

# Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

## Sumario

### Editoriales

Desafíos y Oportunidades para SOCHED en el 2013-2104.  
pág. 151

La hora del balance.  
pág. 153

Cuantificación de vitamina D:  
Chile un modelo único para  
investigación e intervención.  
pág. 155

### Artículos Originales

Uso de hormona de crecimiento  
en la transición desde el adolescente  
a adulto.  
pág. 156

Motivos de consulta y cuadros clínicos  
causantes de hipogonadismo masculino.  
Elevada frecuencia del hipogonadismo  
hipogonadotropo funcional del adulto.  
pág. 163

Efecto del estímulo con zinc sobre  
la liberación de insulina en el modelo  
celular min-6.  
pág. 172

## Summary

### Editorials

Challenges and Opportunities for SOCHED  
during 2013-2104.  
pp. 151

The time of balance.  
pp. 153

Quantification of vitamin D:  
Chile a unique model for  
research and intervention.  
pp. 155

### Original Articles

Growth hormone use in the  
transition phase from adolescence  
to adulthood.  
pp. 156

Clinical picture and causes of  
male hypogonadism in a specialized  
andrology clinic.  
pp. 163

Effects of zinc on insulin release  
by pancreatic min-6 cells.  
pp. 172



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

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

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

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

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

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

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

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

### **Valor de las Suscripciones:**

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

*Todos los valores señalados precedentemente incluyen IVA.*

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

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

### **Dirección Postal Revista SOCHED**

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

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

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

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

### **Producción**

Editorial IKU Ltda.

Manquehue Sur 520 Of. 328, Las Condes.  
Santiago de Chile.

Tel/Fax (2) 212 63 84

E-mail: [mcristina@editorialiku.cl](mailto:mcristina@editorialiku.cl)

#### Editor

Dr. Francisco Pérez Bravo

#### Co-Editor Médico

Dra. Gloria López Stewart

#### Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

#### Traducción al inglés

Dr. Daniel Bunout Barnet

#### Secretaria

Srta. Katterine Aravena Hernández

#### Comité Editorial Asesor

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

#### Comité Editorial Asesor Regional

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

#### Comité Editorial Asesor Internacional

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



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

## **Directorio 2013 - 2014**

### **Presidente**

Dr. Gilberto González V.

### **Past Presidente**

Dr. Néstor Soto I.

### **Vicepresidente**

Dr. Jorge Sapunar Z.

### **Secretario General**

Dr. Francisco Cordero A.

### **Tesorera**

Dra. Francisca Ugarte P.

### **Directores**

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

### **Invitado**

Dr. Felipe Valenzuela P. (Representante Becados)

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

**Comité Científico**  
**Comité de Investigación**  
**Comité de Ética**  
**Comité de Socios**  
**Comité de Docencia**  
**Comité Página Web**

### **Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes**

Secretaría: Sra. Ximena Quinteros F.  
Tel. (2) 223 0386 - (2) 753 5555 Fax (2) 753 5556  
Bernarda Morín 488, 3<sup>er</sup> piso, Providencia. Santiago, Chile  
e-mail: soched@soched.cl  
www.soched.cl

# Contenido

## Editoriales

Desafíos y Oportunidades para SOCHED en el 2013-2104  
Gilberto González V. 151

La hora del balance.  
Néstor Soto I. 153

Cuantificación de vitamina D: Chile un modelo único para  
investigación e intervención. 155  
Francisco Pérez B.

## Artículos Originales

Uso de hormona de crecimiento en la transición desde el  
adolescente a adulto. 156  
Alejandro Martínez-Aguayo, Carlos Torres B. y Carmen Carrasco M.

Motivos de consulta y cuadros clínicos causantes de hipogonadismo  
masculino. Elevada frecuencia del hipogonadismo hipogonadotropo  
funcional del adulto. 163  
Enzo Devoto C., Lucía Aravena C. y Marcia Madariaga A.

Efecto del estímulo con zinc sobre la liberación de insulina  
en el modelo celular min-6. 172  
Rodrigo Valenzuela B., Francisco Pérez B. y Manuel Ruz O.

## Ética Humanismo y Sociedad

Duelo y espiritualidad. 175  
José Carlos Bermejo

## Personajes de la Endocrinología

Hans Christian Hagedorn. 177  
Francisco Pérez B.

## Rincón de la Bioestadística

Representación gráfica de datos multivariantes. 178  
Gabriel Cavada Ch.

## Noticias desde la SOCHED

180

## Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

180

# Content

## Editorial

Challenges and Opportunities for SOCHED during 2013-2104  
Gilberto González V. 151

The time of balance.  
Néstor Soto I. 153

Quantification of vitamin D: Chile a unique model for  
research and intervention. 155  
Francisco Pérez B.

## Original Articles

Growth hormone use in the transition phase from adolescence  
to adulthood. 156  
Alejandro Martínez-Aguayo, Carlos Torres B. and Carmen Carrasco M.

Clinical picture and causes of male hypogonadism in a  
specialized andrology clinic. 163  
Enzo Devoto C., Lucía Aravena C. and Marcia Madariaga A.

Effects of zinc on insulin release by pancreatic min-6 cells. 172  
Rodrigo Valenzuela B., Francisco Pérez B. and Manuel Ruz O.

## Ethics, humanism and society

Mourning and spirituality. 175  
José Carlos Bermejo

## Outstanding Endocrinologists

Hans Christian Hagedorn. 177  
Francisco Pérez B.

## Biostatistics Corner

Graphical representation of multivariate data. 178  
Gabriel Cavada Ch.

## News from SOCHED

180

## Calendar of courses, symposia and meetings

180

## Desafíos y Oportunidades para SOCHED en el 2013-2104

### *Challenges and Opportunities for SOCHED during 2013-2104*

**E**stimados socios y socias, amigos y amigas de SOCHED:

Al asumir la Presidencia de nuestra querida Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes en primer lugar deseo agradecerles el gran honor y privilegio que me han conferido al elegirme para conducir SOCHED los próximos dos años. Aspiro dar lo mejor de mi creatividad y esfuerzo en esta responsabilidad, pero también anhelo poder contar con el entusiasmo, colaboración y presencia de todos y cada uno de ustedes en esta tarea.

En mi visión personal, SOCHED, tiene al menos tres activos fundamentales, todos ellos legado de nuestros socios fundadores y muy vigentes aún: rigurosidad científica o académica de nuestras actividades, vocación por el trabajo bien hecho y una cultura de fraternidad que facilita el crecimiento profesional de sus socios. Estos principios son nuestro patrimonio más importante, base del justo orgullo y prestigio que sentimos al pertenecer a SOCHED. Todos somos responsables de cautelar que este patrimonio se mantenga entre nosotros y también que se trasmita hacia las generaciones futuras de socios.

Durante mi periodo espero junto al Directorio que me acompañará, colaborar en el desarrollo de nuestra Sociedad en todos sus objetivos, pero en forma especial dedicaremos nuestro trabajo en algunas áreas que me parecen prioritarias. Ellas son: educación continua y perfeccionamiento profesional de los socios, fomento a la investigación en endocrinología y diabetes, inclusión y participación de socios provenientes desde las ciencias fundamentales e incentivar actividades de extensión que nos acerquen o vinculen institucionalmente con nuestros pacientes. Para el cumplimiento de estos propósitos deberemos innovar, por ejemplo, en los formatos de los cursos y congresos que organicemos, en acuerdo con las exigencias de la recertificación en nuestra especialidad, proceso que es ya una realidad de nuestro quehacer profesional, al cual deseamos adherirnos entusiastamente y colaborar con CONACEM en ello. En paralelo con lo anterior, procurando facilitar la integración de todos los socios y recogiendo las demandas desde nuestros afiliados de regiones, esperamos concretar en el 2013 con iniciativas como la trasmisión a distancia de las reuniones clínicas mensuales en tiempo real, así como la difusión en página web de cursos regulares. Esto último, manteniendo por supuesto la preeminencia de las actividades presenciales, nos permite mantener la debida presencia nacional de nuestra Sociedad. Necesitamos para cumplir estos desafíos potenciar las dos principales herramientas de difusión que tenemos, página web y en especial nuestra revista. La primera es indudablemente una oportunidad siempre creciente de traspasar distintas fronteras geográficas y del público que nos ve y ella está a disposición de todos los socios de SOCHED para difundir sus actividades o compartir los avances en sus áreas de predilección. Respecto de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, estamos muy orgullosos de sus logros a la fecha, de hecho, cumple con este número ya cinco años de continuo aporte a la difusión de la investigación y avances de la Endocrinología y Diabetes en nuestro país. Aspiramos que ella también esté comenzando a traspasar nuestras fronteras. El desarrollo de nuestra revista es fruto del trabajo sostenido de todos en SOCHED, en especial de sus editores y los invito por tanto a continuar perseverando en sus colaboraciones. Desde el Directorio de SOCHED apoyaremos con distintos incentivos la publicación de trabajos nacionales o regionales en nuestra revista. Por ejemplo, cuando reciban este número esperamos haber concretado la difusión de ella con un stand de SOCHED en el XXXI Congreso Mundial de Medicina Interna a realizarse en nuestro país en noviembre de este año. Confiamos además obtener para el 2013 la inclusión de sus artículos en PubMed, lo cual da visibilidad global a éstos y favorece por tanto el envío de más trabajos de investigación. Nos hemos puesto como meta que antes del fin de este Directorio, noviembre del 2014, lograr la indexación de nuestra revista en la base de revistas SciELO, avanzando un escalón más en el proceso de posicionarla como la principal revista regional de la especialidad.

El crecimiento sostenido de SOCHED en los últimos años y que esperamos continúe en el futuro, plantea la necesidad de mejorar nuestra organización y funcionamiento, por ejemplo con la creación de nuevas comisiones, como la de Medios y

## Editorial

Extensión, la cual espero inicie su funcionamiento a comienzos del 2013. Convocaré también para igual periodo y recogiendo una iniciativa del Directorio saliente a una comisión integrada preferentemente por anteriores Presidentes de SOCHED para evaluar la pertinencia de reformar nuestros estatutos, dado la necesidad de formalizar adecuadamente la representatividad de los distintos grupos de trabajos, actualizar los deberes del Directorio y comisiones y regular el uso de nuestro patrimonio financiero.

Nuestro quehacer debe ajustarse a los tiempos, por ello y porque el fin que perseguimos es el bienestar de los pacientes, me parece de suma importancia implementar actividades de extensión de SOCHED en esta área. Ejemplos de ello serán proveer por página web u otros medios de material educativo certificado por SOCHED e idealmente actualizado a la realidad local, orientar en la consulta de sitios web apropiados, facilitando de paso nuestra práctica clínica al tener pacientes mejor informados, celebrar días temáticos conjuntamente con asociaciones de pacientes y también por supuesto aportar en la elaboración y seguimiento de políticas públicas que nos competen. Hay muchas otras iniciativas en esta área que encantados podemos evaluar a proposición de cada uno de ustedes.

El cumplimiento de estas metas y aspiraciones, así como el trabajo regular de SOCHED, necesita no solo de su Directorio comprometido en ello, sino de todos y cada uno de ustedes, involucrándose en el logro de estos objetivos, tanto desde la participación en comisiones, asistencia a nuestros eventos, como procurando ejercer en plenitud todos los derechos y deberes del ser miembro de SOCHED. Deseo que durante mi periodo de Presidente de SOCHED, cada socio o socia, sienta la mayor facilidad para comunicarse con SOCHED y conmigo mismo, independiente de su motivación o necesidad, pero sobre todo para “retroalimentarnos” en la labor que haremos. Ante ustedes, no tengo necesidad de fundamentar lo importante que esto significa para el óptimo funcionamiento de SOCHED y confío que así lo hagan. De este modo, todos ustedes deberán sentirse partícipes y responsables de lo obtenido en este período.

Al finalizar estas palabras, deseo compartir con ustedes una reflexión cuya autoría ignoro, pero que muchas veces me ha inspirado en lo profesional y en la vida en general frente a los desafíos que hay que abordar, como lo son estas metas que les propongo para SOCHED. En nuestro andar, tengan la certeza que muchas veces que aquello que parece imposible de alcanzar, con trabajo y creatividad, se transforma en probable y luego, con perseverancia, Dios mediante o con ayuda del azar, resulta en algo inevitable de conseguir.

Les saluda con afecto,

**Dr. Gilberto González V.**  
**Presidente SOCHED 2013-2014**

## La Hora del Balance

### *The time of balance*

**P**róximos a cumplir con el periodo por el cual fuimos elegidos para dirigir los destinos de nuestra Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, entre noviembre de 2010 y octubre de 2012, es el momento adecuado para mirar hacia atrás y evaluar las actividades realizadas, así como las tareas pendientes.

En el plano académico, destaca la realización de cursos que resultaron muy novedosos y de alto interés: *“Imágenes en Endocrinología”* dirigido por la Dra. Miren Osorio, *“Endocrinopatías: Impacto reproductivo y en la evolución del embarazo”*, dirigido por los Drs. Paulina Villaseca y Sergio Brantes, *“Manejo ambulatorio de Diabetes para equipos de salud”* dirigido por el Dr. Patricio Davidoff, *“Enfermedades endocrinas: modulación ambiental desde la vida intrauterina a la adulta”*, dirigida por los Drs. María Cecilia Johnson y Rafael Ríos y *“Curso de Endocrinología y Diabetes 2012”* realizado en la ciudad de Arica y dirigido por el Dr. Domingo Montalvo. En todos estos cursos se pudo imprimir el sello con contenidos de alta calidad académica como es habitual en nuestra Sociedad y se logró una alta convocatoria. En el caso del curso *“Manejo ambulatorio de Diabetes para equipos de salud”* se realizó una innovación como fue grabar el curso íntegramente y luego ofrecerlo para una versión *On line*, que se realizó en conjunto con la Sociedad Médica de Santiago, lo que nos dio la posibilidad de extender los contenidos a regiones extremas del país y reiniciar actividades conjuntas con nuestra Sociedad madre, lo que se había perdido en los últimos años.

En relación a nuestro Congreso anual, se tomó la decisión de realizarlo el año 2011 en Antofagasta para potenciar un nuevo polo de desarrollo de la especialidad en el extremo norte. El Secretario Ejecutivo fue el Dr. Iván Solís, contó con 419 asistentes y 16 auspiciadores. El curso pre-congreso fue *“Manejo ambulatorio de Diabetes tipo 2”*. Se realizaron dos simposios de la industria y fueron presentados 118 trabajos científicos. Para el 2012 hemos regresado a la bella ciudad de Valdivia, con la Dra. Paula Rojas como Secretaria Ejecutiva. Se realizará el curso pre-congreso *“Endocrinología y Adolescencia. Puesta al día”*, contaremos con 21 auspiciadores y cuatro simposios de la industria y se presentarán 141 trabajos científicos. En ambos Congresos tuvimos la oportunidad de contar con invitados internacionales de primer nivel mundial.

Al asumir nuestro período tuvimos que enfrentar la renuncia del Editor de nuestra Revista, Dr. José Manuel López, quien consideró que ya había cumplido su ciclo a cargo de esta misión después de cuatro años. Fue reemplazado en el cargo por el Dr. Francisco Pérez Bravo quien ha logrado mantener la periodicidad de las ediciones sin interrupciones y dentro de los plazos estipulados. Además, se logró constituir un Comité Científico internacional, requisito indispensable para optar a una futura indización de la Revista. Aprovecho estas líneas para reiterar a los socios la necesidad de realizar aportes de trabajos científicos originales para la Revista con miras a lograr éste último objetivo. También aprovecho de reiterar los agradecimientos de la Sociedad al Dr. José Manuel López por su excelente trabajo y tesón para llevar adelante nuestra Revista.

En el aspecto docente, se ha logrado mantener la beca de pasantía en el extranjero, que en el año 2011 fue asignada a la Dra. Patricia Gómez y en 2012 a la Dra. Francisca Grob. Esta beca es una excelente oportunidad para nuestros socios y será conveniente evaluar un posible incremento de su número en el futuro. También en el plano docente la Dra. Mónica Andrews completó su período de formación de dos años financiado por nuestra Sociedad y el resultado ha sido más que satisfactorio, destacando el alto nivel de sus trabajos presentados tanto en Congresos y reuniones clínicas de la Sociedad, así como en sus publicaciones. El año 2011 fue declarada desierta la beca SOCHED de Endocrinología y el año 2012 la beca SOCHED-Merk fue asignada en forma compartida a las Dras. Carolina Loureiro y Jeanette Linares, ambas de Endocrinología Infantil.

Un problema que constatamos durante el primer año de nuestra gestión fue que teníamos un balance económico negativo, que fue posible absorber por el fondo de reserva e ingresos extraordinarios del Congreso ALAD en 2010. Sin embargo, dado que los gastos fijos se habían incrementado significativamente en los últimos años y los ingresos por cursos, avisos en página web y Revista se redujeron se produjo como resultado un balance que, de mantenerse en esa tendencia, podría resultar preocupante a mediano plazo. Por este motivo se tomaron algunas decisiones que han permitido lograr el equilibrio durante el presente año. Esto significó suspender la beca SOCHED, dado que en los últimos concursos casi la totalidad de los becados de programas oficiales contaban con financiamiento por parte de las Universidades o de los respectivos Servicios de Salud. También se redujo el número de títulos de Revistas a las que estábamos suscritos, dejando solamente las que son consultadas más frecuentemente. También se realizó una activa gestión para facilitar y normalizar el pago de las cuotas societarias. Sin embargo, se decidió mantener sin modificaciones el concurso de proyectos de Investigación, que constituye un alto costo eco-

## Editorial

nómico pero que permite realizar un efectivo incentivo a la Investigación, especialmente en grupos que se inician así como también se mantuvo el apoyo del experto en Bioestadística.

Hemos participado como asesores en el Instituto de Salud Pública y Ministerio de Salud en temas de la especialidad, específicamente en el último caso en la elaboración de las guías de Diabetes del programa de garantías explícitas en salud. También concurrimos un grupo de seis docentes de la Sociedad al Congreso Panamericano de Endocrinología COPAEN realizado en La Habana en mayo de 2012.

Durante los últimos dos años hemos tenido que lamentar la partida de socios muy destacados, que han jugado un rol importantísimo en la Endocrinología y Diabetología nacional y que nos dejaron un recuerdo imborrable. Ellos son los Drs. Vera Wilhelm Perelman, Luis Vargas Fernández, Harold Michelsen Délano, Paula Peláez Gómez y Gilberto Mejía Porras, además de nuestro colega argentino y socio honorario Dr. Hugo Niepomicwze. Por otra parte, hemos celebrado la incorporación de 27 nuevos socios, lo que da cuenta de lo viva que se mantiene nuestra Sociedad.

En resumen, podemos concluir que, dentro de los objetivos logrados se encuentra el ajuste presupuestario y equilibrio financiero, la mantención de los principales beneficios a los socios y becados así como la Revista y financiamiento de proyectos de investigación, inicio de cursos a distancia por *Internet* y fuerte apoyo a actividades en el extremo Norte. Como tareas pendientes en relación a nuestro programa inicial quedan la de efectuar un análisis acucioso y con enfoque despolitizado de lo que está ocurriendo con las patologías endocrino-metabólicas incluidas en el programa de garantías explícitas en salud incluyendo la generación de publicaciones al respecto, así como poder realizar nuestras reuniones clínicas con transmisión a distancia que facilite la participación de los socios de regiones.

Por último, debo agradecer sinceramente la colaboración desinteresada y muy efectiva de todos quienes hicieron posible desarrollar nuestro programa de trabajo, como fueron los directores de los cursos y Secretarios Ejecutivos de los Congresos, los miembros de los distintos Comités de trabajo, nuestras secretarías y muy especialmente a mis colaboradoras más directas en este período que son las Dras. Carmen Carrasco y Carmen Gloria Aylwin, quienes han logrado que esta ardua tarea se haya tornado muy agradable.

**Dr. Néstor Soto I.**  
**Past-president**  
**Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes**

## Cuantificación de vitamina D: Chile un modelo único para investigación e intervención

### *Quantification of vitamin D: Chile a unique model for research and intervention*

La realización del XXIII Congreso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes en la ciudad de Valdivia, reúne a varios expertos nacionales en el ámbito del metabolismo mineral óseo. Junto a ellos estará también un experto internacional como el Prof. Michael Holick en el ámbito de la vitamina D.

La ciudad de Valdivia y en particular nuestra zona austral reúne condiciones especiales desde el punto de vista de su latitud y exposición a la luz solar que nos debiera llevar a pensar en determinados perfiles de riesgo a ciertas enfermedades endocrinológicas generadas por posibles deficiencias en vitamina D. Se conoce desde hace varios años que las deficiencias en los niveles de vitamina D constituyen un evidente problema de salud pública y que este afecta en forma diferencial a determinadas regiones del planeta, donde los niveles de exposición a la luz solar son insuficientes.

Los factores ambientales que influyen directamente en los niveles de vitamina D son la exposición al sol y la dieta. En este sentido, nuestro país en su totalidad puede constituir un excelente modelo de interacción, puesto que en él convergen en forma diferencial estos dos factores, teniendo zonas expuestas a la radiación UVB durante todo el año y otras con una mayor limitación en estos niveles de exposición (zona austral). Además, existen notables diferencias regionales respecto a los patrones de alimentación de la población. Este modelo es único y debiera motivarnos a la realización de intervenciones localizadas, una vez que se haya dimensionado esta deficiencia. Sin embargo, en Chile no existen mediciones de grandes cohortes que permitan conocer en detalle el estado Nutricional de vitamina D debido a que la incidencia que se ha detectado depende del punto de corte en los niveles séricos de 25-OHD para que esta sea considerada como deficiencia.

Este es un aspecto crucial en las investigaciones sobre vitamina D y la visita del Profesor Holick, un experto mundial en la materia, debiera constituir un punto de discusión y análisis importante. La vitamina D se descubrió hace más de 500 años y la caracterización química data desde fines de los años 30 (1938). Su deficiencia se ha asociado históricamente al metabolismo mineral óseo, sin embargo, su rol en distintas patologías autoinmunes y en enfermedades crónicas como la diabetes, la hipertensión y el síndrome metabólico concentra cada vez más investigaciones.

En el último tiempo se han publicado cifras alarmantes de deficiencia de vitamina D en varios países, lo que debiera motivarnos a expandir el espectro de abordaje científico y clínico sobre las consecuencias de estas deficiencias, no sólo aquellas reconocidas como funciones clásicas (óseas), sino también las relacionadas con sus acciones no clásicas. Entre estas últimas destacan nuevos roles de la vitamina D en la respuesta inmune e inmuno-modulación, su relación con el síndrome metabólico, su impacto sobre la secreción normal de insulina y la inflamación sistémica en la Diabetes tipo 2, ciertos tipos de cáncer y en enfermedad cardiovascular.

A pesar de que los estudios sobre vitamina D son muy numerosos, esta variabilidad local y lo difícil que ha sido consensuar puntos de corte para los niveles séricos hacen necesario el desarrollo de investigaciones en cada país, donde la situación regional (clima y dieta) constituyen dos de las principales variables para situar estos puntos de corte. Al respecto, nuestra larga geografía es un modelo único y esta aparente desventaja que nos otorga la geografía, debiera ser un desafío para nuestra sociedad en términos de aportar con una visión integral del estatus de vitamina D en distintas zonas de Chile, tanto en población pediátrica como adulta, centrandó su atención en el establecimiento de medidas preventivas que disminuyan el impacto que tiene la deficiencia de vitamina D en innumerables patologías.

**Dr. Francisco Pérez B.**  
Editor

## Artículo Original

# Uso de hormona de crecimiento en la transición desde el adolescente a adulto

Alejandro Martínez-Aguayo<sup>1</sup>, Carlos Torres B.<sup>2</sup> y Carmen Carrasco M.<sup>3</sup>

## Growth hormone use in the transition phase from adolescence to adulthood

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Unidad de Endocrinología, Servicio de Pediatría, Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción, Chile

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

Correspondencia:

Dr. Alejandro Martínez- Aguayo

División de Pediatría

Escuela de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

Lira 85, piso 5, Santiago, Chile.

Código postal: 8330074

Teléfono: (56-2) 354-3095

Fax: (56-2) 638-5675

E-mail: alemarti@med.puc.cl

Recibido: 14 de Junio de 2012

Aceptado: 19 de Junio de 2012

*The transition phase is defined as the period in which linear growth ends and an optimal muscle and bone mass is achieved. An important proportion of individuals with isolated growth hormone deficiency, do not require growth hormone supplementation during adulthood, differing from subjects with multiple pituitary hormone deficiency. Growth hormone secretion must be reassessed in patients with isolated deficiency, when linear growth ends. The ideal is to perform an insulin tolerance test, which is considered adequate when a growth hormone peak over 6.1 ng/ml is achieved. Subjects with multiple pituitary hormone deficiency do not require this test if their IGF-1 value is below 2 standard deviations of normal. An initial dose of 12.5 ug/kg/day is recommended, that must be titrated to maintain IGF-1 levels in the upper quartile of normal. Patients who require growth hormone, are benefited with a higher bone mineral and muscle mass and a better quality of life.*

**Key words:** Growth hormone, phase transition, deficiency of growth hormone isolated syndrome, growth hormone deficiency in adulthood multiple pituitary hormone deficiency.

