer su profesión más allá de las fronteras de su propio país. Los pacientes tampoco necesitan permanecer dentro de sus países para resolver sus problemas de salud y se convierten en consumidores a escala internacional atraídos por competencias, destrezas y precios. Los hospitales y clínicas forman corporaciones con presencia en múltiples países. El turismo médico se ha convertido en una poderosa industria que mueve miles de millones de dólares y que ha hecho surgir

Documentos

importantes centros médicos en México, Centroamérica, Panamá, Bangkok y otras ciudades, con hospitales y médicos debidamente acreditados en Estados Unidos o Europa y que ofrecen tratamientos de clase mundial a una fracción del costo a pagar en países más desarrollados. De manera similar, los recursos médicos no necesitan ser obtenidos en la misma ciudad o país del paciente. La telemedicina permite recibir informes radiológicos o histológicos desde cualquier parte del mundo, y los hospitales pueden recurrir al “outsourcing” para resolver problemas médicos que escapen a su línea principal.

La informática médica es otro de los vehículos de la medicina globalizada. Se refiere a la creación, configuración, distribución y aplicación del conocimiento médico. Aplicaciones donde la informática médica es clave son las fichas clínicas electrónicas, las bases de datos clínicos, el manejo de datos de laboratorio, el diagnóstico por imágenes, las herramientas de gestión en salud, las publicaciones médicas electrónicas, la medicina basada en evidencia. Los datos así reunidos pueden ser consultados por muchos, comparados, evaluados y analizados sin restricciones de fronteras o sistemas. La informática médica tiene un enorme potencial para disminuir los errores médicos y el fraude. El Institute of Medicine de Estados Unidos calcula que en ese país el número de vidas salvadas por un uso adecuado de la informática médica podría llegar a 100.000 por año.

La medicina globalizada se retroalimenta positivamente con la industria farmacéutica, que ha experimentado un crecimiento enorme en alas de la globalización. Es así como teóricamente existe disponibilidad universal de drogas y medicamentos, y en todo el mundo se realizan estudios clínicos multicéntricos que permiten ampliar la gama de recursos terapéuticos disponibles para las más variadas afecciones.

Junto con los beneficios derivados de la globalización de la medicina, se advierten serios riesgos. Desde el punto de vista ético deben mencionarse las inequidades en salud, la separación cada vez mayor entre una medicina tecnológicamente avanzada, de clase mundial, y grupos grandes de la población mundial sin posibilidades de acceso a ella. Las migraciones médicas pueden agravar el problema al tomar conciencia los médicos de países pobres de que poseen un capital de conocimiento que les proporcionaría mejores condiciones de vida en países desarrollados. La informática médica también puede representar una amenaza para la privacidad y el secreto profesional. El profesionalismo médico también resulta amenazado por la medicina globalizada, al posibilitar en mayor grado el abuso de poder con colegas y pacientes, la codicia, arrogancia y falsedad en búsqueda de fama y recursos, la trasgresión de la confidencialidad y los conflictos de interés.

Llegados a este punto, cabe preguntarse por el lugar de la medicina chilena dentro de un mundo globalizado. A pesar de su situación geográfica marginal, Chile ha avanzado bastante en globalización en cuanto a su economía. Según The Economist Intelligence Unit, (El Mercurio, 8 febrero 2011, pág. B6) Chile ocupa el lugar 29 entre las 60 mayores

economías del mundo en cuanto a globalización. En cambio en medicina la situación es distinta. Si bien la acreditación internacional interesa a un escaso pero influyente grupo de centros médicos privados, el grueso de los establecimientos hospitalarios dista mucho de siquiera pensar en acreditarse. Los médicos tienen desde hace poco tiempo un sistema homogéneo de certificación local al comienzo de su carrera pero no existe ningún mecanismo que asegure la vigencia en el tiempo de sus conocimientos y destrezas, a nivel local, ni mucho menos a nivel internacional. Existen pocos incentivos para la educación médica continua. La telemedicina, las teleconferencias, la asistencia a congresos y cursos en el extranjero es exigua. Pocos se suscriben a las principales revistas médicas y su acceso a ellas depende de las instituciones a que pertenezcan o del aporte de empresas farmacéuticas, que muchas veces tienden a publicitar lo que les interesa.

Un estudio de la Universidad de Chile y del Ministerio de Educación de 2007 reveló que sólo un 2% de los chilenos tiene un conocimiento avanzado del inglés y un 6% lo habla con relativa fluidez. Esto contrasta con la Unión Europea, donde un 56% maneja un segundo idioma, principalmente el inglés. (El Mercurio, 8 julio 2008). No hay datos sobre médicos, pero a juzgar por lo observado en sesiones de congresos con disertante en inglés, alrededor de dos tercios de los asistentes solicita audífonos para traducción simultánea.

Temas como indicadores de calidad en la atención médica o la seguridad de paciente, que son dominantes hoy en la medicina globalizada, recién asoman tímidamente en selectos centros privados y siguen ausentes del grueso de la medicina chilena.

La informática médica, pilar fundamental de la medicina globalizada, es precaria en la medicina nacional. Muy pocos centros privados cuentan con fichas clínicas electrónicas comparables con estándares internacionales, limitándose la minoría que dispone de computadores al uso de documentos de procesamiento de texto con pocas capacidades que permitan hacer un uso médicamente significativo de ellas.

El futuro de la endocrinología

La Endocrinología, como todas las disciplinas médicas, se desenvuelve dentro de las coordenadas arriba descritas, pero con una dinámica propia marcada por los cambios surgidos del avance del conocimiento dentro de sus ámbitos específicos.

Por ejemplo, cuatro conceptos considerados ciertos en la endocrinología de hace 40 años ya no lo son más: el concepto de “un gen, una hormona” no resulta válido en el caso del gen de la proopiomelanocortina, cuyo clivaje da origen a la ACTH, MSH y otras; o en el de la calcitonina cuyos procesos post-transcripcionales dan origen a varias hormonas. Tampoco resulta verdadero hoy el concepto de que una célula puede producir una sola hormona, como queda en evidencia ante el caso de células hipofisiarias que pueden producir hormona de crecimiento y prolactina, o de células beta del páncreas

que pueden producir insulina, cromogranina y amilina. El concepto de “una hormona, un receptor”, tampoco es válido en la caso del estradiol, para el cual existen receptores alfa y beta y posiblemente no genómicos también. Además muchos receptores se comportan de forma promiscua, uniéndose a varias hormonas, como los receptores de IGF-1 que también ligan insulina o los de PTH que ligan PTH-RP. Muchos ligandos pueden unirse a sus receptores naturales pero también pueden ser “engañados” por receptores-señuelos, como es el caso de la GH y la GH-BP, que se desprende de su propio receptor. Por último, el concepto de que una hormona tiene siempre la misma función tampoco ha resultado verdadero, a juzgar por lo que ocurre con la PTH-RP, que surge de una duplicación del gen de PTH; si bien ambas hormonas se unen al mismo receptor y regulan el metabolismo del calcio de manera similar, la PTH-RP tiene otras funciones en el desarrollo de los condrocitos, en la diferenciación de la placa de crecimiento y otros, por lo que las ratas “knock-out” para la PTH-RP o para el receptor de PTH-RP tienen un fenotipo distinto de las con déficit de PTH que sólo manifiestan hipocalcemia.

En las últimas décadas los principales avances se han dado en la genética y biología molecular. Se ha desarrollado el concepto de señalización endocrina a la célula blanco, lo que resulta un poco caótico porque las células blanco expresan una amplia variedad de receptores hormonales, nucleares y de membrana, cada uno de los cuales estimula o modula una cantidad de vías de señalización secundarias. De este caos de diferente información variable, la célula debe escoger los programas más variados, que van desde la diferenciación o desdiferenciación hasta la apoptosis programada.

Mientras existen sólo unos 50 receptores nucleares conocidos, hay más de 1.000 receptores unidos a proteína G, un número pequeño de receptores unidos a GMP y una gran variedad de receptores dependientes de fosforilación, muchos de los cuales se expresan en la membrana celular o en el citoplasma. Más aún, los sistemas de señalización intracelular no están conectados con receptores aislados en proporción de 1:1 sino que están disponibles para ser usados simultáneamente por muchos receptores al unirse a sus respectivos ligandos. Para colmo, la función de expresión de receptores o el reciclaje de receptores muchas veces depende también de estas señalizaciones secundarias.

Incluso la simple definición de lo que es una hormona se está poniendo más y más compleja, y con ello se están borrando los límites entre la endocrinología clínica y la básica o experimental. El concepto clásico de hormona se ha extendido para incluir factores humorales paracrinós y autocrinos como es el caso de las prostaglandinas; se ha incluido como hormonas a sistemas de nutrientes como la glucosa o la vitamina D; o bien agentes externos que pueden funcionar como ligandos para inducir una acción hormonal como es el caso de la luz UV sobre el colecalciferol.