### Introducción

El manejo óptimo de los adolescentes con deficiencia de hormona de crecimiento (DHC) continúa siendo un desafío tanto para los endocrinólogos pediátricos como de adultos. El tratamiento con hormona de crecimiento (HC) en pacientes adultos fue aprobado en Agosto 1996 en los Estados Unidos. Uno de los principales objetivos del tratamiento en los pacientes con DHC es lograr una talla final lo más cercana a la talla objetivo genética. Pero existen otros objetivos que están relacionados con lograr un desarrollo óptimo de la masa ósea, composición corporal, fuerza muscular y calidad de vida<sup>1-4</sup>.

Se ha considerado que la talla final de un individuo se logra en los varones cuando alcanzan una edad ósea entre los 16,5 a 17 años y en las mujeres una edad de 14,5 a 15 años. En cambio el peak de masa ósea y de masa muscular se logran un poco más tarde, después de los 20 años en ambos sexos. Aproximadamente un 37% de la masa ósea de logra durante la pubertad hasta los 20 a 35 años de edad<sup>5</sup>.

Se define Fase de Transición, el período de tiempo que transcurre entre el término del crecimiento lineal (menor a 2 cm por año) y el desarrollo óptimo muscular y de densidad mineral ósea. Durante este período de tiempo ocurren importantes cambios físicos y psicológicos, que se extienden usualmente por 6 a 7 años después de logrado la talla final<sup>3</sup>. La HC no sólo actúa estimulando el crecimiento lineal, sino que también posee importantes efectos en promover la lipólisis, masa muscular, densidad mineral ósea, adecuada función cardíaca, tolerancia al ejercicio y calidad de vida<sup>6,7</sup>.

La Fase de Transición es importante porque se debe establecer si los adolescentes que han sido tratados por DHC aislada durante la infancia persisten con deficiencia en la vida adulta, ya que ellos requieren tratamiento prolongado y probablemente de por vida. Los pacientes adultos con DHC tienen un síndrome que se caracteriza por: una composición corporal metabólicamente adversa, menor densidad mineral ósea (con mayor riesgo de fractura que se exacerba cuando esta asociado a hipogonadismo o cuando ha ocurrido un sobre-tratamiento con glucocorticoides), menor capacidad de

ejercicio, alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y lípidos (incremento del colesterol LDL y triglicéridos con bajas concentraciones de colesterol HDL). Esto se traduce en una peor calidad de vida. El uso de HC en pacientes con DHC diagnosticado en la vida adulta es aún motivo de controversia; sin embargo, existe mayor consenso en la conducta a adoptar en los pacientes a los cuales el diagnóstico se hizo durante la niñez<sup>6</sup>.

Los efectos de la DHC severa se muestran en la Tabla 1. Estos síntomas y signos mejoran con el uso de HC en dosis relativamente bajas, comparadas a las necesarias durante la niñez<sup>3</sup>.

### ¿Quién, cuándo y cómo se debe re-evaluar el diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento durante la transición?

#### ¿Qué sujetos requieren re-evaluación del diagnóstico de DHC?

Un número importante de niños que han sido diagnosticados con DHC, al ser re-evaluados durante la adolescencia o adultez no resultan deficientes. Esto ocurre especialmente en los casos de deficiencia aislada o "idiopática". En promedio un 67% (rango; 40 a 75%) de los adolescentes con DHC aislada persisten deficientes en la vida adulta al ser re-evaluados<sup>8-11</sup>. Esto sugiere la necesidad de repetir las pruebas de estímulo en los pacientes con DHC aislada o deficiencia idiopática de HC cuando terminan el crecimiento lineal.

Los pacientes con DHHM, o individuos con mutaciones conocidas en genes que controlan el desarrollo y/o expresión de HC, o sujetos con alteraciones estructurales de la región hipotálamo hipofisaria, tales como agenesia de cuerpo calloso, displasia septo-óptica, etc tienen una alta posibilidad de persistir con deficiencia de HC en la vida adulta (mayor que un 90%)<sup>12</sup> y no requieren necesariamente de re-evaluación<sup>13,14</sup>. En cambio, un 50% de los pacientes que han tenido DHC por radiación durante la infancia, no cumple criterio de DHC en la vida adulta<sup>15</sup>; esto indica que estos sujetos sí deben ser re-evaluados. Sin embargo, las pruebas de estímulo de estos pacientes deben ser interpretados con cautela ya que pueden tener alteración en la neuro-secreción de HC y de esta forma responder a estímulos farmacológicos pero no en condiciones fisiológicas.

Hartman et al<sup>13</sup>, han sugerido que, en aquellos individuos con DHHM u otros con alta probabilidad de tener deficiencia de HC en la vida adulta, se suspenda la HC durante un mes una vez que hayan culminado el crecimiento lineal y se determinen las concentraciones de IGF-1. Si ésta es menor a -2 DE, no sería necesario una re-evaluación con pruebas de estímulo para HC y se podría continuar con HC en bajas dosis<sup>16,17</sup>.

#### ¿Cuándo se debe realizar la re-evaluación?

La guía de la "GH Reseach Society" sugiere que, una vez suspendida la HC, es necesario esperar entre 1 a 3 meses

**Tabla 1. Efectos de la deficiencia severa de hormona de crecimiento en adultos jóvenes\***

Características	Cambio <i>versus</i> controles	Número de sujetos
Grasa sub-cutánea	+75%	46
Grasa intra-abdominal	+85%	46
Masa muscular	-20%	46
Densidad mineral ósea	-10%	100
Colesterol LDL	+20%	64
Función cognitiva	-15%	48
Función miocárdica	Anormal	18

Esta tabla ha sido adaptada desde la referencia (3). \*Nota: más del 90% de los sujetos eran de sexo masculino con un promedio de edad de 28 años y un promedio de talla adulta de 165 cm.

antes de re-evaluar<sup>1,6</sup>. Los sujetos con DHHM deben continuar recibiendo las otras hormonas (cortisol, levotiroxina, esteroides sexuales, etc) en dosis que aseguren un remplazo adecuado.

Recientemente, un grupo italiano<sup>18</sup> sugirió que aquellos pacientes con DHC aislada diagnosticados antes de la pubertad pueden ser re-evaluados en la mitad del desarrollo puberal. Estos autores observaron que un tercio de ellos tenían un peak de HC mayor a 10 ng/mL, en base a lo cual se suspendió el tratamiento de HC logrando una talla final adecuada. Sin embargo, este trabajo debe ser replicado antes que constituya una recomendación.

#### ¿Cómo evaluar?

Aún es materia de controversia el punto de corte para definir deficiencia de HC al utilizar las pruebas de estímulo. Estos valores han sido definidos arbitrariamente para la fase de transición y algunos expertos sugieren un valor intermedio entre niños y adultos (5,0 ng/mL). Sin embargo, este valor no tiene un fundamento fisiológico y depende de la potencia del "secretagogo", del índice de masa corporal y del tipo de ensayo bioquímico para determinar HC.

Se sabe que la producción de HC, más alta en la adolescencia, coincide con el peak de velocidad de crecimiento<sup>19</sup> y persiste hasta la mitad de la década de los 20 años, cuando progresivamente comienza a disminuir con la edad. Se puede observar cierto grado de hiposomatotropismo en la vejez<sup>20</sup>. Considerando las diferencias fisiológicas entre adolescentes y adultos, es lógico que no deba usarse el mismo punto de corte para hacer el diagnóstico, como tampoco la misma dosis de HC.

La prueba de estímulo con insulina para inducir hipoglucemia (ITT, insulin tolerance test) es la mejor prueba para detectar deficiencias de HC en la vida adulta<sup>1,6,21</sup> y debe ser la prueba de elección durante la fase de transición<sup>1,16,17</sup>. En adultos se considera normal un peak de > 3,0 ng/mL<sup>21</sup>, pero este punto de corte es muy restrictivo para los adolescentes en transición. Maghnie et al<sup>14</sup>, estudiaron la respuesta de HC

## Artículo Original

medida por IRMA en ITT en controles sanos entre los 15 a 30 años. Estos investigadores sugieren un punto de corte de 6,1 ng/mL, el cual tiene un 96% de sensibilidad y 100% de especificidad para detectar deficiencia de HC en la fase de transición. Secco et al<sup>22</sup>, realizaron un estudio similar midiendo GH por ECLIA y concluyen que un punto de corte de 5,6 ng/ml tendría una sensibilidad de 77,4% y especificidad de 93,8%. El ITT sólo se puede realizar en un centro terciario con alta experiencia en esta prueba por los eventos adversos que puede ocurrir y está contraindicado en sujetos con antecedentes de convulsiones o con riesgo cardiovascular conocido. La prueba con clonidina no debe ser usada en esta etapa.

La prueba con GHRH-arginina es una alternativa razonable al ITT; sin embargo, los puntos de corte no son uniformes entre diferentes grupos y las concentraciones varían desde 1,5 a 5,0 ng/mL (IRMA). Un valor intermedio de 4 ng/mL permitiría alcanzar un 95% de sensibilidad y 92% de especificidad<sup>3,17</sup>.

En los sujetos con DHC aislada, las concentraciones de IGF-1 no deben ser consideradas como criterio diagnóstico en la re-evaluación. Maghnie et al<sup>14,23</sup>, plantean que una IGF-1 menor a -1,7 DE es sugerente de DHC, pero hay que considerar que la IGF-1 puede no disminuir bajo lo normal hasta 6 meses posterior a haber descontinuado HC<sup>14</sup>. En los pacientes con DHHM, la determinación de IGF-1 es útil, aquellos sujetos con una concentración menor a -2 DE se define como DHC y no requieren prueba de estímulo.

### Beneficio de usar GH en un paciente adulto con deficiencia de hormona de crecimiento

#### Composición corporal

La importancia de utilizar HC en los pacientes adultos con DHC severa es evitar un mayor riesgo cardiovascular. Los beneficios de usar HC en éstos sujetos han sido bien caracterizados<sup>6,7,24-26</sup>. La HC permite disminuir el porcentaje de grasa corporal e incrementar la masa magra; esto se asocia a menor riesgo cardiovascular. Después de pocas semanas de suspendido la HC se observa un menor gasto calórico y mayor incremento en la adiposidad<sup>27,28</sup>. El efecto de HC sobre la masa muscular es más notorio en hombres que en mujeres<sup>29,30</sup>.

#### Densidad mineral ósea

Los niños y adultos con deficiencia de HC tiene menor densidad mineral ósea que los sujetos sanos<sup>31-33</sup>. El tratamiento con HC en la fase de transición de los adolescentes con DHC puede permitir una mejor DMO. La acción anabólica de la HC sobre el hueso ha sido ampliamente estudiada y el impacto de HC en la masa ósea puede continuar incluso 1,5 años después de discontinuar la HC<sup>34</sup>.

#### Metabolismo de lípidos y carbohidratos

El impacto de HC en el perfil lipídico de niños y adolescentes es controvertido<sup>6,7</sup>. Algunos estudios no han mostrado

beneficio en los parámetros lipídicos<sup>27,29,35</sup>. Si bien la mayoría de los reportes no muestran cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono o en la sensibilidad insulínica, el tratamiento con HC puede, en algunos sujetos, producir insulino resistencia leve y transitoria<sup>13,26,27,30,35</sup>.

#### Fuerza muscular

En la mayoría de los estudios evaluados, la HC no ha mostrado aumentar la fuerza muscular<sup>1,36-38</sup>. La administración o la suspensión de HC en una cohorte de adolescentes con DHC en fase de transición no demostraron cambios significativos en la fuerza muscular<sup>11</sup>. Estos resultados son similares a los publicados en población adulta<sup>26,30</sup> y adolescente<sup>27</sup>. La evidencia actual no apoyaría el uso de HC sólo con el objetivo de aumentar la fuerza muscular en este grupo etario.

#### Riesgo cardiovascular

Reportes de ensayos donde se utilizó HC en la fase de transición no mostraron un efecto sustancial en la función cardíaca<sup>30</sup>, pero la función endotelial y el grosor de la íntima mejoran en los adolescentes con DHC tratados *versus* los no tratados<sup>39</sup>. Los datos disponibles de población adulta, no han evidenciado un beneficio significativo en mejorar la función cardíaca o el rendimiento en ejercicio. Sin embargo, estudios recientes multicéntricos sugieren que la administración de HC durante 32 semanas a adultos deficitarios de esta hormona, no mejoró el rendimiento sub-máximo frente al ejercicio y no tuvo ningún impacto en la actividad física<sup>37</sup>.

#### Calidad de vida

Los resultados de los estudios de calidad de vida en personas con DHC han sido contradictorios, algunos han mostrado una mejoría en algunos parámetros de la calidad de vida, mientras que otros no<sup>27,40-44</sup>. Cuando se han utilizado cuestionarios específicamente diseñados para determinar calidad de vida en pacientes con DHC, el tratamiento con HC sí parece tener un impacto<sup>40</sup>; sin embargo, estos hallazgos parecen ser más importantes cuando la DHC se inicia en la vida adulta. Por otro lado, si consideramos que después de varios años de tratamiento con HC no hay diferencia de calidad de vida entre los sujetos sanos y con DHC, no se puede descartar que la HC haya tenido un rol en haber mantenido una calidad de vida normal.

### Dosis de hormona de crecimiento

Frecuentemente es necesario utilizar dosis más altas durante la pubertad<sup>45</sup>, la dosis debe ser intermedia entre la dosis utilizada en la infancia y vida adulta. Este concepto se basa en el hecho que la producción de HC es alta en los adolescentes y va disminuyendo progresivamente en el adulto<sup>20</sup>.

Adolescentes y adultos jóvenes con DHC reciben un rango amplio de dosis durante la fase de transición, éstas fluctúan entre 12,5-20 ó incluso 25 ug/kg/día. La sugerencia de expertos es comenzar con una dosis de 12,5 ug/kg/día y

luego continuar titulando con las concentraciones de IGF-1, manteniéndolas en el cuartil superior de lo normal para la edad<sup>17</sup>.

## Seguimiento

Estos pacientes no sólo están en una transición hormonal-metabólica, también lo están desde el punto de vista emocional e intelectual. Es obligación del endocrinólogo pediátrico re-evaluar la función hipofisaria una vez alcanzada la talla final. Deben ser controlados periódicamente la antropometría (Peso, talla, perímetro de cintura), calidad de vida (encuesta de calidad de vida), IGF-1 y densitometría ósea (volumétrica de columna y cadera, especialmente en pacientes que tengan asociado hipogonadismo y usen glucocorticoides). Los intervalos entre controles quedan a discreción del médico tratante.

## Potenciales efectos adversos

Durante los últimos 20 años han sido registrados más de 55.000 niños en el National Cooperative Growth Study (NCGS) en los cuales se han observado una incidencia de

algún evento adverso tal como escoliosis, epifisiolisis de las caderas, hipertensión endocraneana, diabetes mellitus e insuficiencia suprarrenal en menos del 1%. En sujetos sin factores de riesgo no se ha observado un incremento de leucemias o de una nueva neoplasia o recurrencia de un tumor del sistema nervioso central<sup>46</sup>.

Se ha observado un aumento transitorio de la glicemia de ayuno, en adultos. Sin embargo, no existen evidencias que apoyen un aumento de riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en sujetos sin predisposición<sup>47-49</sup>.

Dado que el tratamiento con HC se ha asociado a una disminución de la T4-L, se sugiere monitorizar frecuentemente las hormonas tiroideas<sup>50</sup>.

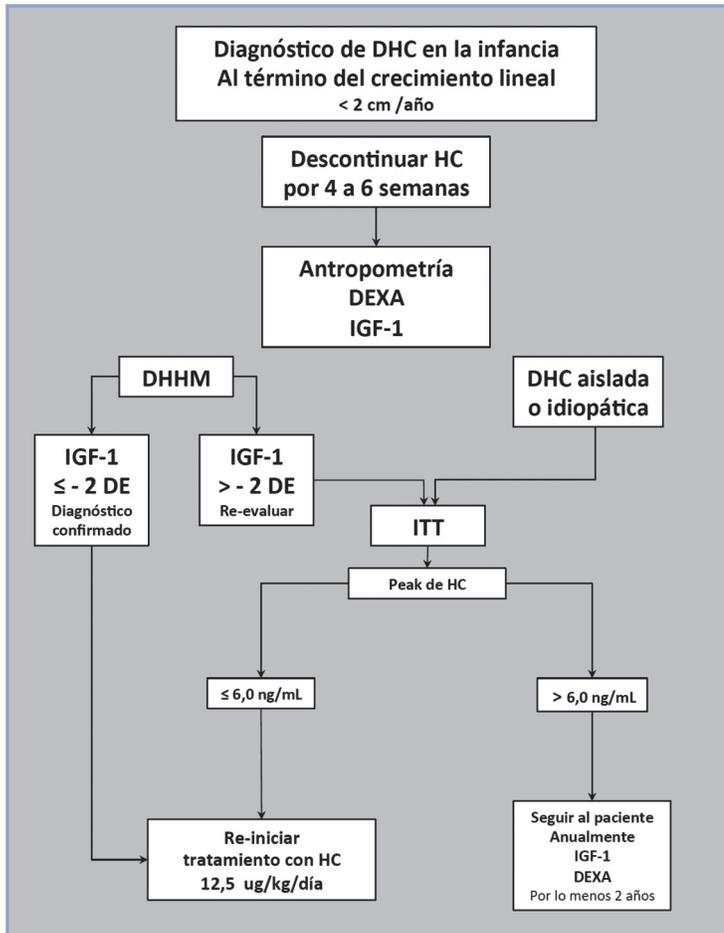
La HC juega un rol importante en la modulación de los glucocorticoides a nivel periférico, principalmente inhibiendo la expresión de la enzima 11 beta-hidroxiesteroide dehidrogenasa 1 (11beta-HSD1) la cual actúa convirtiendo la cortisona en cortisol a nivel de los adipocitos e hígado, resultando en una menor generación local de cortisol. Por este motivo se sugiere tener un alto índice de sospecha de insuficiencia suprarrenal, ya que el tratamiento con HC puede desenmascarar una deficiencia compensada de glucocorticoides o hacer necesario aumentar la dosis de glucocorticoides en un individuo en tratamiento<sup>46</sup>. En la Tabla 2 se muestran otros eventos adversos relacionados con el uso de hormona de crecimiento.

**Tabla 2. Monitorización de potenciales efectos adversos durante el tratamiento con hormona de crecimiento**

Potencial efecto adverso		
Adolescentes	Neoplasia	Monitorizar en base a los antecedentes personales, familiares o síndrome que presente el paciente. El uso de hormona de crecimiento esta contraindicado en pacientes con tumores activos
	Hipertensión intracraneana	Cefalea progresiva, que aumente con maniobra de Valsalva, de predominio nocturno-matinal, vómitos
	Desordenes del esqueleto	Monitorizar escoliosis, epifisiolisis de las caderas, necrosis avascular de la cabeza del fémur
Adultos	Neoplasia	Monitorizar en sujetos con antecedentes de tumor del SNC. El uso de hormona de crecimiento esta contraindicado en pacientes con tumores activos
	Edema periférico y artralgias	Monitorizar edema, especialmente en individuos con antecedente de enfermedad renal o cardíaca. Puede resolverse al disminuir la dosis
	Retinopatía	Esta contra-indicado el uso de HC en sujetos con retinopatía progresiva
Adolescentes y adultos	Alteración en el metabolismo de hidrato de carbono y/o insulino-resistencia	Precaución en sujetos con historia familiar de diabetes tipo 2, obesidad, Síndrome de Prader-Willi. Comenzar con menos dosis en sujetos con alteración conocida del metabolismo de hidratos de carbono. Controlar HbA1c, glicemia de ayuno. En casos específicos TTGO, insulina de ayuno
	Alteración en el metabolismo de las hormonas tiroideas	Monitorizar la función tiroidea y posible hipotiroidismo sub-clínico. Si el paciente es hipotiroideo conocido, puede ser necesario optimizar dosis de levotiroxina
	Alteración en el metabolismo del cortisol	Monitorizar eje ACTH-Cortisol, clínica y bioquímicamente. Si hay sospecha de insuficiencia suprarrenal, realizar Test ACTH o si se realiza ITT determinar cortisol en hipoglicemia Si el paciente usaba cortisol, vigilar ajuste de dosis

ACTH, Adrenocorticotropina; HbA1c, hemoglobina glicosilada A1c; ITT, Test de tolerancia a la insulina.

## Artículo Original



**Figura 1.** Flujograma para el diagnóstico y tratamiento de hormona de crecimiento en fase de transición. DHC, deficiencia de hormona de crecimiento; HC, hormona de crecimiento; DEXA, densitometría ósea; IGF-1, Factor de crecimiento insulino similar 1; DHHM, deficiencia de hormonas hipofisarias múltiples; DE, desviaciones estándar; IIT, Test de tolerancia a la insulina. Para una adecuada interpretación del valor de HC el laboratorio debe informar el tipo de ensayo bioquímico utilizado.

### Conclusiones

- La mayoría de los sujetos con DHC tratados adecuadamente durante la niñez, tienen una adecuada composición corporal, densidad mineral ósea, función cardíaca, fuerza muscular, metabolismo de carbohidratos y lípidos y de calidad de vida.
- Los adolescentes con deficiencia aislada o idiopática de HC requieren de re-evaluación cuidadosa de la secreción de HC una vez completado el crecimiento lineal.
  - Suspender tratamiento con HC durante 4 a 6 semanas
  - Evaluar que estén con adecuada función tiroidea; y si corresponde, de glucocorticoides y esteroides sexuales, antropometría y edad ósea.

- Test de hipoglicemia (ITT) inducido con insulina, peak de GH menor a 6,0 ug/mL.
  - Nivel basal de IGF-1 (no constituye criterio de diagnóstico, es importante para titular la dosis de HC).
  - Densitometría ósea volumétrica.
- Los adolescentes con deficiencia de hormonas hipofisarias múltiples o asociadas a alteraciones anatómicas de la región hipotálamo hipofisaria no necesariamente requieren re-evaluación de la secreción de HC.
    - Suspender tratamiento con HC durante 4 a 6 semanas.
    - Evaluar que estén con un adecuado remplazo hormonal en base a las deficiencias que existan, antropometría y edad ósea.
    - Determinar concentración de IGF-1:
      - Si es menor o igual a -2 DE para la edad y sexo, se confirma diagnóstico de deficiencia de hormona de crecimiento.
      - Si es mayor a -2 DE para la edad y sexo, solicitar (ITT)
    - Test de hipoglicemia inducido con insulina, peak de GH menor o igual a 6 ng/mL
    - Densitometría ósea volumétrica de columna y caderas basal y a los 18 meses del re-inicio del tratamiento.
  - Dosis de hormona de crecimiento en fase de transición
    - Re-iniciar HC a 12,5 ug/kg/día
    - Ajustar dosis de HC en base a concentraciones de IGF-1, mantener IGF-1 en cuartil superior de lo normal. La primera determinación de IGF-1 debe ser realizada a las 4 a 6 semanas hasta lograr la concentración objetivo, modificando la dosis de HC según respuesta. Luego de logrado la concentración de IGF-1 objetivo, continuar con determinaciones cada 6 meses.
  - Controlar TSH, T4-L, perfil lipídico, HbA1c, glicemia cada 6 meses.
  - Mantener dosis de transición hasta mediado de la segunda década de vida.

### Referencias

- Ho KK. 2007. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 157 (6): 695-700.
- Shea HC, Levy RA. 2011. Transition Care of Growth Hormone Deficient Patients from Pediatric Endocrinologists to Adult Endocrinologists. *Endocr Pract* 8: 1-34.
- Geffner ME. 2009. Growth hormone replacement therapy: transition from adolescence to adulthood. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 1 (5): 205-208.
- Savage MO, Drake WM, Carroll PV, Monson JP. 2004. Transitional care of GH deficiency: when to stop GH therapy. *Eur J Endocrinol* 151 Suppl 1: S61-65.
- Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK,

- et al. 1994. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest* 93 (2): 799-808.
6. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Shalet SM, Vance ML, et al. 2006. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91 (5): 1621-1634.
  7. Vance ML, Mauras N. 1999. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med* 341 (16): 1206-1216.
  8. Norrelund H, Vahl N, Juul A, Moller N, Alberti KG, Skakkebaek NE, et al. 2000. Continuation of growth hormone (GH) therapy in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: impact on insulin sensitivity and substrate metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (5): 1912-1917.
  9. Drake WM, Carroll PV, Maher KT, Metcalfe KA, Camacho-Hubner C, Shaw NJ, et al. 2003. The effect of cessation of growth hormone (GH) therapy on bone mineral accretion in GH-deficient adolescents at the completion of linear growth. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (4): 1658-1663.
  10. Shalet SM, Shavrikova E, Cromer M, Child CJ, Keller E, Zapletalova J, et al. 2003. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: a 2-year randomized, controlled, dose-ranging study. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (9): 4124-4129.
  11. Mauras N, Pescovitz OH, Allada V, Messig M, Wajnrajch MP, Lippe B. 2005. Limited efficacy of growth hormone (GH) during transition of GH-deficient patients from adolescence to adulthood: a phase III multicenter, double-blind, randomized two-year trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (7): 3946-3955.
  12. Tauber M, Moulin P, Pienkowski C, Jouret B, Rochiccioli P. 1997. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (2): 352-356.
  13. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BM, Ho KK, Clemmons DR, Chipman JJ. 2002. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency? *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2): 477-485.
  14. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, et al. 1999. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (4): 1324-1328.
  15. Gleeson HK, Gattamaneni HR, Smethurst L, Brennan BM, Shalet SM. 2004. Reassessment of growth hormone status is required at final height in children treated with growth hormone replacement after radiation therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (2): 662-666.
  16. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. 2005. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 152 (2): 165-170.
  17. Radovick S, DiVall S. 2007. Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 92 (4): 1195-1200.
  18. Zucchini S, Pirazzoli P, Baronio F, Gennari M, Bal MO, Balsamo A, et al. 2006. Effect on adult height of pubertal growth hormone retesting and withdrawal of therapy in patients with previously diagnosed growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 91 (11): 4271-4276.
  19. Martha PM Jr, Rogol AD, Veldhuis JD, Kerrigan JR, Goodman DW, Blizzard RM. 1989. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 69 (3): 563-570.
  20. Veldhuis JD, Roemmich JN, Richmond EJ, Rogol AD, Lovejoy JC, Sheffield-Moore M, et al. 2005. Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty. *Endocr Rev* 26 (1): 114-146.
  21. Ho KK, Hoffman DM. 1995. Defining growth hormone deficiency in adults. *Metabolism* 44 (10 Suppl 4): 91-96.
  22. Secco A, di Iorgi N, Napoli F, Calandra E, Calcagno A, Ghezzi M, et al. 2009. Reassessment of the growth hormone status in young adults with childhood-onset growth hormone deficiency: reappraisal of insulin tolerance testing. *J Clin Endocrinol Metab* 94 (11): 4195-4204.
  23. Maghnie M, Aimaretti G, Bellone S, Bona G, Bellone J, Baldelli R, et al. 2005. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement. *Eur J Endocrinol* 152 (4): 589-596.
  24. Bengtsson BA, Abs R, Benmarker H, Monson JP, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Stahl E, et al. 1999. The effects of treatment and the individual responsiveness to growth hormone (GH) replacement therapy in 665 GH-deficient adults. KIMS Study Group and the KIMS International Board. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (11): 3929-3935.
  25. Christiansen JS, Jorgensen JO. 1991. Beneficial effects of GH replacement therapy in adults. *Acta Endocrinol (Copenh)* 125 (1): 7-13.
  26. Mauras N, O'Brien KO, Welch S, Rini A, Helgeson K, Vieira NE, et al. 2000. Insulin-like growth factor I and growth hormone (GH) treatment in GH-deficient humans: differential effects on protein, glucose, lipid, and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (4): 1686-1694.
  27. Vahl N, Juul A, Jorgensen JO, Orskov H, Skakkebaek NE, Christiansen JS. 2000. Continuation of growth hormone (GH) replacement in GH-deficient patients during transition from childhood to adulthood: a two-year placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (5): 1874-1881.
  28. Cowan FJ, Evans WD, Gregory JW. 1999. Metabolic effects of discontinuing growth hormone treatment. *Arch Dis Child* 80 (6): 517-523.
  29. Attanasio AF, Howell S, Bates PC, Frewer P, Chipman J, Blum WF, et al. 2002. Body composition, IGF-I and IGFBP-3 concentrations as outcome measures in severely GH-deficient (GHD) patients after childhood GH treatment: a comparison with adult onset GHD patients. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (7): 3368-3372.
  30. Underwood LE, Attie KM, Baptista J. 2003. Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency: a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (11): 5273-5280.
  31. Kaufman JM, Taelman P, Vermeulen A, Vandeweghe M. 1992.

## Artículo Original

- Bone mineral status in growth hormone-deficient males with isolated and multiple pituitary deficiencies of childhood onset. *J Clin Endocrinol Metab* 74 (1): 118-123.
32. Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, Adams JE, Shalet SM. 1994. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 78 (3): 669-674.
33. Degerblad M, Bengtsson BA, Brammert M, Johnell O, Manhem P, Rosen T, et al. 1995. Reduced bone mineral density in adults with growth hormone (GH) deficiency: increased bone turnover during 12 months of GH substitution therapy. *Eur J Endocrinol* 133 (2): 180-188.
34. Biller BM, Sesmilo G, Baum HB, Hayden D, Schoenfeld D, Klibanski A. 2000. Withdrawal of long-term physiological growth hormone (GH) administration: differential effects on bone density and body composition in men with adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (3): 970-976.
35. Johannsson G, Albertsson-Wikland K, Bengtsson BA. 1999. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. Swedish Study Group for Growth Hormone Treatment in Children. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (12): 4516-4524.
36. Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Campbell JA, Bier DM. 1995. Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men. *Am J Physiol* 268 (2 Pt 1): E268-276.
37. Hartman ML, Weltman A, Zagar A, Qaly RL, Hoffman AR, Merriam GR. 2008. Growth hormone replacement therapy in adults with growth hormone deficiency improves maximal oxygen consumption independently of dosing regimen or physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 93 (1): 125-130.
38. Gotherstrom G, Bengtsson BA, Sunnerhagen KS, Johannsson G, Svensson J. 2005. The effects of five-year growth hormone replacement therapy on muscle strength in elderly hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62 (1): 105-113.
39. Szczepaniska Kostro J, Tolwinska J, Urban M, Gardziejczyk M, Glowinska B. 2004. Cardiac mass and function, carotid artery intima media thickness, homocysteine and lipoprotein levels in children and adolescents with growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17 (10): 1405-1413.
40. Hull KL, Harvey S. 2003. Growth hormone therapy and Quality of Life: possibilities, pitfalls and mechanisms. *J Endocrinol* 179 (3): 311-333.
41. Wires L, Johannsson G, Bengtsson BA. 2001. A prospective investigation of quality of life and psychological well-being after the discontinuation of GH treatment in adolescent patients who had GH deficiency during childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (8): 3494-3498.
42. Bjork S, Jonsson B, Westphal O, Levin JE. 1989. Quality of life of adults with growth hormone deficiency: a controlled study. *Acta Paediatr Scand Suppl*; 356: 55-59; discussion 60, 73-74.
43. Rosen T, Wires L, Wilhelmson L, Wiklund I, Bengtsson BA. 1994. Decreased psychological well-being in adult patients with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 40 (1): 111-116.
44. Abs R, Bengtsson BA, Hernberg-Stahl E, Monson JP, Tauber JP, Wilton P, et al. 1999. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50 (6): 703-713.
45. Mauras N, Attie KM, Reiter EO, Saenger P, Baptista J. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., Cooperative Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85 (10): 3653-3660.
46. Bell J, Parker KL, Swinford RD, Hoffman AR, Maneatis T, Lippe B. 2010. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (1): 167-177.
47. Woodmansee WW, Hartman ML, Lamberts SW, Zagar AJ, Clemmons DR. 2010. Occurrence of impaired fasting glucose in GH-deficient adults receiving GH replacement compared with untreated subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72 (1): 59-69.
48. Svensson J, Bengtsson BA. 2009. Safety aspects of GH replacement. *Eur J Endocrinol* 161 Suppl 1: S65-74.
49. Attanasio AF, Jung H, Mo D, Chanson P, Bouillon R, Ho KK, et al. 2011. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in adult patients on growth hormone replacement for growth hormone deficiency: a surveillance database analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 96 (7): 2255-6122.
50. Losa M, Scavini M, Gatti E, Rossini A, Madaschi S, Formenti I, et al. 2008. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on thyroid function in adults with growth hormone deficiency. *Thyroid* 18 (12): 1249-1254.

# Motivos de consulta y cuadros clínicos causantes de hipogonadismo masculino. Elevada frecuencia del hipogonadismo hipogonadotropo funcional del adulto

Enzo Devoto C.<sup>1</sup>, Lucía Aravena C.<sup>1</sup> y Marcia Madariaga A.<sup>2</sup>

## Clinical picture and causes of male hypogonadism in a specialized andrology clinic

**Background:** Congenital hypogonadotropic hypogonadism (HH), Klinefelter syndrome and pituitary tumors are the causes of male hypogonadism or testosterone deficiency most commonly referred to endocrinologists. Functional HH, hyperprolactinemia caused by pituitary micro adenomas and aging associated hypogonadism are seldom referred to the specialist. **Aim:** To report the causes and clinical picture of male hypogonadism cases attended in a special clinic devoted to andrology. **Material and Methods:** Review of medical records of patients consulting for male hypogonadism in an andrology clinic between 1990 and 2010. We reviewed 237 patients aged 16 to 84 years, referred for sexual dysfunction, male infertility, gynecomastia or suspicion of male hypogonadism. Hypogonadism was confirmed with two serum testosterone values below normal. The cause of consultation was registered and the causing condition was classified according to Swerdloff algorithm. **Results:** Fifty five percent of the 208 patients aged 20 years or more consulted for sexual dysfunction, whereas 76% of the 29 patients aged less than 20 years consulted for a delayed puberal development. On physical examination, 40% of patients had cryptorchism and 14% had micro orchidism. The causes of hypogonadism were HH in 71.8% of patients (functional HH in 61%, congenital HH in 20%, hyperprolactinemia in 6.5%, non prolactinoma pituitary tumors in 6.5% and aging associated hypogonadism in 5.9%). Twenty eight percent of patients had a hyper gonadotropic hypogonadism (Klinefelter syndrome in 50.7%, oncologic therapy in 16.4%, idiopathic post pubertal hypogonadism in 13% and others in 19.5%). Congenital HH predominated in patients aged less than 20 years (48.3%) and functional HH predominated in patients aged 20 years or more. **Conclusions:** There are a high percentage of patients with functional HH in this series of patients consulting a specialized andrology clinic.

**Key words:** Male hypogonadism, male functional hypogonadotropic hypogonadism, male sexual dysfunction.

<sup>1</sup>Sección Endocrinología, Servicio de Medicina, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

<sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina Campus Centro, Universidad de Chile.

Correspondencia:  
Dr. Enzo Devoto C.  
Hernando de Aguirre 194, Of 62.  
Fax: 2314407  
E-mail: edevoto@vtr.net

Recibido: 09 de Julio de 2012  
Aceptado: 31 de Agosto de 2012

## Introducción

**H**ipogonadismo (H) masculino es la insuficiencia de testosterona (T) y/o de espermatogénesis, su clínica varía según la etapa de la vida del varón.

El eugonadismo depende del funcionamiento integrado de los niveles del eje hipotálamo hipófisis testicular (HHT).

1. Nivel hipotalámico: una red neuronal produce hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), liberada en cantidad y frecuencia horaria (pulsatilidad); modulada por neurotransmisores, neuropéptidos, esteroides, leptina, ghrelina, kisspeptina (Tabla 1).

2. Nivel hipofisiario: los gonadotropos estimulados por GnRH sintetizan y liberan en forma pulsátil FSH y LH.

3. Nivel testicular: I) intersticial (célula de Leydig) : secreción de T estimulada por LH y modulada por insulina, leptina, interleukinas, etc. y II) tubular: espermatogénesis estimulada por FSH y altas concentraciones de T intratesticular; célula de Sertoli: secretora de inhibina y hormona inhibidora mülleriana<sup>1</sup>.

El daño testicular determina H primario (hipergonadotropo) y en hipotálamo y/o hipófisis, H secundario (hipogonadotropo).

## Artículo Original

**Tabla 1. Modulación del GnRH hipotalámico**

Factores estimulantes	Factores inhibitorios
Aminoácidos excitatorios:	Grhelina
Glutámico, aspártico	CRF
Kisspeptina	GABA
Insulina	Serotonina
Leptina	Opioides
Acetilcolina	Dopamina
Adrenalina	Citoquinas inflamatorias :
Nordrenalina	IL1 , IL6, TNF alfa
	Endocannabinoides

Existen tipos de H fácilmente reconocibles y habitualmente referidos al endocrinólogo: H congénito con alteración fenotípica genital y ausencia o desarrollo puberal incompleto, o de causa tumoral hipotalámica hipofisiaria que produce notoria sintomatología,

Hay otros tipos de H como el H hipogonadotropo funcional (HHF), algún tipo de hiperprolactinemia y el H asociado al envejecimiento, con menor expresión fenotípica, determinando subdiagnóstico y postergando referencia al especialista.

Para aumentar el diagnóstico de H a nivel hospitalario implementamos un policlínico de andrología (1990-2002), donde además de pacientes con evidente clínica de H, fueran referidos consultantes por espermograma alterado, disfunción sexual o ginecomastia. Complementamos este universo con pacientes atendidos por los mismos motivos en la consulta privada de los autores (1990-2010).

### Objetivos

En una cohorte de H reclutado por un sistema que amplió su detección y estudiados con similar metodología, investigamos en forma retrospectiva el motivo de consulta y el cuadro clínico causante de H.

### Pacientes y Método

Durante el período 1990-2010 cumplieron con los criterios exigidos para este estudio 237 pacientes (rango de edad: 16-84 años) 29 menores de 20 años y 208 de 20 años y más. Cien pacientes (42%) fueron referidos desde atención primaria por sospecha de H, y del Instituto de Desarrollo Materno Infantil de la Universidad de Chile (IDIMI) por espermograma alterado. En la consulta privada atendimos a 137 pacientes (58%) por los mismos motivos que el grupo hospitalario.

Criterio de inclusión: clínica de H con 2 mediciones de T plasmática matutina bajo el límite inferior normal<sup>2</sup>. Solicitamos LH y FSH conjuntamente con la primera determinación de T ante déficit de virilización, microrquia o si el paciente ya disponía de una T previa disminuida.

### Criterio de exclusión

1. H normotestosteronémico con alteración exclusiva de la espermatogénesis.
2. Diagnóstico de otra endocrinopatía o enfermedad sistémica en cuyo estudio se encontró hipotestosteronemia.
3. Resistencia periférica a andrógenos.

Realizamos anamnesis enfocada en desarrollo puberal, genital, vida sexual, fertilidad y síntomas generales de hipandrogenismo (fatigabilidad, menor energía, somnolencia, etc); examen físico general y genital: desarrollo de vello pubiano y pene (micropene: < de 2,5 cm de longitud), palpación y medición de volumen testicular con orquidómetro de Prader (volumen normal 15-30 ml)<sup>3</sup>.

En menores de 20 años consideramos ausencia de desarrollo puberal la no aparición de caracteres sexuales secundarios después de los 18 años, y detención puberal a la aparición de algún carácter sexual secundario sin progresión posterior. En 20 años o más llamamos déficit de virilización total a aquellos sin desarrollo puberal y, déficit parcial a aquellos con algún desarrollo sin evolución posterior.

La consulta por disfunción sexual (DS) incluyó deseo sexual hipoactivo (DSH): ausencia persistente de fantasía y deseo de actividad sexual; disfunción eréctil (DE): incapacidad persistente de lograr y mantener una erección suficiente para una actividad sexual satisfactoria (DSM IV)<sup>3</sup>.

### Laboratorio

RIA de T, LH y FSH realizado en IDIMI y en laboratorio privado que utilizaba las mismas técnicas según programa OMS. Excepcionalmente solicitamos SHBG (globulina transportadora de andrógenos).

Diagnosticamos los cuadros causantes de H aplicando el algoritmo de Swerdloff<sup>4</sup> modificado por nosotros (Figura 1).

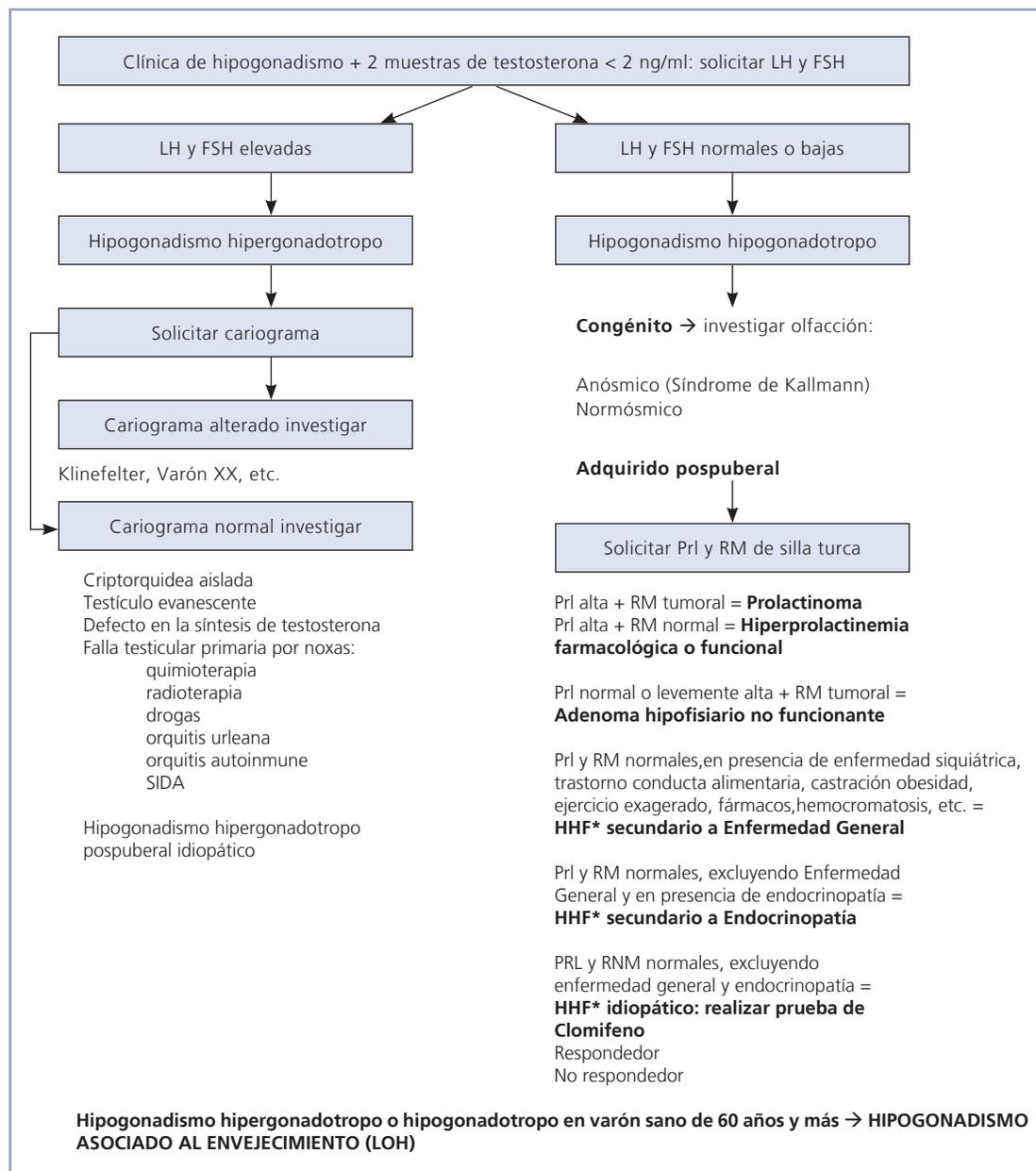
Consideramos HHF al H sin causa orgánica hipotálamo hipofisiaria, normoprolactinémico, debido a: 1) enfermedad general y fármacos; 2) a endocrinopatía diagnosticada en el curso del estudio del H y 3) idiopático: H sin causa demostrable hasta los 59 años y de duración mayor de 6 meses.

Diagnosticamos H asociado al envejecimiento o “late onset hypogonadism” (LOH), al H hipo o hipergonadotropo en varones sanos de 60 años y más<sup>5,6</sup>.

### Pruebas funcionales

a) prueba de gonadotropina coriónica (HCG): T basal y a las 72 horas de una dosis de 5.000 U im de HCG (VN alza de 100% de T basal)<sup>7</sup>, utilizada para diferenciar criptorquidea de anorquia, en H hipogonadotropo sin respuesta al clomifeno y ante sospecha de H mixto (daño hipofisiario y testicular, ejemplo Hemocromatosis); b) prueba de clomifeno: T basal y al día siguiente de 10 días con 100 mg diarios de clomifeno (VN: alza > del 60% de T basal alcanzando el rango normal), que en HHF distinguió aquellos con respuesta normal de los sin respuesta<sup>8-10</sup>.

No realizamos prueba aguda ni estimulada con GnRH.



**Figura 1.** Algoritmo de estudio en hipogonadismo masculino. \*HHF: hipogonadismo hipogonadotropo funcional.

**Prueba estadística**

Test de t para comparación de medias de una cola y para muestras con igual y diferente varianza según corresponda, test F de Fisher para verificar igualdad de varianza.

**Resultados**

El motivo mayoritario de consulta en H menor de 20 años fue ausencia del desarrollo puberal y en H de 20 años y más, disfunción sexual (Tabla 2).

Criptorquidea como motivo de consulta, antecedente o

hallazgo se presentó en 8,4% (20/237). De estos 20 casos, 12 ocurrieron en menores de 20 años (5 hallazgo de examen físico, 6 antecedente quirúrgico y 1 motivo de consulta) y 8 en los de 20 años y más (3 hallazgo de examen físico, 4 operados y 1 motivo de consulta). Criptorquidea fue hallazgo de examen físico en el 40% (8/20).

Microrquia se presentó en el 14,3% (34/237); en menores de 20 años (n = 8) todas hallazgo de examen. En los de 20 años y más (n = 26): 9 motivo de consulta y 17 hallazgo de examen físico.

Predominó el HHF sobre otros tipos de H hiper o hipogo-

## Artículo Original

**Tabla 2. Motivo de consulta según edad en 237 varones con hipogonadismo**

	De 20 años o más			Menores de 20 años	
	n	%		n	%
<b>Disfunción sexual</b>	<b>114</b>	<b>54,8</b>	<b>Alteración del desarrollo puberal</b>	<b>22</b>	<b>75,9</b>
Deseo sexual hipoactivo (27/114)			Ausencia (18/22)		
Disfunción eréctil (25/114)			Detención (4/22)		
DSH + DE (62/114)			<b>Ginecomastia</b>	<b>3</b>	<b>10,3</b>
<b>Infertilidad</b>	<b>31</b>	<b>14,9</b>	<b>Micropene</b>	<b>3</b>	<b>10,3</b>
Azoopermia (28/31)			<b>Criptorquidea</b>	<b>1</b>	<b>3,5</b>
Oligospermia (3/31)			Total	29	100
<b>Síntomas generales de H</b>	<b>31</b>	<b>14,9</b>			
Portadores de osteoporosis (8/31)					
<b>Déficit de androgenización</b>	<b>11</b>	<b>5,3</b>			
Total (8/11)					
Parcial (3/11)					
<b>Ginecomastia</b>	<b>10</b>	<b>4,8</b>			
<b>Microrquia</b>	<b>9</b>	<b>4,3</b>			
<b>Criptorquidea</b>	<b>1</b>	<b>0,5</b>			
<b>Micropene</b>	<b>1</b>	<b>0,5</b>			
Total	208	100			

**Tabla 3. Cuadros clínicos causantes de hipogonadismo según nivel de gonadotrofinas en 237 varones**

H Hipogonadotropo	n = 170	(71,8 %)	H Hipergonadotropo	n = 67	(28,2 %)
	n	%		n	%
<b>Funcional:</b>	<b>104</b>	<b>61,1</b>	<b>Klinefelter</b>	<b>34</b>	<b>50,7</b>
Idiopático 53/104			<b>Por terapia oncológica</b>	<b>11</b>	<b>16,4</b>
Por Enfermedad general 36/104*			<b>Pospuberal idiopático</b>	<b>9</b>	<b>13,4</b>
Por Endocrinopatía 16/104**			<b>Testículo evanescente</b>	<b>4</b>	<b>6,0</b>
<b>Congénito</b>	<b>34</b>	<b>20,0</b>	<b>Orquitis urleana</b>	<b>4</b>	<b>6,0</b>
Anósmico (Kallmann) 21/34			<b>Asociado al envejecimiento</b>	<b>2</b>	<b>3,0</b>
Normósmico 10/34			<b>Varon XX</b>	<b>1</b>	<b>1,5</b>
Sindromático 3/34***			<b>Autocastración</b>	<b>1</b>	<b>1,5</b>
<b>Hiperprolactinemia</b>	<b>11</b>	<b>6,5</b>	<b>Varicocele</b>	<b>1</b>	<b>1,5</b>
Macroprolactinoma 4/11			Total	67	100
Farmacológica 3/11					
Microprolactinoma 2/11					
Funcional 2/11					
<b>Tumoral no prolactinoma</b>	<b>11</b>	<b>6,5</b>			
Adenoma cromóforo 9/11					
Craneofaringeoma 2/11					
<b>Asociado al envejecimiento</b>	<b>10</b>	<b>5,9</b>			
Total	170	100			

\*HHF por enfermedad general (n = 36): 12/36 depresión; 10/36 obesidad mórbida; 5/36 síndrome metabólico; 4/36 fármacos; 2/36 anorexia nerviosa; 3/36 Otros: Hemocromatosis, SIDA, alcoholismo. \*\*HHF por endocrinopatía (n = 16): 9/16 diabetes mellitus; 2/16 hipotiroidismo; 2/16 hipopituitarismo; 3/16 Otros: Cushing, acromegalia, diabetes insípida. \*\*\*Sindromático (n = 3): Síndrome de Noonan, Síndrome de Pfiffer e Hipoplasia suprarrenal congénita.