Si bien la endocrinología clásica definía claramente lo que era una glándula endocrina y en torno a ellas se estructuraba la endocrinología clínica, hoy es evidente que casi todas

las células pueden sintetizar y producir hormonas, mientras que a la vez pueden venir señales hormonales desde células dispersas en una variedad de órganos no endocrinos, como el tubo digestivo o el cerebro. Para estudiar el efecto de estas hormonas ya no se puede aplicar la técnica antigua de extirpar el órgano y consignar los resultados; más bien hay que usar técnicas de manipulación génica como el “knock-out”, los transgénicos o quimeras.

Dada esta situación, cabe especular sobre qué caminos tomará la endocrinología en el futuro. Respecto a la endocrinología básica, uno se pregunta si se descubrirán nuevas hormonas. Del análisis del genoma de diversas especies, se desprende que probablemente no será éste el caso, sin embargo, donde el campo se expandirá mucho es en lo referente a los receptores. El número de receptores conocidos excede en mucho el número de hormonas conocidas. Como se dijo, en el genoma humano se conocen sólo unos 50 genes que codifican para receptores nucleares frente al enorme número de receptores unidos a proteína G. Dentro de los receptores nucleares tenemos los receptores de corticoides, de hormonas tiroideas, de vitamina D y de los PPARs; pero, además hay muchos receptores que no tienen ligandos conocidos. Estos se han dado en llamar “receptores huérfanos”, “orphan receptors” y constituyen una mina de oro para la investigación de la industria farmacéutica y las compañías de biotecnología. Si se diseñan drogas capaces de unirse a estos receptores huérfanos, se estará accediendo a un enorme e inexplorado territorio de modificación de la expresión de genes intracelulares. La investigación sobre estos receptores, las drogas de diseño capaces de actuar como ligandos, y la investigación sobre las vías reguladas por estos genes seguramente serán campos importantes del desarrollo endocrinológico básico durante los años venideros, con el consiguiente uso y desarrollo de la genómica y la proteómica. Hoy día, alrededor de un tercio de las drogas que se usan en medicina actúan a través de unión a receptores ya sea de superficie o nucleares, y todo indica que esta proporción aumentará.

A la genética endocrinológica le queda un mundo de trabajo. La tipificación completa, molecular, celular, fisiológica y patológica de un solo gen toma años de estudio. Consideremos que el genoma humano contiene más de 30.000 genes. Y luego, hay que tener en cuenta que la fisiología no es el resultado de la acción de un solo gen, sino que de la interacción de estos 30.000 o más genes. Por lo tanto, hay un campo enorme y para muchos años en la endocrinología básica.

En endocrinología clínica también hay mucho que avanzar y mucho de lo que se aprende en ciencias básicas está entrando a la clínica. El estudio tiroideo es un buen ejemplo de cómo ha ido avanzando la endocrinología en este aspecto. Hace 40 años, no había otra manera de evaluar la función tiroidea que la experiencia clínica del profesor, avalada por exámenes indirectos como el metabolismo basal y luego, como gran avance, el PBI-127, que había que interpretar indagando exhaustivamente por contaminación con yodo. Luego vino la revolución del radioinmunoanálisis, pero en el Chile insular y no globalizado de esos años no pudimos

Documentos

contar con él hasta unos 10 años después de su invención. En los primeros años de este siglo apareció la T4 libre y luego la TSH ultrasensible, que nos permitieron hacer el diagnóstico fundamentado de las disfunciones tiroideas. Pero queda mucho para el futuro: cómo medir el impacto de las alteraciones de las hormonas tiroideas en los distintos tejidos; ¿hay distintos grados de hiper o de hipotiroidismo en el cerebro, en el corazón, en el tejido adiposo o muscular? Sobre la base de una caracterización genético-inmunológica, ¿seremos capaces de predecir las probabilidades de presentar patología tiroidea en un individuo determinado? ¿Podremos identificar las mutaciones y la interacción de genes mutados con el resto de la fisiología tiroidea para predecir la agresividad del cáncer tiroideo? En varios centros ya se está trabajando en estos aspectos y seguramente en los próximos años veremos resultados.

En cuanto a la endocrinología clínica no es fácil hacer predicciones. A pesar de la creciente globalización, siempre están presentes factores locales como los sistemas de atención médica, las regulaciones y la sociología médica de cada país.

Sin embargo, a partir de lo que se ha visto en los últimos años, se puede especular proyectando a futuro.

Es posible que en la endocrinología clínica de los próximos años se vean vías endocrinológicas inicialmente divergentes, pero que posiblemente luego se hagan complementarias. En los años '60 a '80 se formaron endocrinólogos clínicos provenientes de la medicina interna, que ejercían la endocrinología desde una perspectiva casi exclusivamente clínica. En los 80 y 90 apareció una generación de endocrinólogos 2.0 que incorporaron la investigación clínico-básica y se subespecializaron en ciertas glándulas: tiroidólogos, neuroendocrinólogos, gineco-endocrinólogos, andrólogos, endocrinólogos pediátricos. En la medida en que se toma conciencia de lo difuso y generalizado que es el sistema endocrino, aparece interés endocrinológico en nefrólogos, cardiólogos, ginecólogos, médicos nucleares, genetistas y hasta cirujanos. Muchos de ellos mentes brillantes, capaces de hacer contribuciones significativas a la endocrinología. De aquí puede surgir una nueva generación de endocrinólogos 3.0 que sea competente en los aspectos endocrinos involucrados en cada una de estas disciplinas, junto con otros que puedan incorporar en profundidad el saber de estas disciplinas y manejar los aspectos endocrinos de cada una de ellas, pero desde la perspectiva del saber endocrinológico.

Visto así, el campo profesional del endocrinólogo es inmenso y el número de pacientes que requiere atención endocrinológica es enorme. Sin contar la diabetes, que afecta a un 5% de la población y va en aumento, tenemos otro 4-5% con alteraciones tiroideas (en Chile, 20% según la última Encuesta Nacional de Salud), un 40-50% con osteopenia u osteoporosis, y números enormes con alteraciones del climaterio y menopausia, con obesidad y con envejecimiento, estados en los cuales la participación endocrina se ve como creciente.

Este futuro promisorio también reconoce amenazas que

se convertirán en realidades si los endocrinólogos no reaccionan a tiempo. Entre ellas tenemos el avance de la inmunología y de la oncología. La mayoría de las enfermedades que vemos los endocrinólogos son inmunológicas u oncológicas. Si no estamos atentos al avance del conocimiento en estas disciplinas y lo incorporamos oportunamente a nuestra práctica clínica, tendremos que los inmunólogos y los oncólogos tratarán las enfermedades endocrinas antes de que ellas den manifestaciones hormonales o morfológicas y perderemos al grueso de nuestros pacientes. Del mismo modo, ya estamos viendo que los ginecólogos y obstetras se hacen cargo de los aspectos reproductivos de la endocrinología, los nefrólogos de los trastornos del calcio, los reumatólogos de las enfermedades óseas metabólicas, los urólogos de la andrología y los cardiólogos de la hipertensión endocrina y de los trastornos de los lípidos.

Por esto vemos que otra de las posibles vías de la endocrinología clínica del siglo XXI es un retorno al conocimiento global pero más en profundidad, fuertemente basado en los resultados de la investigación básica, con la metodología de la medicina interna, la aproximación basada en la evidencia y mayor interacción con otros especialistas interesados en aspectos endocrinos de sus especialidades.

Estos cambios que ya se vislumbran nos deberían llevar a repensar y rediseñar los programas de formación de endocrinólogos, que deberían tener una sólida base de ciencias básicas (en especial de biología molecular) y de medicina interna, para luego hacerse flexibles en cuanto a los intereses de cada cual pero profundos en temas escogidos. Tal vez sea oportuno plantearse reponer la exigencia de una tesis.

El rol del endocrinólogo clínico siempre estará dentro de un Departamento de Medicina, escenario propicio para dialogar con los que tratan a enfermos de otras especialidades pero con trastornos hormonales: hipertensos, nefróticas crónicas, insuficientes cardíacos, diabéticos, cánceres endocrinos, tumores secretores del tubo digestivo, etc. Además, el Departamento de Medicina le permite atender de manera más integral a los pacientes con enfermedades metabólicas de alta prevalencia como la diabetes y las dislipidemias, y preocuparse de aspectos hormonales y metabólicos del envejecimiento, patologías que incrementarán significativamente la demanda de atención en los próximos años.