Tabla 4. Clasificación de cuadros clínicos causantes de hipogonadismo (H) según edad en 237 varones

	Menores de 20 años			De 20 años o más	
	n	%		n	%
H Hipogonadotropo congénito	14	48,3	H Hipogonadotropo funcional	99	47,6
H Hipogonadotropo funcional	5	17,3	Síndrome de Klinefelter	31	14,9
Síndrome de Klinefelter	3	10,4	H Hipogonadotropo congénito	17	8,2
Testículo evanescente	3	10,4	H asociado al envejecimiento	12	5,7
Varon XX	1	3,4	Hiperprolactinemia	11	5,3
Síndrome de Noonan	1	3,4	H por terapia oncológica	11	5,3
Hipoplasia suprarrenal congénita	1	3,4	Tumor no prolactinoma	11	5,3
Síndrome de Pfeiffer	1	3,4	H Hipergonadotropo	9	4,3
<b>Total</b>	<b>29</b>	<b>100</b>	pospuberal idiopático		
			Oquitis urleana	4	1,9
			Autocastración	1	0,5
			Testículo evanescente	1	0,5
			Varicocele	1	0,5
			<b>Total</b>	<b>208</b>	<b>100</b>

nadotropo, excepto en menores de 20 años donde lo supera el HHC (Tablas 3 y 4). La causa tumoral (prolactinoma y no prolactinoma) representa el 7,2% (17/237) de esta casuística, rango etáreo: 23-79 años, siendo 47% (8/17) mayores de 50 años.

El HHH idiopático provenía mayoritariamente 50/53 (94,3%) de la consulta privada, correspondiendo a pacientes de mejor nivel socioeconómico con responsabilidades ejecutivas o empresariales. El 29,3 % (12/41) de los respondedores al clomifeno (Tabla 5) presentó eventos vitales significativos (stress laboral, separación, etc.) relacionados con el inicio del cuadro vs el 8,3% (1/12) de los no respondedores ( $p < 0,01$ ). Ambos grupos tuvieron similar volumen testicular (promedio 25 ml) e IMC (promedio 26  $k/m^2$ ).

Cuando el motivo de consulta fue alteración del espermiograma, predominó el H hipergonadotropo (Tabla 6).

Encontramos mayor hipotestosteronemia en HHC y tumor no prolactinoma. Observamos valores de T sobre 1 ng/ml (disminución menor del 50% del valor inferior normal) en 3/11 tumor no prolactinoma y en 5/6 prolactinoma (Tabla 7).

## Discusión

Las normas de la Endocrine Society (ES) del 2006 y 2010 recomiendan 2 mediciones de T bajo el rango normal para diagnóstico de H, ya que la segunda muestra resulta normal en el 30%<sup>2</sup>. Con ambas T bajas solicitamos LH y FSH, con la excepción señalada en pacientes y método. Seguimos a la ES utilizando la T total como diagnóstico de H, midiendo SHBG solamente ante cuadros asociados con su disminución

Tabla 5. Clínica y laboratorio del hipogonadismo hipogonadotropo funcional idiopático y respuesta a la prueba de clomifeno

	Con respuesta	Sin respuesta
n	41	12
Promedio de edad (años)	48,9 ± 8,1	49,3 ± 9,1 NS (p = 0,28)
Promedio duración de los síntomas	1,5 años (6 meses - 7 años)	3 años (1 - 10 años)
<b>Motivo de consulta</b>		
Deseo sexual hipoactivo (DSH)	17/41	1/12
Disfunción eréctil (DE)	4/41	3/12
DSH + DE	11/41	6/12
Síntomas generales de H	3/41	1/12
Alteración del espermiograma	4/41	1/12
Ginecomastia	2/41	-
LH (VN: 1 - 9 mIU/ml)	2,8 (0,8 - 6,59)	2,6 (0,6 - 5) NS (p = 0,32)
<b>Prueba de clomifeno:</b>		
Testosterona (T) basal ng/ml	1,49 ± 0,31	1,42 ± 0,30 NS (p = 0,66)
T pos Clomifeno	3,72 ± 3,82	
% de alza de T pos Clomifeno	149,7%	
<b>Prueba de HCG:</b>	No realizada	
T basal		1,50 ± 0,28
T pos HCG		4,5 (3,2 - 5,5)
% de alza de T pos HCG		200%

## Artículo Original

**Tabla 6.** Alteración del espermograma y cuadro causante en 31 pacientes cuya consulta por infertilidad condujo al diagnóstico de hipogonadismo

H Hipogonadotropo		H Hipergonadotropo	
Oligospermia n = 3	- Funcional hipotalámico 2° a Enferm. general (obesidad mórbida) = 1 - Funcional hipotalámico idiopático con respuesta al clomifeno = 2	-	
Azoospermia n = 28	- Funcional hipotalámico idiopático con respuesta al clomifeno = 2 - Funcional hipotalámico idiopático sin respuesta al clomifeno = 1 - Congénito con anosmia = 1 - Por tumor hipofisario (cromóforo) = 1 - Funcional hipotalámico 2° a endocrinopatía (acromegalia) = 1	- Síndrome de Klinefelter = 19 - Pospuberal idiopático = 3	

**Tabla 7.** Testosteronemia de los principales cuadros clínicos causantes de hipogonadismo (H)

Cuadro clínico	n	Testosteronemia promedio ± DS
I. H Hipogonadotropo congénito	34	0,37 ± 0,81*
II. Tumor hipofisario no prolactinoma	11	0,82 ± 0,48**
III. Prolactinoma	6	1,31 ± 0,18
IV. H Hipogonadotropo funcional	104	1,36 ± 0,43
V. H asociado al envejecimiento	12	1,52 ± 0,27
VI. Klinefelter:	34	
a) Hipotestosteronémico	22	1,71 ± 0,15
b) Normotestosteronémico	12	3,02 ± 0,36

\*Grupo I vs II,III,IV,V,Vla : p = 0,00. \*\*Grupo II vs III,IV,V,VI a (excluido grupo I): p < 0,01. De los 11 pacientes del grupo II, 3 presentaron un descenso de T menor del 50 % del límite inferior normal : 1,14 – 1,5 – 1,63 ng/dl.

(hipotiroidismo, obesidad, hipercortisolismo, etc.) o aumento (envejecimiento, hepatopatía, hipertiroidismo, etc.)<sup>2,11</sup>.

El alto porcentaje de consulta por DS en H de 20 años y más, se debe al déficit del rol activador de T en núcleos cerebrales relacionados con el deseo sexual (área media preóptica, etc.) produciendo DSH, y/o a alteración del mecanismo central de la erección. Fisiológicamente T estimula la secreción de dopamina que libera ocitocina del núcleo hipotalámico paraventricular, la que activa el centro erector sacro. El estímulo neurológico vía nervios cavernosos, induce síntesis de óxido nítrico y cGMP relajándose vasos sanguíneos y sinusoides penianos desencadenando la erección. La mayor frecuencia encontrada de DSH concomitante con DE se explica por la alteración de este efecto dual de T en libido y erección<sup>3,12,13</sup>.

La consulta por infertilidad permitió diagnosticar causas tratables como H hipogonadotropo e hiperprolactinemia y en síndrome de Klinefelter, indicar reemplazo con T y sugerir recuperación espermática testicular.

Los síntomas generales de hipoandrogenismo, aunque inespecíficos, condujeron al diagnóstico de un porcentaje significativo de pacientes con H y sospechar la etiología secundaria de osteoporosis presente en algunos de ellos.

Sorprende el alto porcentaje de hallazgo al examen de criptorquidea, coincidente con el 43% que encontramos en un estudio de infertilidad masculina<sup>14</sup>; hecho similar ocurrió con microrquia. Ambos signos ignorados por el paciente reflejan desconocimiento de su genitalidad normal y/o probable omisión de examen testicular en anteriores consultas médicas.

Ginecomastia fue un signo que permitió sospechar H; en otro trabajo investigando etiología de ginecomastia encontramos H en el 50% de ginecomastia patológica<sup>15</sup>.

Para diferenciar alteración hipotalámica de hipofisaria en H hipogonadotropo se ha usado la prueba de GnRH aguda; actualmente no recomendable por no ser diagnóstica<sup>16</sup>, siendo útil la infusión pulsátil con bomba de GnRH por varios días, con repetidas mediciones de LH y T<sup>7</sup>. No la realizamos por no disponer en nuestro medio de GnRH, sumado al elevado costo de determinaciones seriadas de hormonas. La recomendación de la ES<sup>11</sup> no incluye realizar esta prueba, concordando con lo señalado por otros autores<sup>17-19</sup>.

En HHC encontramos mayoría del anósmico (síndrome de Kallmann) sobre el normósmico. El primero ocurre en 1/10.000 varones por alteración del gen KAL1 o del FGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1)<sup>20</sup>. La etiología del HHC normósmico es idiopática, habiéndose identificado en algunos casos, alteraciones de genes como los del receptor del GnRH<sup>21</sup> y kisspeptina (GPR54)<sup>22</sup>. Llama la atención que pacientes con HHC consulten después de los 20 años de edad. ¿Dependerá también de factores culturales del paciente y/o ausencia de semiología gonadal en la atención médica?

En H hipogonadotropo adquirido normo o hiperprolactinémico descartamos tumor hipofisario por RM de acuerdo al algoritmo; algunos sugieren sólo solicitarla bajo los 50 años de edad ya que el tumor sería poco frecuente sobre esa edad<sup>23</sup>, indicándola solamente ante clínica neurológica y se-

vera hipotestosteronemia (T bajo el 50% del rango inferior normal)<sup>11</sup>. Encontramos un porcentaje importante de tumor hipofisiario en mayores de 50 años y en otros la T no alcanzó el 50 % de descenso, por lo cual pese a la recomendación anterior realizamos estudio de imagen en todo H hipogonadotropo.

El tumor hipofisiario no prolactinoma causante de H hipogonadotropo adquirido fue de baja frecuencia (4,6%) comparado con 7,8% de Rhoden<sup>24</sup> y 12% de Citron<sup>25</sup>.

El macroprolactinoma es la causa más frecuente de hiperprolactinemia en el varón, existiendo un porcentaje de microprolactinoma, hiperprolactinemia farmacológica, por hipotiroidismo e hiperprolactinemia funcional idiopática, diagnóstico de exclusión de las anteriores.

La hiperprolactinemia tumoral y no tumoral altera la frecuencia de pulsos de GnRH, LH y T, además el prolactinoma puede comprimir gonadotropos y tallo hipofisiario. En el varón se manifiesta por DSH, DE e infertilidad<sup>26</sup>. La DS se debe a la hipotestosteronemia y a un efecto inhibitorio de la Prl en centros cerebrales vinculados a libido y erección; sugiriéndose además un efecto directo antiereectivo peneano de Prl<sup>27</sup>.

La mayoría del H hipogonadotropo adquirido correspondió a HHF<sup>28</sup>. En el HHF por enfermedad general y fármacos se altera la regulación del GnRH (Tabla 1) debido a stress, cambios en el tejido adiposo, balance energético, citoquinas inflamatorias y desbalance de neurotransmisores<sup>1,29-32</sup>. En el HHF por endocrinopatía, el exceso o déficit hormonal (Ej. hormona tiroidea, cortisol, etc.) alteran al eje HHT, transporte y metabolismo de T<sup>33-35</sup>. Por síndrome metabólico, resistencia insulínica y diabetes mellitus se altera la pulsatilidad del GnRH o se inhibe directamente la secreción Leydigiana<sup>36</sup> determinando un HHF; a su vez los efectos metabólicos de la deficiencia androgénica podrían agravar el síndrome metabólico, aumentando grasa visceral, disminuyendo sensibilidad insulínica, etc.

Recientemente se ha descrito el HHF idiopático, constituyente del mayor porcentaje del HHF de nuestra casuística. Aparece en adultos previamente sanos, en quienes se excluye toda otra causa de H; por ejemplo, el HHF por obesidad o diabetes mellitus tipo 2 son HHF secundarios a estos cuadros sistémicos, por lo cual no pueden ser denominados idiopáticos.

En HHF idiopático existe una forma reversible y otra de evolución crónica no reversible llamada por Crowley AHH (adult onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism)<sup>37,38</sup>.

Para diferenciar ambas formas de HHF idiopático creemos que la prueba de clomifeno permite identificar al:

a) **Respondedor:** Sugiere una disfunción del GnRH potencialmente reversible. En otra publicación describimos la evolución de este grupo de pacientes y su respuesta a terapia con clomifeno<sup>10</sup>; esta utilidad diagnóstica y terapéutica del clomifeno también ha sido comunicada por otros<sup>39-41</sup>.

La mayor frecuencia de eventos vitales significativos al inicio del cuadro del grupo respondedor sugiere una génesis psiconeuroendocrina, alterándose factores señalados en la Tabla 1, que al regularse explicarían la reversibilidad.

b) **No respondedor:** Indistinguible clínicamente y por laboratorio del grupo respondedor. Corresponderían al AHH debido a insuficiencia de la secreción del GnRH, tratable con bomba de GnRH y gonadotrofinas<sup>37</sup>.

Un porcentaje del varón de 60 años o más, puede presentar LOH por falla primaria testicular (células de Leydig) y/o central neuroendocrina; esta última impide el alza de gonadotrofinas esperable por el déficit Leydigiano<sup>42</sup>. En nuestra casuística la mayor frecuencia de H hipogonadotropo en LOH se explicaría por predominio del defecto neuroendocrino<sup>6</sup>.

Existe un problema diagnóstico ante un varón sano sin otra causa de H cercano a los 60 años con defecto neuroendocrino que produce H hipogonadotropo, ¿corresponderá a un LOH hipogonadotropo o a la evolución de un HHF idiopático? Nos parece que separarlos en entidades diferentes sólo por un límite arbitrario de edad debería perfeccionarse.

En H hipergonadotropo la causa principal fue síndrome de Klinefelter presente en el 1% de la población general, 3,1% de la infértil y 8% en una publicación de infertilidad masculina de nuestro grupo<sup>14</sup>. La mayoría consultó después de los 20 años, seguramente diagnosticable más tempranamente de realizarse de rutina examen testicular. El daño Leydigiano y tubular es evolutivo, lo que explica que más del 50% de nuestros pacientes presentarían gonadotrofinas elevadas con T normal (insuficiencia Leydigiana compensada) al momento del diagnóstico<sup>43</sup>.

El efecto gonadotóxico (radio y quimioterapia) y quirúrgico del tratamiento oncológico fue la segunda causa del H hipergonadotropo; la mayoría consultó espontáneamente, siendo deseable que hubiesen sido referidos<sup>44</sup>.

El H hipergonadotropo pospuberal idiopático puede ser autoinmune y presentarse aisladamente como en falla ovárica prematura<sup>45</sup> o formando parte del síndrome poliglandular autoinmune, asociación ausente en esta serie y en una publicación anterior.<sup>46</sup>

Que el HHF fuese la principal causa de H de nuestra casuística, creemos que resultó de la investigación de H en pacientes con poca o ninguna alteración fenotípica y síntomas generalmente no referidos al endocrinólogo.

Los resultados sugieren la ventaja de ampliar el espectro de pacientes en quienes se debe investigar H. Confirmado el H, diagnosticar cuadro causante para indicar si procede terapia específica previa al reemplazo con T.

Una limitación de esta publicación es el perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas de laboratorio y de imagen utilizadas en 20 años de estudio que creemos no afecta significativamente los resultados.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a la Sra. María Luisa Aravena Santolaya, bioestadística Pontificia Universidad Católica de Chile, su contribución en el análisis estadístico de los resultados y al Dr. Patricio Contreras por facilitarnos la última

## Artículo Original

edición del *Andrology Male Reproductive Health and Dysfunction*.

### Referencias

- Weinbauer GF, Luetjens CM, Simoni M, Nieschlag E. 2010. Physiology of testicular function. In Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S, ed. *Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction*. Springer Verlag Berlin Heidelberg 3th ed, 11-54.
- Bhasin S, Cunningham G, Hayes FJ, Matsumoto A, Snyder P, Swerdloff RS, Montori V. 2006. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1995-2010.
- Kandeel FR, Koussa VKT, Swerdloff RS. 2001. Male sexual function and its disorders: physiology, pathophysiology, clinical investigation and treatment. *Endocrin Rev* 22: 342-388.
- Swerdloff RS, Boyers SP. 1982. Evaluation of the male partner of an infertile couple: an algorithmic approach. *JAMA* 247: 2418.
- Wang C, Nieschlag E, Swerdloff RS, Behre H, Hellstrom W, Gooren L, et al. 2009. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur Urol* 55: 121-130.
- Devoto E, Aravena L. 2004. Hipogonadismo asociado a la senilidad en el varón (climaterio masculino –andropausa–ADAM). *Rev Chil Obstet Ginecol* 69: 392-398.
- Simoni M, Nieschlag E. 2010. Endocrine laboratory. In Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S, ed. *Andrology. Male Reproductive Health and Dysfunction*. Springer Verlag Berlin Heidelberg 3th ed, 111.
- Bardin CW, Ross GT, Lipsett MB. 1967. Site of action of clomiphene citrate in men: a study of the pituitary-Leydig cell axis. *J Clin Endocrinol Metab* 27: 1558-1563.
- Tenover JS, Matsumoto AM, Plymate SR, Bremner WJ. 1987. The effects of aging in normal men on bioavailable testosterone and luteinizing hormone secretion: response to clomiphene citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 65: 1118-1126.
- Devoto E, Aravena ML. 2008. Hipogonadismo hipogonadotrópico funcional hipotalámico idiopático pospuberal en el varón. *Rev Int Androl* 6: 89-96.
- Bhasin S, Cunningham G, Hayes FJ, Matsumoto A, Snyder P, Swerdloff RS, et al. 2010. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 2536-2559.
- Soran H, Wu F CW. 2005. Endocrine causes of erectile dysfunction. *Int J Androl* 28: 28-34.
- Traish AM, Guay AT. 2006. Are androgens critical for penile erections in humans? Examining the clinical and preclinical evidence. *J Sex Med* 3: 382-407.
- Devoto E, Madariaga M, Lioi X. 2000. Factores causales de infertilidad masculina. Contribución del factor endocrino. *Rev Med Chile* 128: 184-192.
- Devoto E, Madariaga M, Aravena ML, Lioi X. 2007. Etiología de la ginecomastia. Importancia de no subdiagnosticar una ginecomastia patológica. *Rev Med Chile* 135: 189-197.
- Crowley WF. 1985. Pulsatil LHRH therapy of the male. In Wagner TOF, ed. *TM Verlag-Hamelig*, 58.
- Griffin JE, Wilson JD. 2009. *Capítulo Testículo*. In Kronenberg H M, Reed L P, Melmed Sch, Polonsky K S. *Williams Tratado de Endocrinología Vol I*. Elsevier Esp SA Madrid 11ª ed, 793.
- Bhasin S, Basaria S. 2011. Diagnosis and treatment of hypogonadism in men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25: 251-276.
- Young J. 2012. Approach to the male with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 707-718.
- Cadman M, Kim S H, Hu Y, González-Martínez S, Bouloux PM. 2007. Molecular pathogenesis of Kallmann Syndrome. *Horm Res* 67: 231-242.
- Beranova M, Oliviera LMB, Bedecarrats GY, Schipani E, Vallejo M, Ammini AC, et al. 2001. Prevalence, phenotypic spectrum and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutation in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1590-1596.
- De Roux N. 2006. Receptor and GPR54 inactivation in isolated gonadotropic deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20: 515-528.
- Korenman SG. 1998. Therapeutic perspective. Issues in testosterone replacement in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3435-3443.
- Rhoden EL, Estrada C, Levine L, Morgentaler A. 2003. The value of pituitary magnetic resonance imaging in men with hypogonadism. *J Urol* 170: 795-798.
- Citron JT, Ettinger B, Rubinoff H, Ettinger VM, Minkoff J, Hom F, et al. 1996. Prevalence of hypothalamic-pituitary imaging abnormalities in impotent men with secondary hypogonadism. *J Urol* 155: 529-534.
- Danila DC, Klibanski A. 2001. Prolactin secreting pituitary tumors in men. *The Endocrinologist* 11: 105-111.
- Buvat J. 2003. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. *Int J Impot Res* 15: 373-377.
- Santen RJ. 1999. The testis: function and dysfunction. In Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, eds. *Reproductive Endocrinology 4th edition*, W B Saunders Company Philadelphia, 632-668.
- Casanueva FF, Dieguez C. 1999. Neuroendocrine regulation and actions of leptin. *Front Neuroendocrinol* 20: 317-363.
- Tena-Sempere M. 2005. Ghrelin: novel regulator of gonadal function. *J Endocrinol Invest* 28: 26-29.
- Tena-Sempere M. 2006. KISS-1 and reproduction: focus on its role in the metabolic regulation of fertility. *Neuroendocrinology* 83: 275-281.
- Wolf P, Hamill R, Mc Donald J, Lee L, Nelly M. 1985. Transient Hypogonadotropic Hypogonadism Caused by Critical Illness. *J Clin Endocrinol Metab* 60: 444-450.
- Donnelly P, White C. 2000. Testicular dysfunction in men with primary hypothyroidism; reversal of hypogonadotropic hypogonadism with replacement thyroxine. *Clinical Endocrinol* 52: 197-201.
- Luton J. 1977. Reversible gonadotropin deficiency in male Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab* 45: 488-501.
- Veldhuis JD, Sowers JR, Rogol AD, Dufau ML. 1985.

- Pathophysiology of male hypogonadism associated with endogenous hyperestrogenism: evidence for dual defects in the gonadal axis. *N Engl J Med* 312: 1371-1375.
36. Shabsigh R, Arver S, Channer K S, Eardley I, Fabbri A, Gooren L, et al. 2008. The triad of erectile dysfunction, hypogonadism and the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract* 62: 791-798.
  37. Nachtigall LB, Boepple PA, Pralong FP, Crowley WF. 1997. Adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism- a treatable form of male infertility. *N Engl J Med* 336: 410-415.
  38. Dwyer AA, Hayes FJ, Plummer L, Pitteloud M, Crowley WF. 2010. The long-term clinical follow-up and natural history of men with adult-onset idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4235-4243.
  39. Guay AT, Jacobson J, Pérez JB, Hodge MB, Velásquez E. 2003. Clomiphene increases free testosterone levels in men with both secondary hypogonadism and erectile dysfunction: who does and does not benefit?. *Int J Impot Res* 15: 156.
  40. Whitten SJ, Nangia AK, Kolettis PN. 2006. Select patients with hypogonadotropic hypogonadism may respond to treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 86: 1664-1668.
  41. Silicani Ribeiro R, Abucham J. 2009. Recovery of persistent hypogonadism by clomiphene in males with prolactinomas under dopamine agonist treatment. *Eur J Endocrinol* 161: 163-169.
  42. Morales A, Lunenfeld B. 2002. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. Official recommendations of ISSAM. *The Aging Male* 5: 74-86.
  43. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. 2004. Klinefelter syndrome. *Lancet* 364: 273-283.
  44. Lackner JF, Mark I, Schatzl G, Marberger M, Kratzig C. 2007. Hypogonadism and androgen deficiency symptoms in testicular cancer survivors. *Urology* 69: 754-758.
  45. Betterle C, Zanchetta R. 2003. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Acta Bio Medica* 74: 9-33.
  46. Devoto E, Aravena L, Corvalan L, Lioi X, Munizaga F, Soto N, et al 1990. Síndrome poliglandular autoinmune. Experiencia clínica en 21 casos. *Rev Med Chile* 118: 635-642.