En el ámbito de la medicina académica los endocrinólogos tenderán a concentrarse en aspectos restringidos de su especialidad, pero en la práctica clínica general, dada la variedad y extensión de las patologías hormonales, no podrán dejar de abarcar al paciente en su conjunto, sin distinción de especialidades. Para ello deben estar preparados en los requerimientos de la medicina interna moderna que incluyen no sólo los conocimientos sino también la responsabilidad por el paciente en forma integral, ayudándolo a navegar por las complejidades de los sistemas de salud, de los interconsultores, de la informática, de la calidad de la atención y de la seguridad del paciente.

En cuanto a la fuerza de trabajo, la necesidad de endocrinólogos se inscribe dentro de la necesidad de médicos del

país, de las posibilidades de especialización, y de la prevalencia de patologías de la especialidad. En la Unión Europea se estima que se necesita un endocrinólogo (que allá ve diabetes) por cada 50.000 habitantes. En Chile, según registros de CONACEM, al año 2010 existen 141 médicos certificados en endocrinología de adultos y 40 en endocrinología pediátrica. Esto da una proporción aproximada de 1/71.000 adultos y de 1/275.000 niños. Es preciso destacar, sin embargo, que de los endocrinólogos de adultos, un 51,9% no está certificado en diabetes y sólo un 48,1% está certificado en ambas disciplinas.

En conclusión, podemos afirmar que a menos que ocurra una gran catástrofe universal, la globalización es un fenómeno en expansión e inevitable, que afecta de manera importante a la medicina, trayendo aparejados grandes beneficios pero también importantes riesgos, que hay que estar preparados para manejar. En este escenario la endocrinología sigue avanzando velozmente lo que requiere la utilización adecuada de las múltiples herramientas que trae la tecnología para contribuir a su desarrollo y para mantenerse al día. En Chile, por su situación geográfica marginal y su mentalidad insular, suele haber una latencia de varios años para implementar in-

novaciones culturales y tecnológicas a una escala tal que permitan mantenerse al nivel de los países más desarrollados. La globalización constituye una esperanza para que esta latencia sea cada vez menor.

Referencias

1. Bouillon R. 2001. The future of endocrinology and the endocrinologist of the future. *Horm Res*; 56 (suppl 1): 98-105.
2. Ho KKY 2006. Endocrinology: the next 60 years. *Journal of Endocrinology*; 190: 3-6.
3. Labonté R, Schrecker T. 2007. Globalization and social determinants of health. *Globalization and health*; 3: 6.
4. Lamberts SJW, Romijn JA, Wiersinga WM. 2003. The future endocrine patient. Reflections on the future of clinical endocrinology. *European Journal of Endocrinology* 149: 169-175.
5. Novotny TE, Mordini E, Chadwick R, Pedersen JM, Fabbri F, Lie R, Thanachaiboot N, Mossialos E, Permanand G. (2006) Bioethical implications of globalization: an international consortium project of the European Commission. *PLoS Med* 3 (2): e43 doi: 10.1371/journal.pmed.0030043.

Entrevista

Entrevista al Dr. Ralph De Fronzo

Profesor de Medicina y Jefe de la División de Diabetes en la Universidad de Texas Health Science Center y el Audie L. Murphy Memorial Hospital de Veteranos en San Antonio, Texas, EE.UU.



Tras una exposición sobre fármacos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el Doctor Ralph De Fronzo sale de la sala de conferencia seguido por gran cantidad de asistentes del congreso de ALAD 2010, para recibir preguntas e inquietudes. Con una calma admirable, responde cada una de las consultas. Después de algunos minutos, nos sentamos a tomar un café y empieza mi turno de interrogarlo.

1. ¿Cree Ud. que se pueda establecer un esquema terapéutico para el manejo de la DM2 para médicos no especialistas, considerando que Ud. señala que hay 8 defectos fisiopatológicos?*

Como es característico en él, responde de modo categórico: “Sí, creo que es posible a través de la educación. En Estados Unidos el problema es que los médicos de atención primaria atienden pacientes cada 10 minutos. Así, ellos no están interesados en la fisiopatología de la enfermedad. Además, deben ver enfermos con diabetes, problemas gastrointestinales, falla cardíaca, etc. Les interesa saber qué medicamento deben usar y en qué dosis. Esperan directrices. No comprenden que una vez que el paciente tiene diabetes, su función celular beta está muy disminuida, y si no se adoptan medidas para preservarla, el paciente va a requerir insulina precozmente. La otra limitante que enfrentamos es el aspecto económico. Las compañías de seguros no cubren todos los gastos en medicamentos y los pacientes no pueden costearlos. Pero, hay que ser prácticos: cualquier droga es mejor que nada. Las sulfonilureas son mejores que no usar ninguna droga. Hay que estar atento a las señales; si el paciente puede costear un mejor medicamento, hay que indicárselo. Si no puede, se debe analizar cuál es el mejor que se puede prescribir, y eso puede ser la asociación de metformina y sulfonilurea. Francamente hablando, la metformina es una muy buena droga. Las sulfonilureas, en cambio, no me gustan”.

Luego, el Dr. De Fronzo, expande su reflexión sobre el

enfrentamiento de la diabetes por parte de los médicos generales y expresa una fuerte crítica a los hospitales universitarios de Estados Unidos.

“Los médicos de atención primaria ven la glucosa que sube y baja y las sulfonilureas, la bajan. Buscan una meta, no entienden la fisiopatología. Cuando inician el tratamiento con metformina y sulfonilurea, observan caída de la hemoglobina glicosilada, pero ésta no desciende a menos de 7%. Se ha estudiado que el promedio de tiempo para que un médico cambie el tratamiento varía entre 3 y 3 años y medio. ¡Es increíble! En la atención primaria no siguen o respetan verdaderamente los números (refiriéndose al valor de la hemoglobina glicosilada). En Estados Unidos, el 52% de los diabéticos tiene la hemoglobina glicosilada sobre 7%. En los hospitales académicos es aún peor. ¡Y eso que se supone que sabemos lo que estamos haciendo! Un 69% está por sobre 7%. Los médicos trabajan en los centros académicos para hacer investigación, pero deben hacer policlínico 3 veces a la semana para financiar su sueldo. No se preocupan bien de sus pacientes. Es una paradoja, tienen el conocimiento, pero no los resultados”.

Con una mirada más constructiva, agrega: “La verdad es que no hacemos un buen trabajo y podríamos hacerlo mejor. Tenemos mejores medicamentos”.

Y nuevamente aborda el problema económico. “En Estados Unidos, el tratamiento con pioglitazona cuesta cerca de US\$ 230 al mes, lo que es caro. El exenatide cuesta US\$320 al mes y el liraglutide US\$ 420 al mes. La metformina US \$4 al mes y las sulfonilureas US\$ 4 al mes. Las HMO (Health Maintenance Organization) y las compañías de seguro cubren las drogas más baratas. Hoy en día, los estudios de seguridad para que una nueva droga logre la aprobación de la FDA, tienen costos muy elevados. Las compañías farmacéuticas traspan ese costo al paciente, y es así como los medicamentos son cada vez más caros.

* Los 8 defectos fisiopatológicos, u octeto ominoso, como lo definió el Dr. De Fronzo son: a) disfunción de neurotransmisores a nivel cerebral, b) aumento de la neoglucogénesis hepática, c) aumento de la secreción de glucagón, d) disminución de la secreción de insulina, e) disminución del efecto incretina, f) aumento de la lipólisis, g) aumento de la reabsorción de glucosa a nivel renal y h) disminución de la captación de glucosa a nivel muscular.

2. Ud. habló del octeto ominoso, ¿cuánto peso le confiere a cada alteración?

“Si tuviese que darle el mayor peso a una, elegiría la alteración que produce el aumento de peso y esto sería a nivel del cerebro. Lo que comanda la epidemia de diabetes es la obesidad. Si pudiésemos lograr que las personas redujeran substancialmente su peso, probablemente podríamos controlar sin medicamentos a un 70 a 80% de los diabéticos. Un medicamento que actuara eficientemente en el cerebro y así redujera el apetito, para mí, sería la mejor droga. ¡Y ni siquiera sería una droga para la diabetes! Sería una droga contra la obesidad. La FDA no ha mostrado ningún interés en desarrollar medicamentos contra la obesidad. Creen que es un problema del paciente: “tienes sobrepeso porque comes demasiado, entonces tú tienes que encargarte de ello”. Ahora bien, si la droga actúa a nivel del sistema nervioso central, va a tener efectos adversos; por ello creo que los mejores medicamentos van a ser péptidos hormonales. Pero aún falta mucho. Si se pudiese lograr una droga que actúe a nivel del sistema nervioso central sin efectos adversos, ésa sería la mejor droga”.

“La falla de la célula beta sería la siguiente alteración en importancia, porque si hay células beta, hay insulina. Después, pondría a las drogas insulina-sensibilizadoras. Si hay resistencia insulínica, las células beta son más exigidas”.