## Artículo Original

# Efecto del estímulo con zinc sobre la liberación de insulina en el modelo celular min-6

Rodrigo Valenzuela B.<sup>1</sup>, Francisco Pérez B.<sup>2</sup> y Manuel Ruz O.<sup>2</sup>

## Effects of zinc on insulin release by pancreatic min-6 cells

<sup>1</sup>Escuela de Nutrición y Dietética.  
Facultad de Medicina.  
Universidad de Chile.  
<sup>2</sup>Departamento de Nutrición.  
Facultad de Medicina.  
Universidad de Chile.

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

Recibido: 07 de Agosto de 2012  
Aceptado: 31 de Agosto de 2012

**Background:** Zinc (Zn) supplementation in humans is associated with improved glycemic control in both type 1 (DM1) and type 2 diabetes (DM2). Furthermore, Zn has an important role in the metabolism of insulin, and possibly the prevention, development and evolution of DM2. **Aim:** To assess whether the stimulation of Zn in a pancreatic cell line (MIN-6) increases insulin release. **Material and Methods:** MIN-6 pancreatic cells were stimulated with Zn (ZnSO<sub>4</sub>) at different concentrations (0, 0.25, 0.5 and 1  $\mu$ M) and timing (0, 6, 12 and 24 hours). After the stimulus, cells were incubated with 2.8mM glucose for 30 min and insulin release was measured in triplicate by ELISA. **Results:** Cell viability was maintained after stimulation with Zn at different times and concentrations. Only the stimulus with 0,25 $\mu$ M Zn at 6 hours, produced a significant increase in insulin levels ( $p < 0.05$ ; Kruskal-Wallis test, comparing between all groups). **Conclusions:** Zn stimulation of a pancreatic cell line MIN-6 at six hours led to increased insulin release.

**Key words:** Zinc, insulin release, MIN-6 cell model.

### Introducción

El zinc (Zn) es un micronutriente esencial y fundamental para el ser humano y otros organismos, donde este tiene una importante participación en el metabolismo del ADN (síntesis y transcripción), estabilización de proteínas, y en la actividad de más de 300 enzimas vinculadas directamente a procesos celulares tales como la división celular y la apoptosis<sup>1,2</sup>. Además, el Zn es relevante para la mantención de un adecuado: i) estado redox intracelular; ii) respuesta inmunológica; iii) señalización celular; iv) función endo y exocrina pancreática y v) reparación de tejidos<sup>3</sup>. Siendo el Zn un micronutriente relevante en el metabolismo, cualquier alteración en su homeostasis puede generar diversas alteraciones y/o el desarrollo de diversas patologías entre las que destaca la diabetes. En este sentido, en 1938 se reportó por primera vez que los niveles de Zn en cadáveres de pacientes diabéticos eran un 50% menores en comparación a los cadáveres pacientes no diabéticos, sugiriendo una asociación entre la concentración de Zn y la diabetes tipo 1 y 2<sup>4</sup>. Además, en pacientes con diabetes el Zn en orina aumenta significativamente<sup>5-7</sup>. En la diabetes tipo 2, también se ha observado una disminución significativa en los niveles plasmáticos de

Zn<sup>8,9</sup>, lo que puede indicar un deterioro en los niveles de Zn asociados directamente a la enfermedad. A diferencia de la diabetes tipo 2, en la diabetes tipo 1 el Zn plasmático tiende a aumentar, probablemente como resultado de la destrucción de las células  $\beta$ -pancreáticas, produciéndose un incremento en el aporte de Zn a la sangre<sup>10,11</sup>. La diabetes tipo 2 es una compleja patología que puede presentar: i) resistencia a la insulina y/o ii) una disminución en la secreción de insulina, donde el Zn participaría principalmente en la preservación de la capacidad de liberar insulina. El Zn se encuentra en importantes concentraciones en los islotes pancreáticos y participa en la conversión de proinsulina en insulina y en la cristalización de insulina para su posterior liberación, lo que demuestra claramente la importancia del Zn en el metabolismo de esta hormona<sup>12,13</sup>. Por otra parte, la insulina en presencia de Zn se puede asociar en hexámeros, estructuras más estables que facilitan su liberación al torrente sanguíneo, indicando la importancia del Zn para un correcto procesamiento, almacenamiento y liberación de la insulina<sup>14</sup>.

El Zn se secreta en forma conjunta con la insulina, y de hecho la hipersecreción de insulina puede agotar las reservas de Zn en las células  $\beta$ -pancreáticas<sup>15</sup>. Pero las funciones del Zn en el páncreas no sólo se limitan a las células  $\beta$ -pancreáticas,

dado que la suplementación con Zn en ratones *db/db* permitió reducir los niveles de glucosa e insulina en ayuna<sup>16</sup>. En ratas diabéticas suplementadas con Zn se observó una disminución significativa en el deterioro generado en la retina por el estrés oxidativo característico de la diabetes<sup>17</sup>. Además, en ratas tratadas previamente con aloxano o dithiozone (agentes tóxicos a nivel pancreático) se observó que la suplementación con Zn permitió prevenir la hiperglicemia y la destrucción de los islotes pancreáticos<sup>18</sup>. El Zn es un micronutriente fundamental para múltiples procesos en el organismo, además de presentar una serie de efectos beneficiosos frente a la diabetes, sin embargo, los mecanismos asociados a estos efectos aún son desconocidos. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del estímulo con Zn sobre la liberación de insulina en el modelo celular MIN-6.

## Material y Método

### Cultivo celular y estímulo con Zn

Las células de la línea celular pancreática MIN-6 (ATCC<sup>TM</sup>, University Boulevard, Virginia, U.S.A.) fueron mantenidas en un medio Eagle modificado Dulbecco's (DMEM, Life Technologies) el cual contenía glucosa (2,8 mM) suplementada con solución de suero fetal bovino al 15%,  $\beta$ -mercaptoetanol (5  $\mu$ L/L), penicilina (100 unidades/mL), y estreptomycin (100  $\mu$ g/mL) a 37°C en una atmósfera con 95% aire y 5% CO<sub>2</sub>. Las células fueron sembradas en placas de 24 pocillos a una densidad de 3 x 10<sup>5</sup> células/mL, creciendo durante la noche a un 80% de confluencia. Previo al estímulo con Zn se realizaron pruebas de viabilidad celular determinando las dosis máximas posibles de utilizar. Las células fueron lavadas con buffer fosfato salino e incubadas por 0, 6, 12 y 24 horas a 37°C en 0,5 mL de un medio que contenía sulfato de Zn (ZnSO<sub>4</sub>) en diferentes (0; 0,25; 0,5 y 1  $\mu$ M), utilizándose como control para determinar niveles basales de insulina un medio que no contenía Zn (ZnSO<sub>4</sub>).

### Medición de los niveles de insulina

Después del estímulo con Zn las células MIN-6 fueron incubadas por 30 minutos en una solución con glucosa (2,8mM) más un de buffer de BSA KRBH al 0,5% (NaCl 129,4 mM; KCl 5,2 mM; CaCl<sub>2</sub> 2,7 mM; KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,3 mM; MgSO<sub>4</sub> 1,3 mM; NaHCO<sub>3</sub> 24,8 mM; y HEPES 10 mM a pH 7,4) y luego niveles de insulina (ng/mL) fueron determinados por triplicado en tres ensayos independientes mediante un kit ELISA ultrasensible (Mercodia, Carolina del Norte, USA).

### Análisis estadístico

Los datos se presentan como el promedio  $\pm$  desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con el test de mediantes Kruskal-Wallis, seguido de comparación entre todos los grupos.

## Resultados

En este modelo celular el estímulo con Zn (ZnSO<sub>4</sub>) en los diferentes tiempos (0, 6, 12 y 24 horas) y concentraciones

**Tabla 1.** Niveles de insulina en el tiempo cero y a las 6, 12 y 24 posteriores al estímulo con Zn en la línea celular MIN-6

Zn ( $\mu$ M)	Insulina (ng/mL)			
	Tiempo de estímulo (horas)			
	0	6	12	24
0 (control)	3,40 $\pm$ 0,44	3,1 $\pm$ 0,33	3,50 $\pm$ 0,56	3,54 $\pm$ 0,84
0,25	3,21 $\pm$ 0,51	4,95 $\pm$ 0,56*	3,42 $\pm$ 0,83	2,86 $\pm$ 0,97
0,5	3,35 $\pm$ 0,28	3,33 $\pm$ 0,17	3,15 $\pm$ 0,07	3,17 $\pm$ 0,66
1	3,02 $\pm$ 0,36	3,12 $\pm$ 0,52	3,16 $\pm$ 0,06	3,09 $\pm$ 0,44

Los valores son promedios  $\pm$  DS por triplicado en cada grupo experimental. Para establecer si existen diferencias entre los tratamientos (dosis de Zn y tiempo de estímulo) se realizó el test de Kruskal-Wallis seguido de comparación entre todos los grupos ( $p < 0,05$ ). Se indica con un \*cuando hay diferencias significativas entre los grupos.

nes utilizadas (0; 0,25; 0,5 y 1  $\mu$ M) mantuvo la viabilidad de la línea celular pancreática MIN-6, donde en ninguno de los tiempos y concentraciones utilizadas se presentó una disminución significativa en los niveles basales de insulina ( $p > 0,05$ ) (Tabla 1). Al evaluar el posible incremento en los niveles basales de insulina liberados por las células MIN-6 sólo el estímulo con Zn a las seis horas con una concentración de 0,25  $\mu$ M generó un incremento significativo en los niveles de insulina ( $p < 0,05$ ) en comparación con los otros grupos experimentales (tiempo y dosis) (Tabla 1).

## Discusión

El páncreas es un órgano que tiene un importante contenido de Zn, el cual se ubica principalmente en los islotes pancreáticos, y modificaciones en los niveles intracelulares de Zn libre se producen en respuesta a estímulos externos, tales como un aumento en las concentraciones plasmáticas de glucosa<sup>19</sup>. En las células  $\beta$ -pancreáticas el Zn es esencial para el correcto procesamiento, almacenamiento y secreción de insulina<sup>20</sup> y la concentración de Zn aumenta considerablemente en los gránulos donde se almacena la insulina para su posterior secreción, permitiendo establecer que el Zn, está involucrado en el metabolismo, almacenamiento y tiempo de acción de la insulina<sup>21</sup>. Además el Zn actúa como un inhibidor de la secreción de glucagón, de hecho la secreción de Zn durante la hiperglicemia, parece ser una señal para las células  $\alpha$ -pancreáticas supriman la secreción de glucagón<sup>22</sup>. En las células, el contenido de Zn además de estar estrictamente regulado, sus concentraciones varían significativamente, siendo la concentración intracelular de Zn libre del orden pico a nano molar, mientras que en plasma el contenido de Zn total es del orden micromolar. A nivel celular de Zn esta estrictamente regulado por dos familias de transportadores, la familia ZnT (SCL30A), donde su función es exportar Zn al espacio extra celular o incorporar Zn a determinados compartimentos celulares, reduciendo así los niveles citoplasmáticos de Zn<sup>23</sup>. Y la familia ZIP (SLC39A), cuya función es importar Zn al intracelular o sacar Zn de determinados com-

## Artículo Original

partimentos celulares, aumentando la concentración citoplasmática de Zn<sup>24</sup>. En este sentido uno de los transportadores de Zn, específicamente el transportador SLC30A8 (ZnT8), el cual se expresa en monocitos y células pancreáticas<sup>25</sup> puede ver alterada su expresión tanto en la tanto en el caso de la diabetes tipo 1 como la tipo 2, situación atribuida a niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, lo que además de repercutir en el metabolismo celular del Zn, alteraría la liberación de insulina, estableciendo la relevancia del Zn en el metabolismo de la insulina<sup>26</sup>. Los resultados obtenidos en este estudio estimulan a la realización de nuevas investigaciones sobre el efecto del Zn sobre la liberación la insulina, considerando los cambios en i) los niveles intracelulares de Zn; ii) interacción entre el Zn con otros agentes o moléculas asociadas al metabolismo de la insulina; iii) modificaciones moleculares de los transportadores de Zn y iv) el potencial uso de la suplementación con Zn humanos como parte del tratamiento de la diabetes<sup>27</sup>.

### Agradecimientos

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

### Referencias

- Kelleher SL, McCormick NH, Velásquez V, López V. 2011. Zinc in specialized secretory tissues: roles in the pancreas, prostate, and mammary gland. *Adv Nutr* 2:101-111.
- Sensi SL, Paoletti P, Koh JY, Aizenman E, Bush AI, Hershfinkel M. 2011. The neurophysiology and pathology of brain zinc. *J Neurosci* 31: 16076-16085.
- Ruz M. Zinc supplementation and growth. 2006. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 9: 757-762.
- Scott DA, Fisher AM. 1938. The insulin and the zinc content of normal and diabetic pancreas. *J Clin Invest* 17: 725-728.
- McNair P, Kiilerich S, Christiansen C, Christensen MS, Madsbad S, Transbol I. 1981. Hyperzincuria in insulin treated diabetes mellitus-its relation to glucose homeostasis and insulin administration. *Clin Chim Acta.* 112: 343-348.
- Lau AL, Failla ML. 1984. Urinary excretion of zinc, copper and iron in the streptozotocin-diabetic rat. *J Nutr* 114: 224-233.
- Ripa S, Ripa R. 1995. Zinc and diabetes mellitus. *Minerva Med* 86: 415-21.
- Kinlaw WB, Levine AS, Morley JE, Silvis SE, Mc Clain CJ. 1983. Abnormal zinc metabolism in type II diabetes mellitus. *Am J Med.* 75: 273-77.
- Aguilar MV, Saavedra P, Arrieta FJ, Mateos CJ, Gonzalez MJ, Meseguer I, Martinez-Para MC. 2007. Plasma mineral content in type-2 diabetic patients and their association with the metabolic syndrome. *Ann Nutr Metab* 51: 402-06.
- Zargar AH, Bashir MI, Masoodi SR, Laway BA, Wani AI, Khan AR, et al. 2002. Copper, zinc and magnesium levels in type-1 diabetes mellitus. *Saudi Med J* 23: 539-42.
- Halim D, Khalifa K, Awadallah R, El-Dessoukey EA, Hafez T, El-Hawary Z. 1977. Serum mineral changes in alloxan diabetes before and after treatment with some hypoglycemic drugs. *Z Ernährungswiss Suppl* 16: 39-43.
- Zalewski PD, Millard SH, Forbes IJ, Kapaniris O, Slavotinek A, Betts WH, Ward AD, Lincoln SF, Mahadevan I. 1994. Video image analysis of labile zinc in viable pancreatic islet cells using a specific fluorescent probe for zinc. *J Histochem Cytochem* 42: 877-884.
- Emdin SO, Dodson GG, Cutfield JM, Cutfield SM. 1980. Role of zinc in insulin biosynthesis. *Diabetologia* 19:174-82.
- Rutter GA. 2010. Think zinc: New roles for zinc in the control of insulin secretion. *Islets* 2: 49-50.
- Sprietsma JE, Schuitmaker GE. 1994. Diabetes can be prevented by reducing insulin production. *Med Hypotheses* 42: 15-23.
- Simon SF, Taylor CG. 2001. Dietary zinc supplementation attenuates hyperglycemia in db/db mice. *Exp Biol Med* 226: 43-51.
- Moustafa SA. 2004. Zinc might protect oxidative changes in the retina and pancreas at the early stage of diabetic rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 201: 149-155.
- Jansen J, Karges W, Rink L. 2009. Zinc and diabetes-clinical links and molecular mechanisms. *J Nutr Biochem* 20: 399-417.
- Liuzzi JP, Robert RJ. 2004. Cousins. *Mammalian zinc transporters.* *Annual Rev Nutrition* 24:151-172.
- Sherrill JW. 1938. Clinical experiences and experiments with protaimn-zinc insulin: The potential danger of hypoglycemia. *Cal West Med* 49: 13-20.
- Foster MC, Leapman RD, Li MX, Atwater I. 1993. Elemental composition of secretory granules in pancreatic islets of Langerhans. *Biophys J* 64: 525-532.
- Gyulkhandanyan AV, Lu H, Lee SC, Bhattacharjee A, Wijesekara N, Fox JE, MacDonald PE, Chimienti F, Dai FF, Wheeler MB. 2008. Investigation of transport mechanisms and regulation of intracellular Zn<sup>2+</sup> in pancreatic alpha-cells. *J Biol Chem* 283: 10184-10187.
- Liuzzi JP, Babo JA, Lichten LA, Samuelson DA, Cousins RJ. 2004. Responsive transporter genes within the murine intestinal-pancreatic axis form a basis of zinc homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 14355-14360.
- Valentine RA, Jackson KA, Christie GR, Mathers JC, Taylor PM, Ford D. 2007. ZnT5 variant B is a bidirectional zinc transporter and mediates zinc uptake in human intestinal Caco-2 cells. *J Bio Chem* 282: 14389-14393.
- Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. 2007. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 445: 881-885
- Chimienti F, Devergnas S, Pattou F, Schuit F, Garcia-Cuenca R, Vandewalle B, Kerr-Conte J, Van Lommel L, Grunwald D, Favier A, Seve M. 2006. In vivo expression and functional characterization of the zinc transporter ZnT8 in glucose-induced insulin secretion. *J. Cell Sci* 119: 4199-4106.
- Valenzuela R, Pérez F, Ruz M. 2012. Zinc y diabetes: un nutriente importante en su prevención y tratamiento. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 5: 76-81.

## Duelo y espiritualidad

*Dr. José Carlos Bermejo*

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

### *Mourning and spirituality*

**R**ecientemente he escrito un nuevo libro. Lleva este título: “Duelo y espiritualidad”. He querido preparar este cuaderno de lectura y trabajo individual y grupal porque cada vez existen más iniciativas de acompañamiento en el duelo, pero he sentido el deber de ofrecer un recurso para ayudar a trabajar la dimensión espiritual. Soy cristiano, religioso camilo, vivo en Europa, de modo que no he dudado en enfocar el tema desde la tradición cristiana. No rechazo así cualquier otro recurso, creencia, costumbre, religión... con los que cuenten los dolientes. Simplemente esta es una opción y un límite de este material.

Lo he escrito con temor y temblor porque soy consciente de lo delicado que es tanto hablar del duelo (sobre todo dirigiéndose a dolientes, como he hecho con frecuencia en diferentes países), como hablar de la dimensión espiritual, y de la esperanza, en particular, apostando porque lo que se dice o se escribe esté bien enraizado en el corazón y no sean meras palabras huecas que, dichas al doliente, pueden resultar a campanas al aire.

#### ¿Estamos olvidando la espiritualidad?

Refiriéndose al final de la vida, De Hennezel y Leloup afirman algo extensible al acompañamiento en el duelo anticipado y posmortem: “Pertenezcamos o no a una religión, la preparación para acompañar a las personas que finalizan su vida debiera tomar en consideración la dimensión espiritual del ser humano. No sólo no debiéramos avergonzarnos, sino que deberíamos saber que ahí una eficacia de otro orden, la eficacia del corazón”.

Sin embargo, cada vez constato con más claridad el pudor y el temor que experimentan muchos profesionales y voluntarios para entrar en la dimensión espiritual en los procesos de ayuda en el duelo. Así también experimento ausente o demasiado poco considerada la dimensión espiritual en los modelos interpretativos y en las propuestas terapéuticas para intervenir en el duelo.

El director de la unidad de duelo en Medellín, Jorge Montoya Carrasquilla, con quien he compartido estrategias e ideas en torno a la intervención en duelo, dice: “En ninguna situación como en el duelo, el dolor producido es total: es un dolor biológico (duele el cuerpo), psicológico (duele la

personalidad), social (duele la sociedad y su forma de ser), familiar (nos duele el dolor de los otros) y espiritual (duele el alma). En la pérdida de un ser querido duele el pasado, el presente y especialmente el futuro. Toda la vida, en su conjunto, duele”.

#### Buscando evidencias

Ahora nos planteamos: ¿Tiene que ver la dimensión espiritual y las necesidades espirituales con el duelo? La respuesta no puede ser más que afirmativa.

En un estudio realizado por la Fundació Vidal i Barraquer de Barcelona sobre la espiritualidad, la religión y las creencias en torno a su posible ayuda en el duelo, la conclusión es diferenciada y la respuesta es que ayudan sí, pero depende. A unos les resulta de gran ayuda, a otros no, y otros encuentran dificultades en esta dimensión. Para responder con más precisión, el estudio presenta una breve clasificación en función de si los participantes del mismo eran o no muy creyentes o practicantes. Tomo de estos autores su reflexión:

1. Un primer grupo lo forman aquellos que se consideran creyentes y/o practicantes, a los que la fe, la religiosidad, etc., manifiestan que sí les ayuda en el proceso de elaboración del duelo.
2. El segundo grupo lo forman aquellos que eran creyentes y/o practicantes, pero que tras la experiencia del fallecimiento de un ser querido, presentan una tendencia a tener dificultades u oposiciones a la hora de creer en Dios, en la religión y en las prácticas. Son personas que no abandonan del todo su religiosidad, pero en las que se produce un cierto distanciamiento y una serie de planteamientos que pueden llevarles tiempo de madurar. Son, mayoritariamente, los que tienen una fe en un Dios que premia a los buenos y castiga a los malos, que es lo que aprendieron en el catecismo de pequeños.
3. El tercer grupo lo forman aquellos que habían dejado de ser creyentes y/o practicantes, o que no lo habían sido nunca (menos personas) y que siguen manteniendo esta actitud, así como algunos que el fallecimiento de un familiar le supuso volver a la fe, a un reencuentro con Dios y con persona creyentes.  
Es frecuente, en todo caso, encontrar sentimientos de ra-

## Ética Humanismo y Sociedad

bia dirigidos a Dios, así como cultivar sentimientos de esperanza de reencuentro y de que el ser querido viva en el “cielo” en términos familiares para los cristianos, o alguna forma de supervivencia en la naturaleza o cosmos.

### Las creencias ayudan

Un trabajo de Joffe muestra cómo los credos religiosos estimulan la superación de las pérdidas de seres queridos por medio de la fe, la plegaria, la meditación, los rituales, las creencias sobre la vida y la muerte, buscando ayudar a los que sufren a superar su malestar y aumentar los sentimientos positivos y el bienestar psicológico, afectivo y espiritual. La autora refiere cómo Pargament y Koenig (1997) tomaron la noción de Lazarus y Folkman de 1986 de afrontamiento y desarrollaron el concepto de afrontamiento religioso, definiéndolo como aquel “tipo de atontamiento donde se utilizan creencias y comportamientos religiosos para prevenir y/o aliviar las consecuencias negativas de sucesos de vida estresantes, tanto como para facilitar la resolución de problemas”.

En el afrontamiento religioso positivo incluyeron ítems tales como: la apreciación de Dios como benevolente, la intención de colaborar con Dios, la búsqueda de una relación de mayor contacto con Dios, la búsqueda de apoyo espiritual de parte del grupo religioso y de los representantes de la misma, la confianza por entero en Dios, el ofrecer ayuda espiritual a otras persona, la purificación religiosa por medio de plegaria, oraciones y el pedir y otorgar perdón, entre otros más.

Aunque las creencias y las prácticas religiosas no están reservadas solamente para los momentos de pérdida y dolor, las personas que se dirigen hacia la religión en busca de ayuda en aquellas situaciones de la vida que son más estre-

santes. Muchos de los mecanismos religiosos parecen estar diseñados específicamente para ayudar a las personas en sus momentos de gran dolor. Es saludable creer.

Los representantes de las comunidades religiosas, a partir de su diversa formación religiosa, de la dimensión ética (los valores), de la religión profesada y desde un profundo sentimiento de compasión por el dolor ajeno, suelen en general estar capacitados para brindar acompañamiento a aquellos que sufren enfermedades y han de morir, como a sus familiares que se preparan para enfrentar dicha pérdida; brindan consuelo a los que enfrentados con la muerte de sus seres queridos, deben transitar y atravesar las distintas etapas del duelo.

El consuelo y el acompañamiento de representantes religiosos (agentes de pastoral cristianos, rabinos, pastores y lamas...), pueden ser visto como promotores de alivio del malestar físico y psicológico y del aumento de sensaciones y estados de mayor paz, bienestar, armonía y calma espiritual.

Este tipo de ayuda espiritual puede ser considerado como un tipo de asistencia que permite a los sujetos religiosos que atraviesan duelos por pérdida de seres queridos, lograr una mayor comprensión del sentido de la vida, estimular en ellos una conexión más positiva consigo mismos y con los demás y con el presente, a partir de valores y aspectos espirituales presentes en cada religión.