Y concluye: “Es difícil, además de intervenir en el peso corporal, decir cuál modificación es más importante que otra. Si tuviese que priorizar, le diría a los médicos: hagan que las personas bajen de peso y se ejerciten, luego, prescriban drogas que preserven la función beta celular: tiazolidinedionas y análogos de GLP-1. Finalmente, indicaría drogas insulino-sensibilizadoras: metformina y tiazolidinedionas”.

3. ¿Y los inhibidores de la DPP-4?

“Yo no los uso, porque no funcionan tan bien como los análogos de GLP-1 en términos de reducción de hemoglobina glicosilada, función beta celular y pérdida de peso. Creo que con el liraglutide, que se da una vez al día, estamos dando un gran paso. Es una lástima que la FDA no aprobara el Bydureon (exenatide de administración semanal). Se administra una vez a la semana, es más fácil. Lo puedes inyectar el fin de semana, sin hipoglicemias. Se logra pérdida de peso y se preserva la célula beta”.

4. ¿Cree Ud. en la confección de guías para el especialista para el manejo de la DM2?

“Creo que la mayoría de los endocrinólogos son inteligentes y desarrollan su propio esquema. Creo que deberían tener mayor flexibilidad y utilizar terapia combinada. Es necesario que definan en cada paciente la meta y se pregunten: ¿alcanzaré la meta con sólo una droga? Si la hemoglobina glicosilada es 6,5% y la quieres llevar a 6%, probablemente puedas usar sólo pioglitazona. Pero si partes con una hemoglobina glicosilada de 8,5%, la pioglitazona sola no la va a llevar a 6 ó 6,5%; allí se plantea el uso de 2 drogas, o tal vez, tres drogas generalmente”.

5. ¿Cuál diría Ud. que es la situación actual de las glitazonas?”

“La rosiglitazona es una droga muerta”.

6. ¿Tiene alguna preocupación por la pioglitazona?, le insisto.

“No. La uso desde el año 1999. Tengo cientos de cientos de pacientes en terapia. Nunca he tenido un caso de insuficiencia cardíaca. La mayor retención de líquido ocurre con dosis de 45 mg. Si el paciente desarrolla edema, disminuyo la dosis y le agrego un diurético como la espironolactona. Así, te deshaces del edema y no tienes falla cardíaca. Si el edema persiste, discontinúo la droga. Si conoces los efectos adversos y los ves, los tratas o te retiras. Lo curioso es que a mayor aumento de peso, mayor reducción de la hemoglobina glicosilada, más sensibilidad a insulina y de la función beta celular, mayor reducción de los factores de riesgo cardiovascular, por lo que el aumento de peso es un asunto cosmético. A los pacientes no les gusta subir de peso, en particular, a las mujeres. Creo que la pioglitazona es bastante segura”.

Se nos ha pasado el tiempo sin darnos cuenta y vienen a buscar al Dr. De Fronzo. “De los premios que ha recibido, ¿cuál es el que más lo enorgullece?”, le pregunto por último.

El Dr. De Fronzo me queda mirando con un sonrisa y luego de una larga pausa me contesta: “Creo que el hecho de ser el único en el mundo en haber recibido el premio *Claude Bernard* y haber dictado la *Banting Lecture* el mismo año. En segundo lugar, diría que el premio Lilly otorgado por la ADA”.

Mientras nos despedimos, se ríe y me comenta: “Difícil pregunta, me hiciste pensar”.

*Entrevista efectuada por la Dra. Isabel Errázuriz C.
Becada II año Diabetología.
Hospital Clínico Universidad de Chile.*

Ética, Humanismo y Sociedad

Educar a vivir la resiliencia

Dr. José Carlos Bermejo

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

Educate live resilience

¿Mantengo un cierto equilibrio emocional en los vaivenes de la vida? ¿Veo las dificultades sólo como un “marrón” o como una posibilidad de aprender, de mejorar, de hacerme más fuerte? ¿Me quedo anclado o encuentro nuevas formas de satisfacer mis necesidades del momento? ¿Cómo interpreto lo que me pasa? ¿Cuánta importancia le doy? ¿Sé relativizar? ¿Me veo a mí mismo como alguien capaz de superar los momentos adversos o como alguien frágil e inseguro? ¿Quién es el responsable de lo que me pasa en la vida? ¿Los demás, el mundo, Dios, yo...? ¿Puedo encontrar caminos alternativos y probar formas diferentes de actuar?

Plantearse estas y otras posibles preguntas reclama una serie de elementos propios de la resiliencia, tales como: el equilibrio ante la tensión, el compromiso y el desafío, la superación, la significación y valoración que hacemos de lo que nos sucede, la visión positiva de uno mismo, la responsabilidad ante la vida, la creatividad...

Resiliencia y educación para la salud

Si la educación para la salud ha vivido un proceso evolutivo desde la concepción centrada en la enfermedad (educación sanitaria, educación para la prevención), a una mentalidad de promoción de estilos de vida saludable, también la resiliencia nos proporciona un cambio de mentalidad: de pensar en las dificultades a pensar en las posibilidades. Un camino hacia constructos positivos y posibilistas.

La capacidad de los sujetos para sobreponerse a períodos de dolor emocional —la resiliencia— nos interpela la propia responsabilidad en la gestión de las actitudes y estilos de vida, también ante lo inevitable. Al evocar la responsabilidad —capacidad de dar una respuesta personal— surge un planteamiento que va más allá de la educación sanitaria para promover la salud mediante el compromiso por llevar una vida sana.

En este sentido, América Latina va por delante. La Organización Panamericana de la Salud es más proactiva en la consideración de la importancia del autocuidado, de la vinculación saludable en el grupo y en la comunidad, de estilos de vida saludables. Se entiende que toda medida preventiva exitosa depende de una sociedad que facilite el equilibrio en-

tre el desarrollo personal y las conductas de riesgo, lo cual requiere la activación de programas encaminados a fortalecer los factores de protección y la resiliencia. Cuando en el ámbito psicológico, en los años 70, Michael Rutter, directamente inspirado en el concepto de la física (que es la capacidad de los materiales para volver a su posición original tras ser deformados al aplicar una fuerza sobre ellos), introdujo el término resiliencia como la capacidad de los sujetos para sobreponerse a tragedias o períodos de dolor emocional, como resistencia al sufrimiento e incluso resultar fortalecido por el mismo, quizás no era consciente de cuánto podía generar líneas de reflexión para la salud.

Quizás tampoco Boris Cyrulnik, que amplió el concepto de resiliencia observando a los supervivientes de los campos de concentración, los niños de los orfanatos rumanos y los niños de la calle bolivianos. Él mismo, con tan sólo seis años escapó de un campo de concentración, el resto de su familia murió; pasó a ser un niño huérfano y su propia historia le llevó, siendo ya neuropsiquiatra, a interesarse por el fenómeno de la resiliencia. Fue capaz de retomar un tipo de desarrollo después de una herida traumática, fue capaz —con sus palabras— de “volver a la vida”.

¿Se puede educar la resiliencia?

La respuesta es claramente sí. Se empieza por la familia y se sigue por la escuela. La escuela es capaz de brindar afecto y apoyo, establecer y transmitir expectativas elevadas, y brindar oportunidades de participación significativa, aporta condiciones que alientan el afrontamiento exitoso ante la crisis. Existen diversas escuelas anglosajonas y latinoamericanas que están aplicando la rueda de la resiliencia a la organización escolar, al desarrollo del currículo, al diseño de las tutorías, a la participación de las familias o al desarrollo profesional de los docentes.

En el Estado español son prácticamente inexistentes las experiencias o programas para el desarrollo de la resiliencia, pero también es cierto que, aunque no con ese nombre, en determinadas escuelas se ha venido estimulando actitudes y llevando a cabo prácticas que pueden considerarse resilientes.

En la escuela, como en cualquier otra parcela de la vida, no es fácil, pero se puede introducir el enfoque de la resi-

Ética, Humanismo y Sociedad

liencia, liberar la imaginación, reflexionar, debatir, analizar y embarcarnos en una búsqueda utópica del sentido de la genuina educación.

Ayudarán a la educación de la resiliencia la educación a la reflexión crítica y el debate que promueve la interiorización de los valores y la responsabilidad en el pensar y actuar. Incluso ante los viejos problemas se puede ser creativos y avanzar en la reflexión.

Será útil cultivar el optimismo y construir relatos de esperanza, no sólo promover las malas noticias y hacerse “correvidiles” del caso del telediaro que amplifica lo negativo y no hace noticia de lo positivo.

Las investigaciones sobre resiliencia no dejan lugar a dudas, se construye a través de relaciones personales afectivas y seguras. Un alumno que se sienta marginado, invisible o estigmatizado, probablemente tendrá un comportamiento inadecuado, habrá internalizado la sensación de “yo no puedo” y se descolgará de la institución escolar. Por el contrario, un alumno que sienta que la escuela es un ámbito afectivo, que tiene sensación de pertenencia y que se siente reconocido, probablemente se esforzará y se comprometerá con la institución escolar.