Grün, monje cristiano alemán, uno de los autores más leídos en estos últimos años por quienes buscan espiritualidad al alcance de todos, no duda en afirmar que “nuestro duelo debe ser diferente”. Nuestro duelo debe ser distinto del de quienes carecen de esperanza. La esperanza en lo que nos espera en la hora suprema marca nuestra forma de abordar la propia muerte, así como la de las personas queridas. No estaría de más dar el espacio oportuno a la dimensión espiritual en quien desea entablar relaciones de ayuda con el doliente.

## Personajes de la Endocrinología

### Hans Christian Hagedorn (1888 -1971)

**H**ans Christian Hagedorn fue uno de los médicos más renombrados y pioneros de la diabetología Danesa en el siglo pasado. Fundó el Steno Diabetes Center en Copenhague y fue su Director Jefe durante 26 años.

El eminente fisiólogo Dr. Hans Christian Hagedorn, trabajó e investigó ampliamente sobre la insulina en la Universidad de Copenhague, aportando y descubriendo un micro-método para la determinación de la glicemia.

Fue además director del Nordisk Insulin Laboratorium y pudo a través de sus investigaciones y resultados fabricar la famosa insulina denominada NPH (Neutral Protamin Hagedorn), que se ha venido empleando desde aquel momento en todo el mundo, llegando a convertirse en la insulina ideal para las pre-mezclas con insulina regular. Su utilización como una insulina de acción intermedia en dos inyecciones subcutáneas al día fue muy difundida posterior a su descubrimiento y permitió elevar la calidad de vida de los pacientes con diabetes mellitus.

Poco después del descubrimiento de la insulina por Banting y Best en 1921, el profesor August Krogh (1874-1949), Premio Nobel de Fisiología, y el Dr. Hans Christian Hagedorn (1888-1971), un joven diabetólogo danés, obtuvieron los derechos de los descubridores en Toronto para producir insulina para los diabéticos en los países escandinavos.

Esto constituyó la base para el establecimiento de Nordisk Insulinlaboratorium en 1923. August Krogh, Hagedorn, y Kongsted obtuvieron por estos años las Cartas Reales para la organización Insulinlaboratorium Nordisk como institución sin fines de lucro en el año 1926.

Ese mismo año, la Fundación Nordisk fue inaugurada, para apoyar la investigación en fisiología y endocrinología, especialmente la investigación en diabetes en los países escandinavos. Seguido a estos acontecimientos, se creó el Steno Memorial Hospital, dirigido por Hans Christian Hagedorn, en el año 1932 por el Nordisk Insulinlaboratorium con el fin de apoyar el tratamiento de diabetes.

En el año 1928 Elliott P. Joslin escribió en uno de sus



famosos textos *“estaremos realmente agradecidos cuando la insulina se pueda administrar en una forma tal que su acción tenga una mayor duración y se puedan evitar los efectos agudos de su aplicación (“peak effect”)”*.

En 1936, Hagedorn junto a Norman Jensen descubrieron que los efectos de la insulina inyectada puede prolongarse mediante la adición de protamina obtenida a partir de semen de trucha de río. A la insulina se le añadió protamina, y la mezcla fue llevada a pH 7 para la creación de la inyección definitiva (Hagedorn HC, Norman JB, Krarup NB. Protamine insulin. JAMA 1936, 106: 177-180).

Así nació la insulina NPH ideada por Hagedorn la cual permitió resolver los dos paradigmas planteados por Joslin. Esta mezcla fue patentada a fines de ese mismo año.

Hans Christian Hagedorn es reconocido como uno de los médicos más eminentes de la historia médica Danesa. Padece de diabetes en los años finales de su vida y escribió entre sus citas póstumas *“La dulzura de la vida se reduce gradualmente, dejando paso al arrepentimiento y al consuelo en la religión”*. En los últimos años de vida del Prof. Hagedorn, también se vio aquejado de Parkinson, falleciendo el 6 de octubre de 1971.

**Dr. Francisco Pérez B.**  
Editor

## Rincón de la Bioestadística

# Representación gráfica de datos multivariantes

Gabriel Cavada Ch.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

<sup>2</sup>División de Bioestadística, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

## Graphical representation of multivariate data

Generalmente la información que se recolecta es “multivariante”, es decir, cada sujeto o unidad de observación está caracterizada por más de un atributo que ha sido medido en dicho sujeto, esto es lo que se llama en lenguaje técnico que cada sujeto es un “vector p-variante”, así el i-ésimo sujeto es representado por un objeto p-dimensional de la siguiente forma:

$$\vec{X} = (X_1, X_2, \dots, X_p)$$

Donde cada  $X_i$  representa una de las características del sujeto.

Por ejemplo, si estamos interesados en caracterizar una muestra de oficiales de aviación, que a su vez está compuesta por pilotos e ingenieros y cada sujetos está caracterizado por 6 variables a saber:

clase	0: ingenieros 1: pilotos
y1	inteligencia
y2	relación formal
y3	dinamismo
y4	agudeza
y5	coodinación censorsa motriz
y6	perseveración

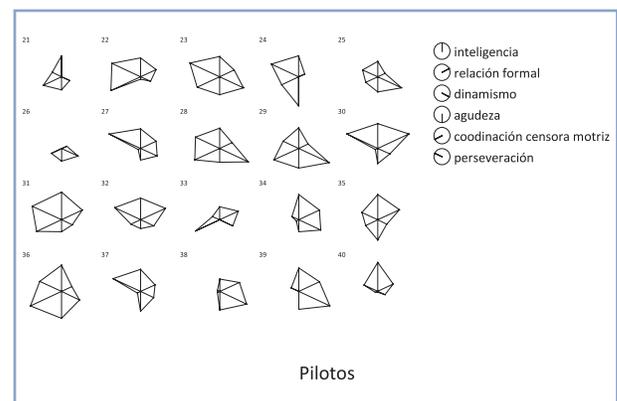
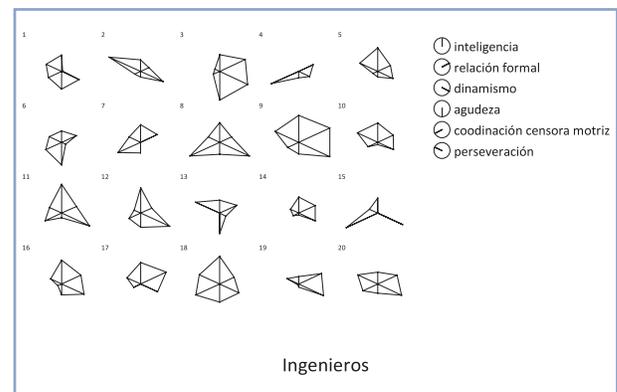
Cuyos datos se pueden observar al final del texto.

Cada sujeto está caracterizado por 6 variables y la clase a que pertenece, esto es, cada sujeto es representado en un vector 6-dimensional.

Un desafío interesante es hacer una representación gráfica en que simultáneamente se expresen las 6 variables, con el fin de establecer la taxonomía entre ingenieros y pilotos así ¿Cómo será la confluencia de ellas?

Una primera representación es hacer un gráfico de estrellas, que consiste en representar cada variable sobre cada uno de los radios que se pueden dibujar en un hexágono regular (dado que son 6 las componentes del vector de caracterización), sin embargo, cada radio será prolongado o disminuido de acuerdo a lo medido en cada variable y el fin de estas prolongaciones unidas por una recta, así se obtienen polígonos de 6 lados para cada sujeto que parecen estrellas, ahora la

idea es observar si las estrellas de los ingenieros son distintas a la de los pilotos. Este modo de representación permite hacer los siguientes gráficos:

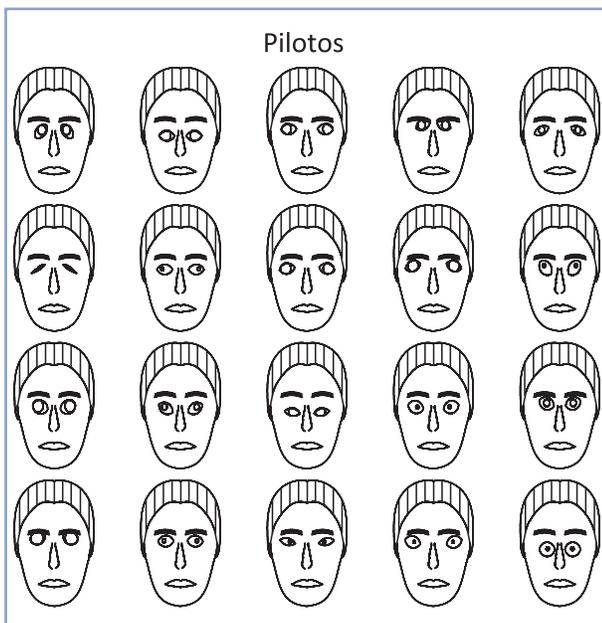
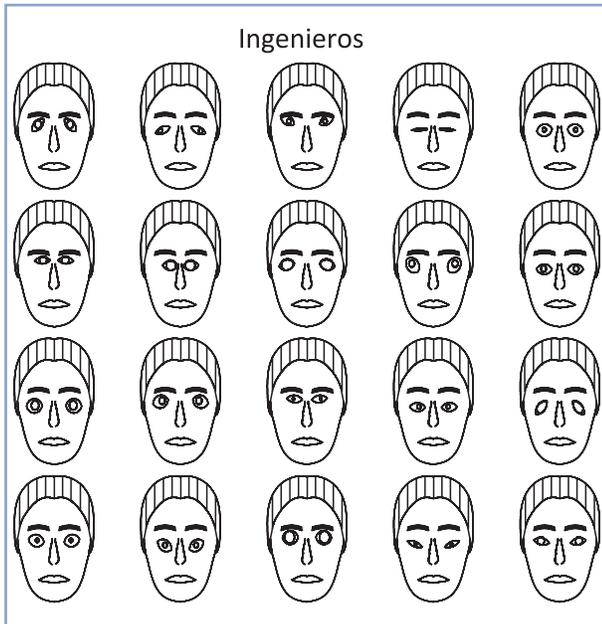


Con cierto ojo entrenado podrían observarse las diferencias más notables entre ambos grupos de estrellas, o incluso observar sujetos atípicos dentro de cada grupo.

Otra propuesta para representar información multivariante, fue propuesta por Chernoff en el año 1980, que consiste en asociar cada variable a distancias definidas en un rostro humano, tales como: tamaño de los ojos, ángulo de los ojos, tamaño de las pupilias, ángulo de las cejas y todas las características morfológicas identificables en el rostro huma-

## Rincón de la Bioestadística

no. Este tipo de representación sólo fue posible difundirla en los últimos tiempos en concordancia con el desarrollo de los programas computacionales. Los datos de ingenieros y pilotos se ven como sigue:



El principal objetivo de este artículo fue mostrar técnicas de representación gráfica poco conocidas en bioestadística o medicina, que sin embargo, con un poco de innovación y creatividad podrían ser bastante atractivas.

### Datos

clase	y1	y2	y3	y4	y5	y6
0	121	22	74	223	54	254
0	108	30	80	175	40	300
0	122	49	87	266	41	223
0	77	37	66	178	80	209
0	140	35	71	175	38	261
0	108	37	57	241	59	245
0	124	39	52	194	72	242
0	130	34	89	200	85	242
0	149	55	91	198	50	277
0	129	38	72	162	47	268
0	154	37	87	170	60	244
0	145	33	88	208	51	228
0	112	40	60	232	29	279
0	120	39	73	159	39	233
0	118	21	83	152	88	233
0	141	42	80	195	36	241
0	135	49	73	152	42	249
0	151	37	76	223	74	268
0	97	46	83	164	31	243
0	109	42	82	188	57	267
1	132	17	77	232	50	249
1	123	32	79	192	64	315
1	129	31	96	250	55	319
1	131	23	67	291	48	310
1	110	24	96	239	42	268
1	47	22	87	231	40	217
1	125	32	87	227	30	324
1	129	29	102	234	58	300
1	130	26	100	256	58	270
1	147	47	82	240	30	322
1	159	37	80	227	58	317
1	135	41	83	216	39	306
1	100	35	83	183	57	242
1	149	37	94	227	30	240
1	149	38	78	258	42	271
1	153	27	89	283	66	291
1	136	31	83	257	31	311
1	97	36	100	252	30	225
1	141	37	110	250	27	243
1	164	32	76	187	30	264

## Noticias

### Noticias SOCHED

Lanzamiento de Manual de Endocrinología Clínica, editado por los académicos UC Eugenio Arteaga y René Baurand, el cual contó con el Patrocinio de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.

La Dra. Gloria López fue elegida por aclamación como Presidenta de la Asociación de Sociedades Científicas Médicas, ASOCIMED, de la cual SOCHED es miembro.

Las Dras. Carolina Loureiro y Jeannette Linares, becadas de endocrinología pediátrica de la UC y U de Chile (IDIMI) respectivamente, resultaron favorecidas con la Beca Merck-SOCHED.

Curso Diabetes on line: este curso corresponde a la difusión vía online del curso de diabetes organizado por SOCHED cuyo director fue el Dr. Davidoff. Este tipo de iniciativas permite hacer actividades conjuntas entre la Sociedad Médica y sus filiales y ampliar la llegada a zonas más alejadas

### Calendario de Cursos, Simposios y Congresos

#### *XXXI World Congress of Internal Medicine*

Fecha: 11 al 15 de noviembre

Lugar: Espacio Riesco, Santiago, Chile

Páginas Web: [www.smschile.cl](http://www.smschile.cl)

[http://www2.kenes.com/wcim\\_sp/pages/home.aspx](http://www2.kenes.com/wcim_sp/pages/home.aspx)

### Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas

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

### Día Mundial de la Diabetes



El Día Mundial de la Diabetes se ha mantenido desde el año 1991 como la campaña de concienciación sobre la diabetes más importante del mundo. Instaurada por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una respuesta al alarmante aumento de los casos de diabetes en el mundo.

Este día corresponde a una campaña que presenta cada año un tema elegido por la IDF que se centra en distintos aspectos relacionados con la comunidad internacional que trabaja en este ámbito o que padece de esta enfermedad. Si bien es cierto que las campañas temáticas diseñadas por la IDF se ejecutan durante todo el año, el día que se reconoce mundialmente como fecha de celebración es el 14 de noviembre. La representatividad de este día se escogió ya que se conmemora el nacimiento de Frederick Banting, que, junto con Charles Best, concibieron la primera idea que condujo al descubrimiento de la insulina en 1922.

El tema escogido por la IDF para el período 2009-2013 en el día mundial de la Diabetes es: Diabetes, Educación y Prevención. Dado que la enfermedad afecta a un número cada vez más creciente de personas (366 millones de personas que viven con diabetes) y que cada diabético y sus familias son responsables del 95% de la atención que necesitan, es que la IDF define como de suma importancia el hecho que los pacientes y sus familias reciban una continua educación de alta calidad, individualizada, de acuerdo a sus necesidades y proporcionada por profesionales de la salud calificados.

Se considera además, que alrededor de 300 millones de personas en el mundo están en riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, la cual en muchos de los casos se puede prevenir si existe una pesquisa precoz por ejemplo de intolerancia a la glucosa y/o resistencia a la insulina, la cual se puede corregir con cambios en el estilo de vida. Los mensajes para la campaña 2009-2013 son:

- Conozca los riesgos y signos de alerta de la diabetes
- Sepa cómo hacer frente a la diabetes y a quién consultar
- Aprenda a controlar la diabetes

El Día Mundial de Diabetes lo celebran más de 200 asociaciones miembros de la IDF en más de 160 países de todo el mundo, así como todas las asociaciones y organizaciones, empresas, profesionales sanitarios y personas con diabetes y sus familias. De este modo, la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED) se adhiere a esta campaña de educación y prevención en este emblemático día 14 de noviembre de 2013.

*Dr. Francisco Pérez  
Editor*

## Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

<b>Término</b>	<b>Abreviatura o Sigla</b>	<b>Término</b>	<b>Abreviatura o Sigla</b>
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) <sub>2</sub> D2
Somatostatina	SS	1,25-dihidroxi-ergocalciferol	1,25 (OH) <sub>2</sub> D2
Subcutáneo	sc	1,25-dihidroxi-vitamina D3,	1,25 (OH) <sub>2</sub> D3
Sulfato de Dehidro Epi Androsterona	DHEA-S	1,25-dihidroxi-colecalciferol	1,25 (OH) <sub>2</sub> 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) <sub>2</sub> D3
Valor Normal o de referencia	VN	24,25-dihidroxi-colecalciferol	24,25 (OH) <sub>2</sub> 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.

## **S U P L E M E N T O**

**Trabajos presentados en  
modalidad oral o "poster", en el**

# **XXIII Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes**

**11 - 14 de Octubre 2012  
Valdivia-Chile**

## TL 1 - PROTEÍNA C REACTIVA (PCR) DURANTE EL CICLO MENSTRUAL DE ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1 (DM1)

**PM Merino**<sup>1,2</sup>, **D Martínez**<sup>2</sup>, **P López**<sup>2</sup>, **F Pérez-Bravo**<sup>3</sup>, **G Iñiguez**<sup>2</sup>, **A Castro**<sup>2</sup>, **F Cassorla**<sup>2</sup>, **E Codner**<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría. Campus Centro, Escuela de Medicina, Universidad de Chile. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Materno Infantil, Universidad de Chile. <sup>3</sup>Laboratorio de Nutrición, Departamento de Nutrición, Escuela de Medicina Universidad de Chile.

**Introducción:** Las mujeres con DM1 tienen un perfil adverso en cuanto a las complicaciones crónicas comparadas con los hombres, cuya explicación no es clara. Es posible que cambios inflamatorios relacionados al ciclo menstrual, que sólo se observan en mujeres, podrían tener un rol en la patogenia de las complicaciones crónicas en este género. Se desconoce si adolescentes con DM1 tienen un proceso inflamatorio subclínico durante fase lútea (FL) y si hay variaciones de PCR durante el ciclo menstrual en pacientes con DM1. **Objetivo:** Comparar los niveles de PCR durante fase folicular (FF) y FL en adolescentes postmenárgicas con DM1, y evaluar su relación con índice de masa corporal (IMC), IGF-1 y HbA1c. Evaluar la prevalencia de PCR > 3 mg/L, nivel considerado un factor de riesgo cardiovascular en adultos. **Métodos:** Evaluamos a 25 adolescentes con DM1 y 21 sanas (C) durante FF y FL. PCR fue medida con uELISA kit. La ovulación se determinó por una progesterona salival > 3 ng/ml en los días 21-23. Se utilizaron estadísticas no paramétricas (Mann-Whitney y Wilcoxon). **Resultados:** Adolescentes con DM1 mostraron mayores niveles de PCR en comparación con C en FL ( $4,7 \pm 2,9$  y  $1,7 \pm 2,3$  µg/ml, respectivamente,  $p = 0,03$ ). PCR fue más alta en FL que en FF en DM1 (Wilcoxon test pareado,  $p = 0,03$ ), pero no en C ( $p > 0,05$ ). Ambos grupos presentaron una proporción similar de ciclos ovulatorios (50% DM1 y 31,8% C,  $p > 0,05$ ). DM1 presentaron menores niveles de IGF-1 sólo durante FL ( $284,0 \pm 66,4$  y  $343,4 \pm 38,7$  ng/ml, respecto a C,  $p < 0,0001$ ). En el grupo DM1, los niveles de PCR lútea se correlacionan con IMC, pero no con HbA1c e IGF-1. PCR > 3 ng/ml fue más prevalente en DM1 que C en FF y FL (34,5% vs 4,3% y el 55,2% vs 8,7%, respectivamente, ambos  $p < 0,0001$ ). **Conclusión:** Los niveles de PCR son más altos en adolescentes con DM1 durante todo el período menstrual, pero aquellas con DM1 presentan un aumento en FL vs FF, que no se observa en adolescentes sanas. Estos cambios, sumado al mayor porcentaje de pacientes con PCR elevadas, puede estar relacionado con el alto riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres con DM1 (Fondecyt 1100123).

## TL 2 - ASOCIACIÓN ENTRE ESTADO INFLAMATORIO Y NUTRICIÓN DE HIERRO EN SUJETOS CON DIABETES MELLITUS Y OBESIDAD

**Daniela Hormazábal**, **Mónica Andrews**, **Ingrid Acevedo**, **Néstor Soto**, **Miguel Arredondo**.

Laboratorio de Micronutrientes, INTA, Universidad de Chile. Servicio Endocrinología, Hospital San Borja Arriarán.

**Introducción:** Niveles aumentados de ferritina se asocian a la presencia de síndrome metabólico y además, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El desbalance redox producido por el hierro podría ser una de las causas que se asocia a este riesgo. **Objetivo general:** Estudiar la asociación entre estado nutricional, estrés oxidativo, nutrición de hierro e inflamación en sujetos obesos con y sin diabetes tipo 2. **Metodología:** Se estudiaron 40 sujetos obesos (OB), 40 obesos con DM2 (DMOB), 40 con DM2 con esta-

do nutricional normal (DM) y 40 controles (C), todos de sexo masculino, mayores de 30 años. Se les determinó parámetros bioquímicos y de nutrición de hierro. Además se aisló células mononucleares periféricas (CMPs) y se les extrajo RNA para la cuantificación mediante qRT-PCR de genes asociados a inflamación (TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, IL-6, TLR-2 y TLR-4) y asociados al metabolismo de hierro (hepcidina). Además, se les determinó actividad de la Hem Oxigenasa 1 (HO1), TBARS, actividad de GSH y SOD. **Resultados:** En sujetos OB, DM y DMOB se encontró una mayor concentración de ferritina que en los sujetos C (ANOVA de una vía:  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$  y  $p < 0,001$ , respectivamente). Los sujetos DM y DMOB presentaron elevados niveles de PCRus (ANOVA de una vía:  $p < 0,05$  para ambos). Los individuos OB, DM y DMOB tenían una elevada concentración de TBARS (ANOVA de una vía:  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ , respectivamente). La actividad de HO1 fue mayor en sujetos OB y DM (ANOVA de una vía:  $p < 0,05$  y  $p < 0,001$ , respectivamente). Se encontró una correlación positiva entre TBARS y ferritina en los DMOB ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,006$ ) y mediante regresión lineal múltiple se encontró una asociación entre diabetes, obesidad y los niveles de ferritina ( $p < 0,0001$ ), TBARS ( $p < 0,0001$ ) y PCRus ( $p = 0,008$ ). La abundancia relativa de TNF- $\alpha$ , IL-6, Hecidina, NF- $\kappa$ B, TLR-2 y 4 fue mayor en DM y DMOB ( $p < 0,0001$ ). Sólo la expresión de NF- $\kappa$ B se encontró aumentada en OB ( $p < 0,01$ ). **Conclusiones:** Demostramos que los sujetos con diabetes y/o obesidad tienen elevada PCRus y expresión de genes tales como hepcidina, TNF- $\alpha$ , IL-6, NF- $\kappa$ B, TLR-2/4, los que exacerban la inflamación y perpetúan el estado de insulino resistencia. La adiposidad de los sujetos tendría un papel fundamental en la propagación del estrés oxidativo, sin embargo, la inflamación en la DM2, sería independiente de la magnitud de la adiposidad de los sujetos. Financiado por FONDECYT 1110080.