La resiliencia se forja, por otro lado, cuando las personas se abren a nuevas experiencias y actúan de forma interdependiente con los demás. De ahí que diversas investigaciones encuentren que las personas resilientes se caracterizan por su competencia social, su capacidad de resolver problemas de forma creativa, por su autoestima, su optimismo y por un deseo de independencia. Si esto es así educa a la resiliencia la capacitación en estas habilidades interpersonales tan útiles para la vida.

Una de las aportaciones más interesantes del enfoque de

la resiliencia tiene que ver con el protagonismo de los actores pues reformula las relaciones de poder, considerando al otro, no como beneficiario de una ayuda, sino como co-responsable y autor de su aprendizaje, de sus acciones, en definitiva de su vida. De ahí que la resiliencia en la escuela se promueva también otorgando al alumnado, a sus familias y a los docentes, autoría y responsabilidad en el proceso educativo.

La cultura occidental ha cargado las tintas en la capacidad y responsabilidad individual como pilar del cambio personal y social. En la escuela, desde la perspectiva de la resiliencia, hablar de la responsabilidad individual al margen de la comunidad es un error, pues nos hace perder el contacto con lo común e interpersonal, contribuyendo a la fragmentación y alineación que tantos docentes, alumnado y familias experimentan en nuestros días. En la escuela el valor asociativo se refleja en la conexión organizativa y en los procesos de comunicación, que promueven la confianza, la tolerancia, la cooperación y la trascendencia de nuestras acciones.

Y, una vez más, digamos que el sentido del humor es una cosa muy seria. Por eso, también en la escuela. Cuando la escuela se plantee seriamente educar en el sentido del humor, se estará planteando objetivos tanto cognitivos como socio afectivos. La educación de la creatividad y del pensamiento alternativo, el desarrollo de la empatía, la confianza, la resolución de conflictos e, incluso, la autoestima están relacionados con aprender a reírnos de nosotros mismos y aprender a aceptar nuestras imperfecciones y focalizarnos en nuestras fortalezas.

Y si todo esto es posible en la escuela, ¿no será necesaria una educación para la resiliencia en las facultades de ciencias sociales y de la salud y en las mismas estructuras prestadoras de servicios? Seguro que sí.

Personajes de la Endocrinología

Dr. Hakaru Hashimoto

La biografía del Dr. Hashimoto no es habitual y no corresponde a la propia de un investigador según nuestra usanza occidental. Su nombre ha persistido a través del epónimo de la enfermedad que descubriera, pero sabemos muy poco de él.

Nació el 5 de Mayo de 1881, como tercer hijo de una familia con tradición médica de generaciones en la pequeña localidad de Midai, Nishitsuge, a 9 km de Iga Ueno, situada en la parte montañosa del distrito de Kinki. Vivió su infancia en su pueblo natal y luego fue enviado a estudiar al High School en Tsu. Ya estando cursando sus estudios preuniversitarios fue fuertemente influenciado en cuanto a estudiar medicina por su abuelo, Gen'i Hashimoto, un médico muy conocido en la región, y que había estudiado la medicina alemana.

Pasó luego al High School de Kyoto con el firme ánimo de estudiar Medicina en la Universidad Imperial de Kyusyu, en cuyo Departamento de Medicina en Fukuoka fue admitido en 1903, una escuela nueva debido a reestructuraciones en la universidad, de modo que Hashimoto fue el primer graduado de ella en 1907.

Recibido, entró al Departamento de Cirugía bajo la tución del Dr. Hayari Miyake, interesado en las enfermedades del tiroides, y donde trabajó por 4 años, a la par que se formaba en histopatología con el profesor Heijiyo Nakayama.

Fue en este período que el Dr. Hashimoto examinó los tiroides obtenidos de 4 pacientes sometidas a tiroidectomías parciales por bocio, todas mujeres de más de 40 años de edad, en quienes describió las alteraciones patológicas de la enfermedad que lleva su nombre, y nunca descritas hasta entonces. Al menos una o muy probablemente 2 de las 4 tenían cuadro clínico de hipotiroidismo. Estas observaciones las plasmó en su, curiosamente, única publicación hecha en idioma alemán para Archiv für Klinische Chirurgie de esa nacionalidad con el título de "Zur Kenntniss der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa) a la edad de 31 años. El trabajo fue inusualmente lato para la usanza de la época (30 páginas y 5 figuras); las descripciones eran muy acuciosas divididas en 5 secciones. La primera era una breve introducción seguida por la descripción clínica de las pacientes. Luego mostraba los cambios histológicos observados en las glándulas operadas que los resumía en 4 características: formación de folículos linfoides con centro germinal, cambios marcados y notorios en las células del epitelio tiroideo, extensiva formación de nuevo tejido conectivo e infiltración difusa por células redondas. La cuarta sección consistía en la revisión muy acabada de casos semejantes que pudiesen haber sido comunicados con una discusión detallada de las diferencias que sus hallazgos tenían; a este respecto comparó sus preparaciones con las propias de la tiroiditis de Riedle, la enfermedad de Mikulicz en su compromiso



de las glándulas salivales y lagrimales (hoy conocida como enfermedad de Sjögrens). Finalizaba después de su extensa discusión especulando que: "que el crecimiento linfocítico del tiroides, se debería a algún factor que estimula a los elementos linfocíticos". La última sección correspondía a 5 ilustraciones que daban detallada cuenta de los hallazgos histológicos. La llamó a esta enfermedad Struma lymphomatosa enfatizando la infiltración de células linfoides y la formación de folículos linfoides, hechos que no habían sido comunicados hasta entonces.

Poco tiempo después viajó a Alemania aspirando a comprobar sus observaciones en países occidentales, donde el nivel de la medicina era más avanzado. Llegó a la universidad de Goettingen, pero 2 años después debió regresar a casa a raíz del desencadenamiento de la I Guerra Mundial, sin haber cumplido su cometido.

En el intertanto, su publicación no tuvo mayor repercusión en Alemania y Europa, debido probablemente a la rareza de la enfermedad en relación a lo común que era el bocio endémico, la dificultad para muchos de leer en alemán, y el cambio que la Guerra Mundial tuvo para Alemania en cuanto a su prestigio como potencia científica.

Volvió a su alma Mater por un corto período, pero decidió practicar medicina familiar en su ciudad natal, debido a las penurias económicas de su familia, práctica que inicia en Abril de 1916 a los 33 años de edad.

Destacó en el ejercicio médico por su dedicación, afabilidad y buen trato, siendo como era un egresado de la Universidad Imperial. Decía: "La Medicina es un arte caritativa".

A bordo del "rickshaw" del hospital recorría grandes distancias entre las montañas para visitar a sus pacientes. Cuando llevaba 4 años de este ejercicio de la medicina se casó a los 39. De este matrimonio nacieron 3 niños y una niña. Aún no había recibido ningún reconocimiento por su descubrimiento.

A pesar de la brillante descripción ello llamó poco la atención, hasta 1929 en que sería el inicio de su reconocimiento. Fue sólo ese año que un cirujano de Montreal, Canadá, E.M. Eberts incluyó y destacó la descripción de Hashimoto en el texto de cirugía del tiroides de su autoría y se aceptó el ca-

Personajes de la Endocrinología

rácter de enfermedad independiente. Esta oscuridad respecto a su trabajo desapareció en 1930 cuando dos comunicaciones de Allen Graham, cirujano de Cleveland, Ohio, respaldaron lo comunicado por Hashimoto y lo incluyeron en los libros de la especialidad. En 1956 aparece el respaldo definitivo a raíz de la aparición del concepto de autoinmunidad. En ese sentido Witebsky y Rose, inmunólogos de Buffalo, New York, encontraron estudiando en conejos la especificidad de órganos y especies, que algunos elementos eran específicos para el órgano, el individuo y la especie. Uno de estos elementos era la tiroglobulina, que si pertenecía al propio animal no derivaba en nada, pero si no lo era, en esos tiroides aparecían alteraciones histológicas en todo semejantes a las

descritas por Hashimoto. El siguiente paso fue comprobar la presencia de anticuerpos en los sueros de personas con la enfermedad de Hashimoto según lo hicieron los trabajos de Roitt y Doniach en 1956.

A los 52 años se contagió con fiebre tiroidea en una de sus visitas y murió inesperadamente el 9 de Enero de 1934.

Su país natal, Japón lo reconoce como uno de sus preclaros ciudadanos. Dan cuenta de ello la estatua erigida en el parque público de Iga, y el monumento lítico en su lugar natal.

También la Japan Thyroid Association, fundada en 1958, incluye en el centro de su logo oficial la imagen del Dr. Hashimoto flanqueado por dos ramas de laurel.



Dr. José Manuel López M.