## TL 3 - EFECTO DE LA INGESTA AGUDA DE VANILINA SOBRE LA CONCENTRACIÓN SANGUÍNEA DE GLUTATION Y RESISTENCIA INSULÍNICA EN SUJETOS DELGADOS Y OBESOS

**José E. Galgani**, **Giannella Leonelli**, **Karla Vásquez**, **Alejandra Espinosa**, **Fernando Carrasco**.

Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

**Objetivo:** La obesidad se caracteriza por un estado pro-inflamatorio y pro-oxidante. Su atenuación puede reducir la resistencia insulínica (RI). La NADPH oxidasa es una fuente no mitocondrial de especies reactivas de oxígeno, la cual tiene mayor expresión en modelos animales de obesidad. Su actividad enzimática puede ser inhibida *in vitro* y *ex vivo* por la vanilina (un ingrediente alimentario). Se evaluó el efecto de la ingesta aguda de vanilina sobre la concentración sanguínea de glutatión y RI en delgados y obesos. **Diseño y Sujetos:** Mediante un diseño cruzado, aleatorio y doble-cego, 8 hombres delgados ( $22 \pm 1$  [SE] años y  $23 \pm 1$  kg/m<sup>2</sup>) y 10 hombres obesos (30  $\pm$  3 años y  $32 \pm 1$  kg/m<sup>2</sup>) ingirieron 600 mg de vanilina o placebo seguido de la ingesta de 75 g de glucosa. Se midió la concentración sérica de glucosa, ácidos grasos libres e insulina, y la concentración eritrocitaria y plasmática de glutatión, durante dos horas posterior a la ingesta de glucosa. Se utilizó el índice de Matsuda para estimar la RI. **Resultados:** En ayuno, obesos vs delgados tuvieron mayor glicemia ( $115 \pm 3$  vs  $86 \pm 2$  mg/dl;  $p < 0,0001$ ) e insulinemia ( $19 \pm 2$  vs  $10 \pm 1$  mU/ml;  $p < 0,01$ ). Además, los obesos tuvieron menor concentración eritrocitaria de glutatión total ( $2,0 \pm 0,2$  vs  $2,8 \pm 0,3$  mmol/l;  $p < 0,05$ ), mientras que la razón glutatión total/oxidado tendió a ser menor ( $27 \pm 7$  vs  $53 \pm 15$ ;  $p = 0,08$ ). Tanto la concentración sérica de ácidos grasos libres ( $p = 0,92$ ) como la

plasmática de glutatión (total y oxidado;  $p > 0,19$ ) fueron similares en ambos grupos. En respuesta a la glucosa, obesos vs delgados mantuvieron una menor concentración eritrocitaria de glutatión total ( $p = 0,03$ ), junto con mayor concentración plasmática de glutatión oxidado ( $2,7 \pm 0,3$  vs  $1,2 \pm 0,1$  mmol·min/L;  $p = 0,01$ ), mayor RI (i.e., menor índice de Matsuda;  $1,6 \pm 0,2$  vs  $4,0 \pm 0,4$ ;  $p < 0,001$ ) y menor supresión de la concentración sérica de ácidos grasos libres evaluado por una elevada área bajo la curva ( $507 \pm 56$  vs  $227 \pm 19$   $\mu\text{mol}\cdot\text{min}/\text{L}$ ;  $p < 0,001$ ). En obesos, no hubo diferencias en los parámetros medidos después de la ingesta de vanillina vs placebo. Sin embargo, en delgados, se observó una menor RI posterior a la ingesta de vanillina vs placebo ( $4,3 \pm 0,6$  vs  $3,6 \pm 0,6$ ;  $p = 0,04$ ). Esta diferencia no se acompañó de cambios en la concentración de glutatión en eritrocito y plasma ( $p > 0,31$ ).

**Conclusión:** La menor RI posterior a la ingesta de vanillina sugiere un potencial efecto *in vivo* en humanos. Análisis posteriores permitirán acercarse a los mecanismos involucrados.

#### TL 4 - RESISTENCIA A LA INSULINA EN OBESIDAD INFANTIL EVALUADA EN UN MODELO BIOLÓGICO *IN VITRO*

*Paulina Bustos, Karen Toledo, Katia Sáez<sup>2</sup>, Sylvia Asenjo<sup>1</sup>. Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad Farmacia, <sup>1</sup>Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, <sup>2</sup>Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción.*

La obesidad se asocia a resistencia a la insulina, alteración temprana que precede al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Los monocitos humanos de sangre periférica poseen mecanismos dependientes de transportadores de glucosa sensibles a la insulina. **Objetivo:** Evaluar el efecto de la resistencia a la insulina a través de un modelo *in vitro* con macrófagos derivados de monocitos THP-1 en niños obesos. **Metodología:** La captación de glucosa estimulada por insulina se midió en macrófagos de la línea celular THP-1, que se incubaron con sueros de 27 niñas y 24 niños portadores de obesidad (IMC  $\geq$  percentil 95, CDC), de edad promedio de  $11,7 \pm 1,6$  años. La resistencia a la insulina se evaluó según el índice HOMA-IR. Se determinó el perfil lipídico en analizador semi-automático (Cobas C111, Roche). Se utilizó células monocíticas THP-1, que se diferenciación a macrófagos por estímulo con Phorbol 12-Myristate 13-Acetate (PMA) durante 48 h. Los macrófagos se incubaron con una concentración fisiológica de  $10^{-10}$  M de insulina por 12 h y luego con los sueros estériles de niños obesos por otras 12 h. La captación de glucosa fue medida después de la incubación de las células con 2-deoxi-glucosa (2-DOG) y 2-DOG tritiada (2-DOG [<sup>3</sup>H]) durante 10 min a temperatura ambiente. La captación de glucosa se expresó como porcentaje (%) del control incubado con insulina y con suero de paciente normopeso. **Resultados:** La captación de glucosa en el cultivo de macrófagos THP-1 aumentó en un 7% al incubarlos con una concentración fisiológica de insulina. La incubación de las células con los sueros de niños obesos disminuyó en un  $17,4 \pm 6,0\%$  la captación de glucosa en los macrófagos THP-1 estimulados con insulina respecto del control donde las células se incubaron sólo con insulina o con insulina y suero de paciente normopeso. El modelo de regresión lineal mostró una correlación negativa y significativa entre la captación de 2-DOG en macrófagos THP-1 y la insulinemia ( $r = -0,23$ ,  $p < 0,05$ ), el índice HOMA-IR ( $r = -0,33$ ,  $p < 0,05$ ) y la concentración plasmática de colesterol LDL ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,05$ ). **Conclusión:** La captación de glucosa en el modelo estandarizado con macrófagos THP-1 estimulados con insulina permite evaluar la resistencia a la insulina periférica y demostrar que la captación de glucosa está disminuida precozmente en niños portadores de obesidad.

#### TL 5 - EFECTO DE LA MODALIDAD DE LACTANCIA EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y PARÁMETROS METABÓLICOS EN LACTANTES HIJOS DE MADRES OBESAS

*Jorge Sapunar, Sergio Muñoz, Marcela Molina, Martín Alanís, Claudia Cartes, Javiera Pineda, Jaime Inostroza.*

*Centro de Excelencia CIGES, Departamento de Medicina Interna, Departamento de Pediatría y Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de La Frontera.*

**Introducción:** La modalidad de lactancia y el estado nutricional de la madre son factores involucrados en el desarrollo de Síndrome Metabólico (SM) en escolares. Las interacciones entre estas 2 variables son múltiples, sin embargo, existe poca información respecto al efecto de la modalidad de lactancia en los hijos de madres obesas. **Objetivo:** Conocer el efecto de la modalidad de lactancia en la composición corporal y parámetros metabólicos en lactantes hijos de madres obesas considerando variables de control. **Método:** Estudio de cohortes realizado a partir de un ensayo clínico que evaluó una nueva fórmula láctea en hijos de mujeres obesas. Se compararon los grupos en lactancia materna ( $n = 57$ ) y con fórmula láctea de uso habitual ( $n = 62$ ). Los desenlaces evaluados en los lactantes fueron composición corporal por DEXA, concentraciones séricas de glucosa, insulina, IGF-1 y leptina. Estos parámetros se registraron a los 3 y 12 meses de edad. Las variables de control fueron el sexo, estado nutricional neonatal (p IPN SOCHIPE) e IMC materno. La asociación entre modalidad de lactancia y los desenlaces a los 12 meses modelados por variables de control fue evaluada por prueba de hipótesis para variables continuas. **Resultados:**

Variables	Lactancia materna	Fórmula láctea	Valor p
% grasa	38,73	38,79	0,47
Insulina	8,6	11,7	0,03
Glicemia	95,3	101,5	0,015
HOMA IR	1,99	2,93	0,02
QUICKI	0,36	0,34	0,037
IGF-1	65,2	78,95	0,035
Leptina	3,37	2,92	0,141

**Conclusiones:** Los lactantes alimentados con fórmula láctea maternizada tienen parámetros metabólicos más desfavorables que aquellos con lactancia materna, a pesar de no diferir en su composición corporal.

#### TL 6 - DIFERENCIAS EN LA EXPRESIÓN GÉNICA DE *KLOTHO* EN PLACENTAS DE RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO NACIDOS PEQUEÑOS, ADECUADOS Y GRANDES PARA SU EDAD GESTACIONAL. RELACIÓN CON PESO Y TALLA DE NACIMIENTO

*Andy Torres, María Cecilia Johnson, María Angélica Boric, Juan José Castro, Verónica Mericq, Fernando Cassorla, Germán Iñiguez. IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*

**Resumen:** *Klotho* es una proteína que se ha relacionado con el envejecimiento, regula el metabolismo óseo, y se ha sugerido que sería capaz de regular la señalización inducida por insulina e IGF-I. El posible rol de *Klotho* en el crecimiento prenatal es desconocido. **Objetivo:** Determinar la expresión génica del mensajero de *Klotho* en la placa basal (PB) y placa coriónica (PC) de placentas de recién nacidos pequeños, adecuados y grandes para su edad gestacional (PEG, AEG,

GEG, respectivamente). **Sujetos y Métodos:** Se estudiaron 50 placentas de recién nacidos de término, de las cuales 14 fueron PEG, 21 AEG y 15 GEG. Se obtuvo muestras de sangre de cordón y de la PC y la PB de las placentas. Se estudió la expresión génica de *Klotho* por RT-PCR normalizada con la expresión del gen de la subunidad 18S del rRNA. La concentración de *Klotho* en sangre de cordón (SC) se midió por ELISA. **Resultados:** Se muestran en la tabla como promedio  $\pm$  EEM. Las diferencias se estudiaron por Anova o Kruskal-Wallis y las regresiones por Pearson o Spearman según distribución de los datos.

	PEG (n = 14)	AEG (n = 21)	GEG (n = 15)
Edad gestacional (semanas)	38,6 $\pm$ 0,4	39,1 $\pm$ 0,3	39,9 $\pm$ 0,2
Peso nacimiento (SDS)	-1,75 $\pm$ 0,12 <sup>a</sup>	0,13 $\pm$ 0,15	2,36 $\pm$ 0,14 <sup>b</sup>
Talla nacimiento (SDS)	-1,65 $\pm$ 0,19 <sup>a</sup>	0,33 $\pm$ 0,14	1,03 $\pm$ 0,20 <sup>b</sup>
Peso placenta (g)	493,7 $\pm$ 17,8 <sup>a</sup>	617,6 $\pm$ 23,1	832,7 $\pm$ 36,3 <sup>b</sup>
Expresión génica placa coriónica (mRNA <i>Klotho</i> /18S)	0,70 $\pm$ 0,05	0,64 $\pm$ 0,05	0,56 $\pm$ 0,07
Expresión génica Placa Basal (mRNA <i>Klotho</i> /18S)	0,86 $\pm$ 0,05 <sup>c,d</sup>	0,71 $\pm$ 0,05	0,59 $\pm$ 0,06
<i>Klotho</i> en SC (ng/ml)	707 $\pm$ 62 <sup>e</sup>	849 $\pm$ 50	760 $\pm$ 57

<sup>a</sup>p < 0,05 PEG vs AEG y GEG. <sup>b</sup>p < 0,05 GEG vs AEG y PEG. <sup>c</sup>p < 0,05 mRNA *Klotho* PEG-PB vs PEG-PC. <sup>d</sup>p < 0,05 mRNA *Klotho* PEG-PB vs AEG-PB y GEG-PB. <sup>e</sup>p < 0,05 *Klotho* en SC PEG vs AEG.

**Resultados:** La expresión de *Klotho* fue mayor en la placa basal de las placentas PEG (0,86  $\pm$  0,05) en comparación a las AEG (0,71  $\pm$  0,05) y GEG (0,59  $\pm$  0,06). Se encontró además, una correlación inversa entre el mRNA de *Klotho* en la PB de las placentas con el peso placentario (r = -0,349; p = 0,013), el peso de nacimiento (r = -0,429; p = 0,002) y la talla de nacimiento (r = -0,387; p = 0,005). **Conclusión:** Este es el primer reporte que muestra la expresión placentaria de *Klotho* y su relación con la antropometría del recién nacido, sugiriendo que *Klotho* podría estar participando en la modulación del crecimiento intrauterino. Fondecyt 1110240.

#### TL 7 - KLOTHO INHIBE LA FOSFORILACIÓN DE IGF-IR, AKT Y ERK1/2 INDUCIDA POR IGF-I EN PLACENTA HUMANA DE TÉRMINO

Germán Iñiguez, Ernesto Torres, Juan José Castro, Cecilia Johnson, Verónica Mericq, Fernando Cassorla  
IDIMI, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

**Introducción:** *Klotho* es una proteína de transmembrana, asociada con la longevidad, la cual se ha sugerido que inhibiría la señalización intracelular inducida por IGF-I. **Objetivo:** Estudiar el efecto de *Klotho* sobre la señalización inducida por IGF-I en explantes placentarios humanos. **Método:** Se estudió mediante Western blot el efecto de la preincubación con *Klotho* a diferentes dosis en la fosforilación inducida por IGF-I de IGF-IR, AKT y ERK1/2 en explantes placentarios de la placa basal (PB) y coriónica (PC) provenientes de 25 placentas de término de recién nacidos adecuados para la edad gestacional. **Resultado:** Se muestra en la tabla el efecto de IGF-I 10<sup>-8</sup>M *Klotho* sin/con *Klotho* 2 x 10<sup>-6</sup>M, como veces de incremento sobre la condición basal  $\pm$  EEM. Las diferencias se estudiaron usando la prueba de t de Student pareado o Wilcoxon.

		IGF-I	IGF-I + <i>Klotho</i>
IGF-IR (veces)	PC	11,88 $\pm$ 3,37	4,42 $\pm$ 0,57*
	PB	10,61 $\pm$ 2,62	4,89 $\pm$ 0,95*
AKT (veces)	PC	17,05 $\pm$ 3,06	7,51 $\pm$ 1,25*
	PB	12,70 $\pm$ 2,80	6,56 $\pm$ 1,80*
ERK <sub>1/2</sub> (veces)	PC	1,63 $\pm$ 0,15	1,17 $\pm$ 0,12*
	PB	1,49 $\pm$ 0,11	1,13 $\pm$ 0,10*

\*p < 0,05 IGF-I vs IGF-I+ *Klotho*.

**Conclusión:** Se muestra por primera vez que *Klotho* es capaz de inhibir la fosforilación de IGF-IR, AKT y ERK 1/2 inducida por IGF-I en explantes placentarios humanos. Estos resultados sugieren que *Klotho* podría estar participando en el crecimiento prenatal regulando la señalización de IGF-I en placentas humanas de término. Fondecyt 1110240.

#### TL8 - DIFERENCIAS EN EL CONTENIDO PROTEICO Y FOSFORILACIÓN BASAL DE AKT, MTOR Y S6K1/2 EN PLACENTAS HUMANAS DE TÉRMINO DE NIÑOS PEQUEÑOS (PEG), ADECUADOS (AEG) Y GRANDES (GEG) PARA LA EDAD GESTACIONAL

Juan José Castro<sup>1</sup>, Ernesto Torres<sup>1</sup>, Peña V<sup>2</sup>, Cecilia Johnson<sup>1</sup>, Verónica Mericq<sup>1</sup>, Fernando Cassorla<sup>1</sup>, Germán Iñiguez<sup>1</sup>.  
Instituto de Investigaciones Materno Infantil, IDIMI, Facultad de Medicina Universidad de Chile.

**Introducción:** Previamente hemos reportado un mayor contenido proteico de IGF-I, IGF-IR y AKT en placentas PEG vs GEG. Hasta el momento en placenta, no existe información sobre la activación río abajo de AKT. **Objetivo:** Determinar el contenido proteico y fosforilación basal de AKT, mTOR, y S6K1/2 en placentas humanas de término de recién nacidos PEG, AEG y GEG. **Metodología:** Estudiamos 42 placentas provenientes de embarazos de término. Se determinó el contenido proteico y la fosforilación basal de AKT, mTOR, y S6K1/2 por WesternBlot en la placa coriónica (PC) y en la placa basal (PB) de las placentas. **Resultados:** Se muestran en la tabla como promedio  $\pm$  EEM. Las diferencias se estudiaron por ANOVA o Kruskal-Wallis.

		PEG n = 14	AEG n = 14	GEG n = 14
AKT Total (UA)	PC	2,13 $\pm$ 0,47 <sup>a</sup>	1,73 $\pm$ 0,39	0,97 $\pm$ 0,18
	PB	2,91 $\pm$ 1,06 <sup>a</sup>	1,31 $\pm$ 0,28	0,92 $\pm$ 0,12
mTOR Total (UA)	PC	3,70 $\pm$ 1,03*	0,70 $\pm$ 0,15	2,82 $\pm$ 0,86 <sup>#</sup>
	PB	3,66 $\pm$ 0,95*	0,88 $\pm$ 0,21	1,85 $\pm$ 0,51 <sup>#</sup>
S6K <sub>1/2</sub> Total (UA)	PC	4,37 $\pm$ 0,93*	1,71 $\pm$ 0,39	4,54 $\pm$ 1,00 <sup>#</sup>
	PB	4,68 $\pm$ 1,21	2,36 $\pm$ 0,81	3,50 $\pm$ 0,74
Fosfo AKT Ser (UA)	PC	0,15 $\pm$ 0,06	0,24 $\pm$ 0,07	0,09 $\pm$ 0,04 <sup>#</sup>
	PB	0,11 $\pm$ 0,04*	0,27 $\pm$ 0,07	0,06 $\pm$ 0,02
Fosfo mTOR (UA)	PC	1,58 $\pm$ 0,62 <sup>a</sup>	1,66 $\pm$ 0,31	0,42 $\pm$ 0,11 <sup>#</sup>
	PB	1,45 $\pm$ 0,51 <sup>a</sup>	1,43 $\pm$ 0,33	0,35 $\pm$ 0,07 <sup>#</sup>
Fosfo S6K <sub>1/2</sub> (UA)	PC	1,21 $\pm$ 0,23*	5,95 $\pm$ 1,94	2,00 $\pm$ 0,67 <sup>#</sup>
	PB	0,97 $\pm$ 0,36*	4,61 $\pm$ 1,02	1,76 $\pm$ 0,54 <sup>#</sup>

p < 0,05; \*PEG vs AEG; <sup>a</sup>PEG vs GEG; <sup>#</sup>GEG vs AEG.

**Conclusión:** El mayor contenido proteico y la menor fosforilación basal de mTOR y S6K1/2 en placentas PEG y GEG en comparación con las AEG sugieren que el sistema de transducción de señal AKT/ mTOR/ S6K1/2, asociado a la activación de IGF-IR/ IR, estaría participando en la modulación del crecimiento fetal en humanos. Fondecyt 111 0240.

### TL 9 - EFECTOS DEL CRECIMIENTO DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA EN RNPT DE MUY BAJO PESO PEG VS AEG EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y EL GASTO ENERGÉTICO BASAL

*Carolina Sepúlveda<sup>1</sup>, Cinthya Urquidí<sup>3</sup>, Enrica Pittaluga<sup>2</sup>, Germán Iñiguez<sup>1</sup>, Alejandra Ávila<sup>1</sup>, Fernando Carrasco<sup>4</sup>, Verónica Mericq<sup>1</sup>.*

*<sup>1</sup>IDIMI, <sup>2</sup>Unidad de Neonatología Hospital Dr. Sótero del Río, <sup>3</sup>Escuela de Salud Pública Universidad de Chile, <sup>4</sup>Departamento de Nutrición, Universidad de Chile.*

**Introducción:** El crecimiento compensatorio rápido, se asocia con riesgo metabólico adverso en adultos jóvenes nacidos de término. Esto no ha sido estudiado en pacientes con antecedentes de haber sido pretérmino de muy bajo peso comparados AEG vs PEG. **Objetivo:** Determinar si existen diferencias en la Composición Corporal (CC), el Gasto Energético Basal (GER) y variables metabólicas, entre recién nacidos de pretérmino de muy bajo peso AEG vs PEG. Evaluar si estas diferencias se relacionan a un período determinado del primer año de vida. **Sujetos:** 67 RNPT MBP, (40 AEG, 27 PEG) en seguimiento como parte del programa nacional de prematuros **Estudio:** A la edad de  $6,7 \pm 0,5$  años se realizó: Composición Corporal por DEXA, Gasto Energético Basal medido por calorimetría indirecta y muestra de sangre de ayunas para evaluación metabólica. **Resultados:** Los RNPT MBP PEG son más delgados, pequeños y con menor medida de cintura y cadera. Poseen menores niveles de HDL, mayor porcentaje de masa grasa total, en la región de interés (ROI) y masa grasa troncal que los RNPT AEG (ajustado por edad, sexo e IMC). El patrón de ganancia de peso es distinta entre los dos grupos. Existe una correlación directa entre la ganancia de peso en los primeros tres meses de vida posnatal y el porcentaje de masa grasa total, troncal y en la región de interés. E inversamente con el Gasto Energético Basal y con la Masa Libre de Grasa. La ganancia de peso entre los 6 y 12 meses, en los PEG, se correlaciona con el porcentaje de masa grasa total y central; mientras que en los AEG se correlaciona sólo con el Gasto energético basal y con el Gasto energético basal/Masa libre de grasa para el período comprendido entre los 6 y los 9 meses. A la edad de los 6 años, los pacientes de bajo peso de nacimiento y de mayor masa grasa, tienen tendencia a tener mayor nivel de insulina. **Conclusión:** Las diferencias en la antropometría, en la Composición Corporal y en el Gasto Energético Basal entre los RNPT MBP PEG y AEG se correlaciona con períodos tempranos de crecimiento. Nosotros creemos que estas diferencias se asocian a mayor masa magra en los AEG.

### TL 10 - EN TRASPLANTE RENAL INFANTIL LA SUSPENSIÓN PRECOZ DE CORTICOIDES MEJORA MASA ÓSEA TRABECULAR, CORTICAL Y SE ASOCIA MEJORÍA DE TALLA, IGF-1, RECAMBIO ÓSEO Y 25 (OH) VITAMINA D: ESTUDIO RANDOMIZADO CONTROLADO

*María Loreto Reyes, Paulina Salas, Viola Pinto, Francisco Cano, Verónica Mericq, Magdalena González, Luis Michea, Ángela Delucchi. Departamento de Pediatría, Unidad de Metabolismo Óseo, Pontificia Universidad Católica de Chile, Universidad de Chile, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna y Hospital Exequiel González Cortés.*

El uso de corticoides como inmunosupresor en niños con trasplante renal (Tx) puede comprometer la acreción mineral ósea post-Tx. **Objetivo:** Determinar el efecto de la suspensión precoz de corticoides en

incremento de masa ósea y su relación con crecimiento y marcadores de recambio óseo, 25OH vitamina D (25OHD) y factores de crecimiento. **Diseño:** Estudio prospectivo, randomizado, abierto, multicéntrico en primer Tx en niños de bajo riesgo inmunológico, 2 brazos de tratamiento: corticoides (CC) y micofenolato-tacrolimus (SC). Seguimiento a 1 año. **Métodos:** Laboratorio: Fosfatasa alcalinas totales, óseas específicas y ácidas, PTH, IGF1, IGFBP3; 25OH vitamina D, otras múltiples variables metabólicas. DXA: Contenido mineral óseo total y composición corporal. Tomografía computada periférica (pQCT): Densidades minerales volumétricas de radio, tibia, 4 y 65%, trabecular, cortical, total, ajustadas o no por área de sección de corte. Estadísticas: Correlación de Person, modelo mixto de correlación, test de Student,  $\chi^2$ . **Resultados:** 30 pacientes: 14 SPC (7M;7F), y 16 con corticoides (CC) (10M,6F), (prom  $\pm$  DS) edad  $7,8 \pm 4,3$  a, Talla  $-2,3 \pm 0,99$  DS. El grupo SC vs grupo CC tiene mayor incremento Z talla, densidad cortical de tibia 65% (SC vs CC=  $6,3\%$  vs  $-2,3\%$ ,  $p < 0,05$ ) y radio 65% (SC vs CC=  $10,1\%$  vs  $-0,9\%$ ;  $p < 0,01$ ); Densidad trabecular ajustada por CSA radio 4% (SC vs CC=  $36,5\%$  vs  $2,7\%$ ;  $p < 0,01$ ). Las correlaciones con resultados significativos en forma independiente son muy numerosas, como resumen, el incremento en contenido mineral óseo total se asocia significativamente a los incrementos en densidades corticales y trabeculares de radio 4 y 65%. El incremento en talla se asocia con los incrementos en la mayoría de las variables densitométricas. Las densidades trabeculares se asocian a aumento de 25OH vitamina D, IGF-1 y disminución de PTH. Las ganancias en la mayoría de los sitios y densidades se asocian a disminución de las Fosfatasa alcalinas y ácidas. **Conclusiones:** Estos hallazgos muestran un efecto positivo de la suspensión de corticoides sobre la acreción mineral, sugieren que parte del incremento en la acreción mineral es reflejo del incremento en el crecimiento longitudinal, se produce en parte por la mejoría en el estado de vitamina D, disminución de PTH y probablemente debido a una mejoría de la enfermedad metabólica ósea de la insuficiencia renal (disminución de osteomalasia y resorción ósea aumentada). Fondecyt 1080166.