Rincón de la Bioestadística

Modelación estadística: La regresión de Poisson

Gabriel Cavada Ch.^{1,2}

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

²Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

Statistical modeling, Poisson regression

La regresión de Poisson modela respuestas que corresponden a un conteo, es decir, al número de casos en que se ha observado un evento. Al recordar que si un evento tiene una tasa de incidencia o aparición de λ , la probabilidad de observar Y eventos es:

$$P(Y = y) = \frac{\lambda^y}{y!} e^{-\lambda}, \text{ con } y = 0, 1, 2, 3, \dots$$

$$\begin{aligned} E[Y] &= \lambda \\ \text{Var}[Y] &= \lambda \end{aligned}$$

Expresiones que corresponden a la ley de probabilidades de Poisson, y como se observa la variable aleatoria toma valores mayores o iguales a cero y enteros.

La idea es explicar la esperanza del número de eventos, λ , en función del perfil $X\beta$. Dado que λ es un número positivo, enlazamos la incidencia de eventos con el perfil mediante la función logaritmo. Es decir:

$$\ln(\lambda) = X\beta$$

Dado que $\lambda = \frac{\text{número de eventos}}{\text{Unidad}}$ donde Unidad puede ser tiempo, longitud, área, u otros, la relación de enlace la podemos escribir como sigue:

$$\ln\left(\frac{\text{número de eventos}}{\text{Unidad}}\right) = X\beta$$

ó

$$\ln(\text{número de eventos}) = \ln(\text{unidad}) + X\beta$$

Esta última relación deja en claro que estamos modelando un conteo. Es decir, este es el modelo adecuado cuando la variable respuesta es el número de eventos observados.

De la relación $\ln(\lambda) = X\beta$ deducimos en forma inmediata que $\lambda = e^{X\beta}$, por lo tanto, si en la i -ésima unidad de observación, cuyo perfil es $X_i\beta$, se han observado y_i eventos, el aporte que hace esta unidad de observación a la función de verosimilitud es:

$$P(y_i) = \frac{(e^{X_i\beta})^{y_i}}{y_i!} e^{-e^{X_i\beta}}$$

con lo que la función de verosimilitud para la regresión de Poisson es:

$$L = \prod_{i=1}^n \frac{(e^{X_i\beta})^{y_i}}{y_i!} e^{-e^{X_i\beta}}$$

La interpretación de los coeficientes

Al evaluar la expresión $\ln(\lambda) = X\beta$, en los perfiles X y X' , obtenemos las siguientes igualdades:

$$\ln(\lambda) = X\beta$$

$$\ln(\lambda') = X'\beta$$

de donde:

$$\ln(\lambda) - \ln(\lambda') = X\beta - X'\beta = (X - X')\beta \rightarrow$$

$$\ln(\lambda/\lambda') = (X - X')\beta \rightarrow$$

$$\lambda/\lambda' = e^{(X - X')\beta}$$

Esta última expresión se conoce como la "razón de tasas de incidencia" (Incidence Risk Ratio, IRR), y representa el incremento de la tasa de incidencia por unidad de cambio del perfil X .

Ejemplo 1:

Entre los años 1996 y 2006, se recopiló información regional acerca del número de nacidos vivos, número de muertes infantiles, porcentaje de pobreza y porcentaje de analfabetismo, en forma bianual.

a) En la Región Metropolitana, la información disponible se muestra a continuación:

Rincón de la Bioestadística

Año	Menores de 1 año fallecidos	Número de nacidos vivos
1996	1.300	107.586
1998	1.000	105.471
2000	864	102.205
2002	711	94.728
2004	713	93.593

La pregunta evidente es ¿Ha evolucionado el número de fallecimientos de menores de un año?

Para proceder a estudiar esta evolución fijamos como unidad de tiempo el bienio y para codificar la unidad de tiempo, al bienio 1996-1997 lo llamamos 0, 1998-1999 lo llamamos 1 y así sucesivamente, es decir, la tabla anterior la completamos del siguiente modo:

Bienio	Año	Menores de 1 año fallecidos	Número de nacidos vivos
0	1996	1.300	107.586
1	1998	1.000	105.471
2	2000	864	102.205
3	2002	711	94.728
4	2004	713	93.593

Así la modelación propuesta por Poisson es:

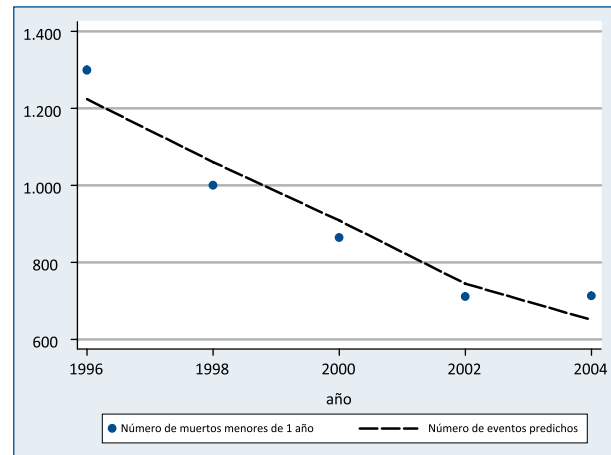
$$\ln(\text{número fallecidos}) = \ln(\text{número de nacidos vivos}) + \beta \cdot \text{bienio}$$

De este modo la IRR nos indicará un aumento en el número de fallecidos si es mayor que 1 o una disminución de

los mismos si es menor a 1. En efecto, al estimar el modelo se obtiene:

n fallecidos	IRR	Valor p	Intervalo de confianza 95%
bienio	0,88	0,0000	0,87 - 0,90

Como el valor de nulidad de la IRR es 1, la interpretación de este resultado es que por cada bienio el número de muertes infantiles disminuye en un 12%; esta disminución es significativa y el intervalo de confianza indica que la disminución estimada para la población fluctúa entre 10 y 13%. Hay que notar que la unidad de muestreo es el bienio, por lo tanto, el concepto de población se refiere a la serie de tiempo completa. El gráfico siguiente muestra el número de fallecimientos observados y la tendencia estimada por el modelo; así, observamos que dicha tendencia es capaz de presentar un quiebre al final de la serie, efecto que no podría detectarse si se hubiera modelado (erróneamente) con un modelo lineal simple:



Educación de Pacientes



THE HORMONE
FOUNDATION

Referencia

"Diabetes monogénica" (Mayo del 2010) de la Hormone Foundation (www.hormone.org), la filial de enseñanza pública de la Endocrine Society de Estados Unidos.

Monogenic diabetes

¿Qué es la diabetes monogénica?

La diabetes monogénica es un trastorno poco común que resulta de mutaciones (cambios) en un solo gen. Por otro lado, los tipos más comunes de diabetes —la de tipo 1 y la tipo 2— las causan varios genes (y en la diabetes de tipo 2 además, factores de estilo de vida, como la obesidad). En la mayoría de los casos, la diabetes monogénica se hereda.

La diabetes monogénica se presenta en varias formas y afecta con mayor frecuencia a los niños y jóvenes. En la mayoría de los casos, el cuerpo tiene menor capacidad de producir insulina, una hormona que lo ayuda a usar la glucosa (azúcar) como fuente de energía. En casos muy poco frecuentes, el problema es una resistencia marcada a la insulina, un trastorno por el cual el organismo no puede usar debidamente la insulina. Muchas personas con diabetes monogénica reciben un diagnóstico equivocado de diabetes de tipo 1 o tipo 2 y posiblemente no tengan el tratamiento más adecuado. Por ejemplo, en algunos niños con diabetes monogénica se hace el diagnóstico de diabetes de tipo 1 y se les receta insulina. Cuando el diagnóstico es acertado, algunos de estos niños pueden ser tratados con pastillas para la diabetes, lo que permite incluso controlar mejor la glucosa. Un diagnóstico correcto también puede beneficiar a familiares, quienes quizá tengan diabetes monogénicas y no lo sepan. Un diagnóstico exacto ayuda a determinar un tratamiento adecuado y una mejor atención de salud a largo plazo.

¿Cuáles son los dos tipos principales de diabetes monogénica?

Diabetes juvenil de comienzo tardío (Maturity-onset Diabetes of the Young o MODY)

La MODY es el tipo más común de diabetes monogénica. Generalmente se presenta en los niños o adolescentes, pero a veces no se detecta hasta que la persona es adulta. La MODY puede ser leve o grave, según el gen involucrado. Los investigadores han descubierto que por lo menos son nueve genes distintos los responsables del MODY, y se siguen descubriendo nuevas causas genéticas.

Diabetes neonatal

Este trastorno poco común se presenta en los primeros 6 meses de vida. Muchos bebés con diabetes neonatal no se desarrollan debidamente antes de nacer y son pequeños para su edad. Los dos tipos son:

- Diabetes neonatal permanente, que constituye un trastorno de toda la vida.
- Diabetes neonatal temporal, que desaparece durante la infancia pero puede reaparecer posteriormente.

¿Cómo se diagnostican la MODY y la diabetes neonatal?

Ya que la diabetes monogénica es poco común, con frecuencia no se contempla la posibilidad de este diagnóstico en personas con diabetes. Sin embargo, ciertos factores pueden hacer que los médicos sospechen que el diagnóstico de diabetes de tipo 1 o tipo 2 no es acertado. Una combinación de pruebas y factores clínicos ayudan a descartar la diabetes de tipo 1 o tipo 2, e identifican la MODY o diabetes neonatal.

Análisis de sangre

Un análisis del nivel de glucosa en la sangre y a veces pruebas que indican la cantidad de insulina que el cuerpo está produciendo pueden contribuir al diagnóstico. Es posible que los médicos también estudien la presencia de ciertos autoanticuerpos (sustancias producidas por el cuerpo que atacan tejidos sanos de la propia persona), lo cual es un indicio de diabetes de tipo 1.

Factores clínicos

Los médicos toman en cuenta los siguientes factores que pueden indicar diabetes monogénica.

- El diagnóstico se hace en los primeros 6 meses de vida.
- La presencia de otros trastornos causados por una mutación genética específica, como un quiste en los riñones

Educación de Pacientes

- La persona no es obesa o tiene familiares diabéticos de peso normal.
- Antecedentes familiares de diabetes, especialmente cuando afecta a uno de los padres.
- Origen étnico (las personas de raza blanca de raíces europeas tienen una prevalencia menor de diabetes de tipo 2).

Ninguno de estos factores por sí solo asegura que alguien tiene diabetes monogénica; más bien hay que considerarlos en conjunto con los resultados de los análisis de sangre.

Pruebas genéticas

Un médico especialista es la mejor persona para determinar si es necesario hacer pruebas genéticas. Las pruebas que generan información genética se hacen con una muestra de sangre y pueden determinar si esa persona tiene un gen que causa la MODY o diabetes neonatal. Los médicos también pueden ordenar pruebas a familiares de personas con MODY o diabetes neonatal para detectar la presencia o el riesgo de diabetes.

¿Cuál es el tratamiento para MODY?

El tratamiento depende del tipo de MODY. Algunas personas no necesitan tratamiento alguno, aparte de dieta y ejercicio. Otras requieren medicamentos para la diabetes, algunos insulina o una sulfonilurea, un tipo de pastilla para la diabetes que ayuda al cuerpo a producir más insulina. En cierto tipo de MODY, los pacientes también pueden necesitar tratamiento para trastornos relacionados como gota o quistes del riñón.

¿Cuál es el tratamiento para la diabetes neonatal?

Los médicos escogen el tratamiento en función de la causa. Algunos tipos de diabetes neonatal se pueden tratar con una sulfonilurea pero otros requieren insulina. Los bebés con diabetes neonatal temporal pueden requerir insulina inicialmente, pero el trastorno puede desaparecer a las 12 semanas de edad, aproximadamente. Si la diabetes reaparece posteriormente en alguna etapa de la vida, es posible que requieran insulina.

¿Qué debe hacer con esta información?

Si usted o un familiar se le ha diagnosticado diabetes de tipo 1 o tipo 2, pero sospecha que sea diabetes monogénica, hable con su médico. Solamente un especialista en diabetes puede diagnosticar la diabetes monogénica.

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. Síndrome que representa una insuficiencia homocigota del gen SHOX corresponde a:

- a) Síndrome de Turner.
- b) Talla baja idiopática.
- c) Discondrostosis de Leri-Weill.
- d) Displasia mesomélica de Langer.
- e) Síndrome de Silver-Russel.

2. Son características de los pacientes con haploinsuficiencia del gen SHOX, todas las siguientes, excepto:

- a) Representan entre un 2 a 5% de la talla baja idiopática.
- b) Pacientes comparten características fenotípicas como paladar arqueado, cúbito valgo o malformación de Madelung.
- c) Entre los cuadros clínicos se encuentren la talla baja idiopática, la discondrostosis de Lery Weill y el síndrome de Turner.
- d) Tienen una relación SS/SI disminuida.
- e) Presentan acortamiento de extremidades de predominio distal.

3. Con respecto a la pubertad precoz familiar limitada al varón, señale la opción verdadera:

- a) Se produce por una mutación inactivante del receptor de LH.
- b) Se transmite en forma autonómica recesiva.
- c) Presenta concentraciones plasmáticas elevadas de testosterona y LH.
- d) Se caracteriza clínicamente por aumento de la velocidad de crecimiento y testículos algo más pequeños que lo esperado en relación al grado de virilización.
- e) Se asocia a mayor riesgo de tumores testiculares.

4. Respecto de los tumores ováricos productores de andrógenos, es cierto que:

- a) Son un porcentaje importante del total de tumores ováricos.
- b) El CA-125 es positivo en un alto porcentaje.
- c) Corresponden a tumores derivados del epitelio ovárico de superficie.
- d) Cerca del 30% de las pacientes tienen, asociado al tumor, hiperplasia endometrial.
- e) La gran mayoría son bilaterales.

Autoevaluación

5. En relación al estudio de los tumores ováricos productores de andrógenos, es cierto que:

- a) La ecotomografía transvaginal para tumores ováricos productores de andrógenos, tiene como diagnóstico diferencial la hipercosis ovárica.
- b) El TAC de abdomen y pelvis es indispensable para estudiar lesiones ováricas.
- c) La cateterización de las venas ováricas es un estudio de rutina para lateralizar estos tumores.
- d) El FDG-PET es el examen de elección para el diagnóstico.
- e) Para localizar es útil la cintigrafía con yodo colesterol marcado.

6. Con respecto al síndrome de Turner es incorrecto que:

- a) Corresponde a la pérdida total o parcial del cromosoma X.
- b) También pueden producir síndrome de Turner anomalías estructurales del cromosoma X, como isocromosomas y cromosomas en anillo.
- c) Un porcentaje variable de las pacientes, según la técnica utilizada, tiene un cromosoma Y, lo que confiere riesgo de hasta 30% de desarrollar gonadoblastoma.
- d) Dentro de las malformaciones urinarias, un 40% de las pacientes son monorrenas.
- e) Las alteraciones cardiovasculares más frecuentes son la aorta bicúspide y la coartación aórtica. Además las pacientes con síndrome de Turner tienen mayor riesgo de disección aórtica en comparación a la población general.

7. Como parte del "screening" y control de las pacientes con síndrome de Turner se recomienda:

- a) Ecocardiograma y/o RM cardíaca al diagnóstico y posteriormente cada 5-10 años para medir diámetro aórtico. Control anual si está alterada.
- b) Ecografía renal al diagnóstico para detección de malformaciones renales y del sistema excretor.
- c) Glicemia anual dado el mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2, el cual puede ser cercano al 50% en pacientes con isocromosoma Xq.
- d) Anticuerpos antitransglutaminasa cada 2-5 años, ya que entre el 4-6% de las pacientes desarrollan enfermedad celíaca.
- e) Todas son correctas.

8. Respecto al hipotiroidismo como causal de enfermedad psiquiátrica. ¿Cual de las siguientes opciones es verdadera?:

- a) La disfunción cognitiva ocurre raramente en los pacientes hipotiroideos.
- b) La psicosis es una manifestación frecuente en los pacientes hipotiroideos.
- c) El hipotiroidismo produce un aumento global de flujo cerebral.
- d) El hipotiroidismo disminuye la serotonina a nivel cerebral.
- e) El hipotiroidismo aumenta la función del receptor β adrenérgico a nivel cerebral.

9. Respecto de la hipofisitis autoinmune (HA) es verdadero que:

- a) La secuencia habitual de compromiso hormonal es GH > FSH/LH > TSH > ACTH.
- b) Cuando existe adenohipofisitis linfocítica, lo primero en afectarse es la secreción de ACTH.
- c) La diabetes insípida es la manifestación dominante en la adenohipofisitis linfocítica.
- d) La hiperprolactinemia es frecuente en los pacientes con HA.
- e) La presencia de anticuerpos antipituitarios es diagnóstica.

Autoevaluación

10. Las sulfonilureas se ubican en la segunda etapa de los algoritmos de tratamiento de la diabetes tipo 2. Además de su conocido riesgo de hipoglicemia y de incremento de peso, ha estado en duda su eventual impacto sobre la mortalidad cardiovascular. Con respecto a la mortalidad intrahospitalaria por infarto agudo del miocardio señale la opción verdadera:

- a) La mortalidad en pacientes diabéticos que recibían previamente sulfonilureas, es significativamente mayor a la de aquellos que recibían otros fármacos orales o insulina.
- b) Los pacientes cuya diabetes no estaba bajo ningún tratamiento, tienen mayor mortalidad.
- c) Aquellos pacientes tratados sólo con medidas no farmacológicas tienen peor pronóstico vital.
- d) La mortalidad es significativamente mayor en los pacientes que recibían glibenclamida, comparada con los que recibían glimepirida o gliclazida.
- e) No se observaron diferencias en mortalidad entre las distintas sulfonilureas.

11. El tratamiento preventivo en diabetes es una aproximación indispensable, considerando el marcado aumento de la obesidad en la población. En relación con las medidas no farmacológicas en la prevención de la diabetes gestacional elija la opción correcta:

- a) El ejercicio físico sistemático no es una medida de utilidad.
- b) La combinación de ejercicio y alimentación saludable ha demostrado ser beneficiosa.
- c) Las mujeres que tienen un alto nivel de actividad física previamente al embarazo tienen 55% menos diabetes gestacional que las mujeres sedentarias.
- d) No se dispone de información suficiente para establecer el papel de las medidas no farmacológicas.
- e) Sólo el ejercicio de resistencia muscular ha mostrado alguna utilidad.

12. La correcta clasificación del tipo de diabetes que presenta un paciente permite un tratamiento orientado a la corrección del factor patogénico fundamental. Una dificultad frecuente es el diagnóstico diferencial entre diabetes tipo 1 y la diabetes Mody, particularmente las derivadas de mutaciones de los factores nucleares del hepatocito 1 alfa (la más común) y 4 alfa, HNF1A y HNF4A, respectivamente. Con respecto a la determinación de péptido C post estímulo en estos casos, elija la opción verdadera:

- a) La determinación de péptido C plasmático es una técnica de buena reproducibilidad en el contexto ambulatorio.
- b) La medición de péptido C urinario tiene mala reproducibilidad.
- c) Cualquiera sea la muestra, necesariamente debe hacerse pre y post estimulación con glucagón iv.
- d) La medición de la relación péptido C/creatinina en orina en una muestra de orina obtenida 120 minutos después de la comida principal tiene utilidad para discriminar DM1 de DM MODY, con alta sensibilidad y especificidad.
- e) La prueba anterior (señalada en opción d) tiene utilidad para diferenciar DM2 de MODY.

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos, año 2011

XVI Curso de Endocrinología y Diabetes 2011

Fecha: 14 al 16 de Abril, 2011

Lugar: Hotel Sonesta, Osorno

Contacto: Srta. Karla Bustos

E-mail: gessur@gmail.com

Fono: (45) 325720

Primer Curso de Imágenes en Endocrinología

Fecha: 6 y 7 de Mayo, 2011

Lugar: Centro de Eventos Club Manquehue. Santiago

Página Web: www.soched.cl

Curso Endocrinopatías: Impacto reproductivo y en la evolución del embarazo

Fecha: 26 y 27 de Agosto, 2011

Lugar: Auditorio Edificio Telefónica. Santiago

Página Web: www.soched.cl

37th Meeting of the International Aldosterone Conference

Fecha: 2 y 3 de Junio, 2011

Lugar: Boston, MA. USA

Página Web: www.aldosterone.org

13th World Congress on Menopause

Fecha: 8 al 11 Junio 2011

Lugar: Marriott International Hotel Roma, Italia

Página Web: www.imsociety.org

93th Annual Meeting, Endocrine Society USA

Fecha: 4 al 7 Julio 2011

Lugar: Boston, Massachusetts

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

XXII Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Fecha: 10 al 12 Noviembre de 2011

Lugar: Hotel Enjoy, Antofagasta

Página Web: soched@soched.cl

Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas

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

Fe de Errata

En el Volumen 4 N° 1 Pág. 65 del artículo “ALAD en el presente, mirada a través del XIV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Santiago, 7 al 11 de Noviembre, 2010” se omitió una línea.

El párrafo en cuestión debe quedar: “Fue así como se desarrolló el XIV Congreso ALAD, que se realizó en forma conjunta con el XXI Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes entre el 7 y el 11 de noviembre de 2010 en el Espacio Riesco, en Santiago de Chile, que contó además con gratos momentos de camaradería que permitieron estrechar lazos de amistad entre los amigos latinoamericanos”.

Obituario



Comunicamos el sensible fallecimiento de la Dra. Vera Wilhelm Perelman acaecido en la ciudad de Concepción el día martes 8 de marzo a la edad de 74 años. La Dra. Wilhelm, fue una reconocida y respetada endocrinóloga pediatra, que invariablemente mostró una activa participación societaria. Fue distinguida como socia honoraria de SOCHED el año 2007. Sus exequias dieron motivo a hondas manifestaciones de pesar en distintos círculos de Concepción.

Concurso cargo editor Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

El Directorio de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes llama a concurso para ocupar el cargo de Editor de la *Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes*.

1. Los interesados deben ser miembros de la SOCHED y poseer un curriculum que demuestre haber publicado como primer autor, en revistas nacionales e idealmente internacionales.
2. Deberá además tener conocimientos computacionales básicos, que permitan estimular y dirigir los necesarios cambios en esta área y estar de acuerdo con el plan de trabajo que proponga el Directorio de la SOCHED.
3. El contrato para el candidato seleccionado será a honorarios, por dos años renovable, con una renta mensual de \$ 800.000 y no está sujeto a horario definido.
4. El fallo del concurso será dirimido por una comisión integrada por el: Presidente de SOCHED, Vicepresidente de SOCHED, Editor actual de la *Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes* y socio de SOCHED, destacado por su trayectoria en publicaciones.
5. El fallo será inapelable.
6. El concurso podrá ser declarado desierto, en caso que la comisión evaluadora de antecedentes así lo resuelva sin necesidad de fundamento.
7. Los antecedentes enviados no serán devueltos.
8. Fecha de inicio de postulaciones: 01/04/2011. Fecha de cierre del concurso: 30/04/2011

Interesados enviar su curriculum vitae y carta de motivación a Dr. Néstor Soto, Presidente de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, Bernarda Morín 488, Providencia, Santiago.

Santiago, marzo de 2011

Respuestas de la autoevaluación

PREGUNTA 1: d)

Referencia: Gene Reviews: SHOX-Related Haploinsufficiency Disordersm <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1215/>.

PREGUNTA 2: d)

Referencia: Rappold G, et al. 2007. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. J Med Genet 44: 306-313.

PREGUNTA 3: d)

Referencia: Reiter E O, Nojavaara E. 2005. Testotoxicosis: current viewpoint. b Pediatr Endocrinol Rev 3 (2): 77-86.

PREGUNTA 4: d)

Referencia: Morovic-Vergles Jadranka, Galesic Kresimir, Ivana Culo Melanie, et al. 2008. Hyperthyroidism and Pyoderma Gangrenosum: A Case Report. The Endocrinologist 18 (3): 109-110.

PREGUNTA 5: a)

Referencia: Pugeat M, Raverot G, Ploton I, et al. 2007. Adrenal and Ovarian Neoplasms. Contemporary Endocrinology 3: 74-84.

PREGUNTA 6: d)

Referencia: Sybert V, McCauley E. 2004. Turner's Syndrome. N Engl Med 351: 1227-1238.

PREGUNTA 7: e)

Referencia: Bondy C, et al. 2007. Care of girls and women with Turner Syndrome: A Guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab 92: 10-25.

PREGUNTA 8: d)

Referencias:

1. Bauer M, Goetz T, Glenn T, Whybrow P. 2008. The thyroid-brain interaction in thyroid disorders and mood disorders. Journal of Neuroendocrinology 20: 1101-1114.

2. Quiroz D, Gloger S, Valdivieso S, Ivelic J, Fardella C. 2004. Trastornos del ánimo, psicofármacos y tiroides. Rev Med Chile 132: 1413-1424.

PREGUNTA 9: b)

Referencia: Howlett TA, Levy MJ, Robertson LJ. 2010. How reliably can autoimmune hypophysitis be diagnosed without pituitary biopsy. Clinical Endocrinology 73: 18-21.

PREGUNTA 10: d)

Referencia: Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, et al. 2010. Impact of type preadmission sulfonylurea on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. J Endocrinol Metab 95: 4993-5005.

PREGUNTA 11: c)

Referencia: Tobias DK, Zhang C, van Dam RM, Bowers K, Hu FB. 2011. Physical activity before and during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 34: 223-229.

PREGUNTA 12: d)

Referencia: Besser REJ, Shepherd MH, McDonald TJ, Shields BM, et al. 2011. Urinary C-peptide creatinine ratio is a practical tool for identifying hepatocyte nuclear factor 1-alfa/hepatocyte nuclear factor 4-alfa Maturity Onset Diabetes in the Young from long-duration Type1 Diabetes. Diabetes Care 34: 286-291.

Abreviaturas

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

Abreviaturas

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

Abreviaturas de Instituciones

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

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