### TL 11 - ALTA FRECUENCIA DE MUTACIÓN BRAF V600E EN CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES, ASOCIACIÓN CON MARCADORES DE DIFERENCIACIÓN CELULAR Y FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS

*Fernando Osorio, Pedro Pineda, Patricio Cabané, Alejandra Lanas, C Morales, J Espinoza, V Tapia. Sección Endocrinología, Hospital Clínico Universidad de Chile.*

El Carcinoma Papilar (CP) es la neoplasia tiroidea más frecuente. La mutación BRAF V600E es de frecuencia variable y asociado a evolución clínica desfavorable, especialmente en tumores con mayor número de alelos mutados. **Objetivos:** Determinar en pacientes chilenos con CP la frecuencia de BRAF V600E, su asociación con la expresión de marcadores de diferenciación celular, y con parámetros clásicos de etapificación y pronóstico. **Material y Método:** Se obtuvieron muestras de biopsia rápida quirúrgica. Se extrajo DNA genómico detectando la mutación por PCR Alelo Específico. En muestras seleccionadas se confirmó la presencia o ausencia de BRAF V600E por secuenciación. Se extrajo mRNA del tejido y cDNA por transcripción reversa, analizando la expresión de tres marcadores (NIS, Tiroglobulina y GLUT-1) normalizados con  $\beta$ -actina por PCR convencional. **Resultados:** Se montó un protocolo de PCR con alta reproducibilidad. De las 56 muestras de CP analizadas, un 69,6% presentaban la mutación BRAF V600E. En 15 muestras control de tejido tiroideo normal

(TN) no se detectó la mutación. En los CP V600E (+) observamos bandas de amplificación de distinta intensidad, que se explicarían por distintas proporciones de alelos mutados. Los CP V600E (+) fueron agrupados según intensidad arbitraria de amplificación en alta (A) y baja (B). En análisis global CP V600E (+) vs (-), sólo encontramos diferencia en edad (44,7 vs 33,9 años,  $p = 0,002$ ). En subanálisis de CP V600E (+) A vs V600E (-) + V600E (+) B, hubo diferencias en edad (45,4 vs 37,4 años,  $p = 0,016$ ) y en tamaño tumoral (20,8 vs 14,4 mm,  $p = 0,031$ ). No hubo diferencias en otros criterios clínicos ni histológicos. Para marcadores celulares, se analizó CP V600E (+), CP V600E (-) y TN, encontrando entre CP V600E (+) y TN, menor expresión de NIS (0,90 vs 1,45 Unidades Arbitrarias (UA),  $p = 0,038$ ) y TG (0,52 vs 1,16 UA,  $p < 0,005$ ), y aumentada de GLUT-1 (1,45 vs 0,99 UA,  $p = 0,016$ ). **Conclusiones:** Estimamos una alta prevalencia de CP V600E (+) en población chilena. Los casos CP V600E (+) son de mayor edad y tamaño tumoral, con evidencias de mayor desdiferenciación. Los CP V600E (+) son heterogéneos, lo que explicaría la falta de asociación con factores pronósticos en el análisis global y hace necesario estudios de cuantificación de carga alélica. A partir de este primer estudio nacional, proponemos estudios prospectivos y multicéntricos que permitan precisar la relevancia pronóstica de esta mutación.

#### TL 12 - MICROCARCINOMAS DE MUY BAJO RIESGO NO TRATADOS CON RADIOYODO

*Carlos Utreras, Claudia Ramos, Jesús Véliz, Nelson Wohlk. Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente.*

**Introducción:** La incidencia de los microcarcinomas papilares (MPC) ha aumentado más 400% en los últimos tres décadas. Sin embargo, el tratamiento óptimo de estos pacientes sigue siendo controversial. Según los últimos consensos (Europeo y ATA) y trabajos recientes (HIL0, ESTIMABL), el radioyodo no estaría recomendado en los pacientes MPC de bajo riesgo. Desde hace 10 años, en nuestro servicio los MPC de muy bajo riesgo (MPCMBR); definido como variedad clásica; unifocal; sin invasión vascular y sin compromiso capsular y ganglionar, no han sido tratados con radioyodo. **Objetivo:** Conocer la evolución de los MPCMBR tratados con cirugía exclusiva. **Material y Método:** Se revisó la base de datos de los pacientes con cáncer de tiroides controlados en nuestra sección. De 429 pacientes, 88% fueron carcinomas papilares, y 13% (55 pacientes) de éstos cumplieron con los criterios de MPCMBR. Se seleccionaron 52, que tenían un seguimiento mayor a un año. **Resultados:** 87% eran mujeres; edad promedio 48 años (rango 24-70). La punción con aguja fina fue sugerente de cáncer en 15/36 pacientes (42%), TSH promedio 4,3 uUI/ml (rango 0,01-75). Se realizó tiroidectomía total o subtotal en 69% de los pacientes y en el resto, lobectomía o lobectomía más istmectomía. Tamaño tumoral promedio fue 4,6 mm (rango 1-10). La biopsia reveló tiroiditis crónica en 8%. El seguimiento se realizó cada 6 meses con tiroglobulina (Tg) y anticuerpos antiTg bajo supresión con LT4 y ecografía cada 6 meses en los primeros dos años y luego anual. El seguimiento promedio fue 5,7 años (rango 1-25). De los 52 pacientes en seguimiento, una (2%) paciente de 57 años, con tiroidectomía total, microcarcinoma de 5mm y tiroiditis crónica, presentó elevación persistente de Tg, con doblaje de ésta a los 2,6 años. No hubo evidencia imagenológica de metástasis cervicales o a distancia, por lo que se mantiene en observación. Ningún paciente requirió nueva cirugía o tratamiento con radioyodo. **Conclusión:** Nuestros resultados son similares los publicados en la li-

teratura internacional, confirmando que los MCTMBR tienen una muy baja probabilidad de recidivar, aunque no hayan sido tratados con radioyodo.

#### TL 13 - DESARROLLO DE NUEVO TEST MULTIGENÉTICO PARA DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS TIROIDEOS INDETERMINADOS

*Hernán González, Rodrigo Martínez, Sergio Vargas, Soledad Urra, Loreto Véliz, Ignacio Goñi, Augusto León, Lorena Mosso, Eugenio Artega, Antonieta Solar.*

*Departamento de Cirugía Oncológica, Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

La punción aspirativa con aguja fina es el examen de elección para determinar la naturaleza de un nódulo tiroideo. Sin embargo, aproximadamente 15% de los nódulos son informados como indeterminados, incluyendo las atipias de significado incierto, la neoplasia folicular y sospechoso de malignidad (Bethesda III, IV y V). En general, a estos pacientes se les indica cirugía en forma innecesaria dado que sólo el 20-25% tienen cáncer. Esto hace necesario contar con una herramienta diagnóstica que permita identificar a los nódulos benignos. **Objetivo:** Desarrollar un test clasificador que, basado en la expresión de múltiples genes integrados por un algoritmo, permita diferenciar nódulos malignos de los benignos. **Métodos:** Búsqueda sistemática en PUBMED de marcadores moleculares relacionados con cáncer papilar de tiroides. Se realizó una pre-selección de 17 genes como biomarcadores. Se obtuvo muestras frescas de nódulos malignos y nódulos benignos. La expresión de los genes se analizó por PCR en tiempo real. Se utilizó el promedio de los valores de CT para generar curvas ROC. Los valores de CT de todos los genes se ingresaron al software bioinformático STAR como grupo inicial de "entrenamiento" para generar un algoritmo clasificador que mejorara la curva ROC. Esta nueva curva ROC se utilizó para obtener la exactitud analítica (sensibilidad y especificidad), **Resultados:** Se obtuvo muestras de 82 nódulos tiroideos de pacientes sometidos a tiroidectomía total, 46 cáncer papilar (32 variedad usual y 24 variante folicular) y 36 benignos (28 hiperplasia coloidal y 8 adenomas foliculares). La frecuencia de tiroiditis no fué significativamente diferente entre ambos grupos. Para cada gen se generó una curva ROC, resultando en áreas bajo la curva entre 0,65 y 0,88. El software STAR generó más de 85 millones de combinaciones genéticas obteniendo algoritmos con curvas ROC con áreas bajo la curva de 0,74-0,93. Como prototipos de algoritmos finales se identificaron aquellos con la mayor especificidad posible con una sensibilidad máxima (mayor a 95%). Con este criterio se obtuvo un algoritmo con área bajo la curva de 0,93, sensibilidad de 96% y falsos positivos de 7%. **Conclusión:** Hemos generado un prototipo de test multigenético que permite clasificar a los nódulos tiroideos. Luego de validación clínica, este test podría ser utilizado en pacientes con nódulos indeterminados identificando aquellos con nódulos benignos.

#### TL 14 - UTILIDAD DE TEST MULTIGENÉTICO PARA CLASIFICAR NÓDULOS TIROIDEOS. DATOS PRELIMINARES

*Hernán González D.<sup>1</sup>, Claudia Campusano M.<sup>2</sup>, Felipe Valenzuela P.<sup>2</sup>, Rodrigo Martínez<sup>1</sup>.*

*<sup>1</sup>Departamento Cirugía Oncológica y <sup>2</sup>Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

**Introducción:** Clásicamente, el estudio y decisiones terapéuticas en el manejo de los nódulos tiroideos se basan en la punción aspirativa

con aguja fina (PAAF). Sin embargo, aproximadamente 15% de los nódulos son informados como indeterminados, incluyendo las atipias de significado incierto, la neoplasia folicular y sospechosos de malignidad (Bethesda III, IV y V). La tendencia actual es que a estos casos se les sugiera cirugía para aclarar el diagnóstico, haciendo imprescindible tener otras herramientas para evitar procedimientos innecesarios ya que muchos tienen diagnóstico final benigno. **Objetivo:** Estudio piloto descriptivo que evalúa la capacidad clasificadora de un prototipo de test multigénico en pacientes con nódulos tiroideos. **Material y Métodos:** Se obtuvieron muestras frescas de los nódulos tiroideos de pacientes sometidos a tiroidectomía en pabellón. Se dividieron en tres grupos; pacientes con diagnóstico preoperatorio benigno (grupo A), maligno (grupo B) e indeterminado (grupo C). La expresión génica se analizó por PCR en tiempo real para un grupo de genes previamente seleccionados por un algoritmo clasificador. El puntaje del algoritmo clasificó la muestra como maligno o benigno, basado en un punto de corte predefinido en la curva ROC. El bioquímico a cargo de este análisis era ciego a los datos clínicos de los pacientes. El resultado del test se comparó con la biopsia definitiva de la pieza quirúrgica como gold standard. **Resultados:** En el Grupo A (histología benigna, n = 12), la biopsia final fue benigna en todos los casos. El test genético fue concordante en 10 y discordante en 2 casos. En el Grupo B (histología maligna, n = 14), todos los casos tuvieron biopsia final con diagnóstico de carcinoma papilar. El test clasificador fue concordante en 12 casos y discordante en 2 casos. En el grupo C, (indeterminado, n = 12) todos los pacientes tuvieron una histología final benigna. En este grupo, el test clasificador fue concordante con la histología final (test benigno) en 11 casos y discordante (test maligno) en 1 caso. **Conclusión:** En este estudio preliminar, el test genético clasificador de nódulos tiroideos tiene una buena correlación con la histología final. La validación clínica en muestras obtenidas por PAAF permitirá contar con una herramienta adicional en el estudio preoperatorio de los nódulos tiroideos, especialmente los con diagnóstico cito-histológico incierto.

### TL 15 - ANTICUERPOS ANTI TPO EN LA ENCUESTA NACIONAL DE SALUD (ENS) CHILE 2009-2010 Y SU INFLUENCIA EN LOS PUNTOS DE CORTE DE TSH

*Lorena Mosso<sup>1</sup>, Paula Margozzini<sup>2</sup>, Pamela Trejo<sup>1</sup>, Sandra Solari<sup>2</sup>, Eugenio Arteaga<sup>1</sup>. Departamentos de Endocrinología<sup>1</sup>, Salud Pública<sup>2</sup> y Laboratorios Clínicos<sup>3</sup>. Pontificia Universidad Católica de Chile.*

**Objetivo:** Nuestro objetivo fue describir la epidemiología de AcTPO en la población chilena y determinar el valor normal de TSH al excluir los sujetos AcTPO positivos. **Metodología:** La ENS Chile 2009-2010 incluyó 5.416 sujetos >15 años representativos del país. Se midió TSH aleatoriamente a 2785, utilizando el ensayo electroquimioluminiscente ROCHE (VN: 0,3-4,2 uUI/mL). Se determinó AcTPO (ensayo inmunoensayo AXSYM-ABBOT, VN < 12 ul/mL) en 2493 de estos sujetos sin antecedente de patología tiroidea. Se describe la prevalencia de AcTPO (+) de según edad, sexo, nivel educacional y estado nutricional. Se determina la mediana y los percentiles 2,5 y 97,5 para TSH en la población total, sin antecedentes tiroideos y sin antecedentes y TPO (-). **Resultados:** Un 10,1% de la población chilena sin antecedentes tiroideos presentó AcTPO (+), 8% en hombres y 12,2% en mujeres. El porcentaje de (+) varió directamente con la edad: 4,1% entre 15-24 años, 7,8% entre 25-44 años, 16,1% entre 45 y 64 años y 15,9% en > 65 años (p < 0,05); inversamente con nivel educacional: 14,9% en bajo, 9,9% en medio y 8% en alto (p < 0,01); y directamente con estado nutricional: enflaquecido: 2,3%, normal: 7,5%, sobrepeso: 13,5%,

obeso: 19,7% (p < 0,005). Existió una relación directa entre el valor de TSH y el porcentaje de sujetos con AcTPO (+): 4,2% (TSH < 1), 3,9% (1-2), 6,7% (2-3); 10,5% (3-4); 17,7% (4-5), 16,2% (5-6), 33,4% (6-7); 48,7% (7-8), 47,1% (8-9), 37,7% (> 9). El valor de TSH para cada población se muestra en la tabla. **Conclusiones:** La prevalencia de AcTPO (+) aumenta con la edad, es mayor en el sexo femenino y tiene directa relación con los niveles de TSH. Llama la atención la fuerte correlación positiva con el estado nutricional y negativa con el nivel educacional, hechos no descritos a nivel mundial y semejante a lo que ocurre con otras enfermedades crónicas. Al excluir a los sujetos con AcTPO (+), el punto de corte de TSH baja lo que se asocia a aumento de la prevalencia de hipotiroidismo en la población. Tabla: Valores de mediana y percentil 2,5 y 97,5 de TSH (uUI/mL) para las diferentes poblaciones y porcentaje de hipotiroidismo en la población general según punto de corte (p97,5 de las tres sub poblaciones definidas).

Población	p 2,5	mediana	p 97,5	% hipotiroidismo
Total	0,59	2,52	9,71	2,54
Sin antecedentes	0,83	2,49	7,46	4,9
Sin antecedentes ni AcTPO	0,76	2,40	6,88	5,9

### TL 16 - INHIBICIÓN KNOCK-DOWN DEL GEN DE LA 11BETA-HIDROXIESTEROIDE-DESHIDROGENASA TIPO 2 (HSD11B2) AFECTA A LOS GENES DE RESPUESTA DE LA VÍA MINERAL O CORTICOIDEA EN LA LÍNEA CELULAR ENDOTELIAL EAHY926

*Cristian A. Carvajal<sup>1,3</sup>, Alejandra Tapia<sup>1</sup>, Cristóbal Fuentes<sup>1</sup>, Carolina Valdivia<sup>1,3</sup>, Carlos F. Lagos<sup>1</sup>, Fidel Allende<sup>2</sup>, Sandra Solari<sup>1</sup>, Carmen Campino<sup>1,3</sup>, René Baudrand<sup>1</sup>, Alejandra Martínez<sup>1</sup>, Gareth I. Owen, Carlos E Fardella<sup>1,3</sup>. Departamento de Endocrinología<sup>1</sup>, Servicios Laboratorio Clínicos<sup>2</sup>, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia<sup>3</sup>.*

La hipertensión arterial afecta al 26% de la población mundial. Nuestras investigaciones indican que alrededor de 15-20% hipertensos esenciales cursarían con una deficiencia de la enzima 11beta-hidroxisteroide-deshidrogenasa tipo 2 (11BHS2), que inactiva el cortisol a cortisona, evitando la activación del receptor de mineralocorticoides (MR). **Objetivo:** Evaluar el efecto de la inhibición *knockdown* del gen de la HSD11B2 en la expresión de genes implicados en la actividad mineralocorticoide. **Métodos:** La línea celular de endotelio vascular EaHy926 (ATCC, CRL-2922) fueron transfectadas transitoriamente con siRNA HSD2 (Invitrogen) para la inhibición knock-down (KD) del mRNA de HSD11B2, previo al tratamiento con cortisol (F) 50 nM por 18 h. El RNA de HSD11B2, MR y 18S fueron cuantificados por TaqMan RT-qPCR. Se determinó también por SYBR-Green qPCR la expresión de genes asociados a la activación genómica de MR (alfa-ENAC, beta-ENAC, WNK1, Nedd4-2, y Na/K-ATPase). Los resultados se muestran como X ± SD (UA). Las comparaciones se realizaron por prueba T-test de Mann-Whitney en Prism v5.0. **Resultados:** Las células EaHy926 mostraron un aumento de la expresión del RNA-HSD11B2 cuando fueron tratadas con F (1,02 ± 0,24 vs 1,32 ± 0,15, p 0,05), luego al ser transfectadas transitoriamente con siRNA anti-HSD11B2 reducen el mRNA de HSD11B2, ya sea con el tratamiento con vehículo (V) (0,10 ± 0,15, p 0,001) o con F (0,42 ± 0,16, p 0,01), respectivamente. En células HSD11B2-KD estimuladas con F, se observó una disminu-

ción en la expresión del MR ( $1,31 \pm 0,15$  vs  $0,66 \pm 0,16$ ,  $p0,01$ ), beta-ENAC ( $1,40 \pm 0,15$  vs  $0,59 \pm 0,16$ ,  $p0,01$ ), WNK1 ( $2,00 \pm 0,45$  vs  $0,39 \pm 0,36$ ,  $p 0,001$ ) y Nedd4 2 ( $0,81 \pm 0,19$  vs  $0,41 \pm 0,12$ ,  $p 0,05$ ). No se encontró ningún cambio en la expresión de alfa-ENAC ( $0,95 \pm 0,22$  vs  $1,03 \pm 0,30$ ,  $p$  NS) y Na/K-ATPase ( $0,78 \pm 0,35$  vs  $1,16 \pm 0,56$ ,  $p$  NS). **Conclusión:** En células Eahy926, el siRNA-HSD2 disminuye la expresión del transcrito de HSD11B2, lo cual se asocia concomitantemente a una baja expresión del MR, el beta-ENAC, WNK1 y Nedd4-2, que sugiere que estos genes dependientes de la actividad de MR-también están afectados por la inhibición específica vía *knock-down* de HSD11B2. Más estudios son necesarios para reforzar estos resultados, donde el uso de los inhibidores RNA y farmacológicos podrían ser una herramienta promisoría para clarificar el rol de la 11BHS2 en hipertensión arterial. FONDEF D08i1087, FONDECYT 1100356, IMII P09/016-F. CAC y CFL becarios CONICYT.

#### TL 17 - IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES NO DERIVADAS DEL PSEUDOGEN EN 40 PACIENTES CHILENOS CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

**Helena Poggi**, Alejandro Martínez-Aguayo<sup>1</sup>, M. Lagos, E. Romeo, P. Arroyo, G. Mella.

Departamentos de Laboratorios Clínicos y <sup>1</sup>Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa (21OHD) tiene una base genética compleja, dada por la alta homología entre el gen activo que codifica para esta enzima (*CYP21A2*) y el pseudogen (*CYP21A1P*), y por la estructura de este *locus* altamente polimórfico con ambos genes repetidos en tándem. Estas características, que son la base de la mayor parte de las alteraciones encontradas en pacientes con 21OHD, dificultan el diagnóstico genético-molecular, con el que hasta ahora se lograba identificar sólo alrededor del 75% de las alteraciones. **Objetivo:** Ampliar el estudio genético-molecular del gen *CYP21A2* a través del uso de metodologías que permitan detectar rearrreglos, número de copias de gen activo y pseudogen, así como mutaciones puntuales no derivadas del pseudogen. **Sujetos y Métodos:** Para ello, se analizaron 40 pacientes con diagnóstico de las distintas formas clínicas de 21OHD, en los que por el método anteriormente en uso, se había identificado la mutación en sólo un alelo (18 pacientes) o ningún alelo (12 pacientes), o en los que no había sido posible establecer claramente el genotipo (10 pacientes). Para detectar la presencia de gen activo, pseudogen y genes híbridos se utilizó PCR para fragmentos grandes, para estimar el número de copias se usó MLPA (multiple ligation probe assay) y para identificar mutaciones puntuales se secuenció el gen activo. **Resultados:** En todos los pacientes se identificó la alteración en ambos alelos, en la mayoría de los alelos (19 de 80) se observó la mutación Arg483ProfsX58, en 2 alelos la mutación Pro267Leu y en 3 alelos se detectaron 3 mutaciones no descritas. En más del 90% de los alelos con la mutación Val281Leu, se observó la asociación de esta mutación a cuatro polimorfismos y a la presencia de un híbrido pseudogen-gen activo, conformando un haplotipo. **Conclusiones:** El uso de estas metodologías no sólo permite identificar la alteración en todos los pacientes estudiados, sino que también hace posible una mejor definición del genotipo. De esta forma, es posible confirmar el diagnóstico clínico, sobre todo en casos con un fenotipo dudoso y en el diagnóstico prenatal, además de que permite ofrecer un adecuado asesoramiento genético para el caso índice y sus familiares. Sería importante ampliar el estudio del haplotipo con la mutación Val281Leu, ya que posiblemente es responsable de la alta prevalencia de la forma no clásica de 21OHD en nuestro país.

#### TL 18 - PROGESTERONA Y TESTOSTERONA INHIBEN LA ACTIVIDAD DE LA ALDOSTERONA SINTASA Y ENZIMA QUIMERA EN UN SISTEMA *IN VITRO*

**Cristóbal A. Fuentes<sup>1</sup>**, Andrea Vecchiola<sup>1</sup>, Carlos F. Lagos<sup>1</sup>, Fidel Allende<sup>2</sup>, Carolina Valdivia<sup>1,3</sup>, Carmen Campino<sup>1,3</sup>, Alejandra Tapia<sup>1</sup>, Sandra Solari<sup>2</sup>, Cristian A. Carvajal<sup>1,3</sup>, Carlos E. Fardella<sup>1,3</sup>.

Departamento de Endocrinología<sup>1</sup>, Departamento de Laboratorios Clínicos<sup>2</sup>, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia<sup>3</sup>.

En el Congreso XXII de la SOCHED presentamos un caso de Hiperaldosteronismo Familiar tipo I que comprendía 4 generaciones, 13 niños y 16 adultos, en el cual se objetivó una paulatina normalización en los niveles de aldosterona, renina, y de su relación con el incremento en edad, lo que llevo a enmascarar el origen del cuadro hipertensivo en la mayoría de los adultos. En esa oportunidad se postuló por análisis *in silico* que la proteína híbrida podría ser inhibida por esteroides sexuales como estradiol y testosterona que aparecen con el inicio de la pubertad. **Objetivo:** Determinar el efecto de la progesterona, testosterona y estradiol sobre la producción de aldosterona generada por la enzima aldosterona sintasa silvestre (AS), y enzima quimérica (EQ) en un sistema *in vitro*. **Metodología:** AS y EQ clonados en plásmidos fueron transfectados transientemente en células HEK 293, su funcionalidad se reflejó en la producción de aldosterona previa incubación con DOC en rangos de 0,18-30µM durante 24 h. Se ensayó el efecto de Testosterona, Progesterona y Estradiol (0,625-5 µM) sobre la producción de aldosterona mediada por AS y EQ usando como sustrato 1,5µM de DOC durante 24 h. Como inhibidor control se usó Ketoconazol. La producción de aldosterona fue determinada por HPLC-MS/MS, metodología desarrollada en nuestro laboratorio. **Resultados:** Ambas enzimas, en nuestras condiciones de ensayo, presentaron una afinidad similar por el sustrato ( $K_{M-AS} = 1,056 \mu M$ ;  $K_{M-EQ} = 1,060 \mu M$ ), sin embargo, la AS pareció ser más eficiente que la EQ ( $V_{MAX-AS} = 10,86 \text{ ng/ml}$ ;  $V_{MAX-EQ} = 8,181 \text{ ng/ml}$ ). Progesterona y Testosterona inhibieron ambas enzimas, siendo más sensible a la inhibición AS ( $IC_{50 \text{ PROGESTERONA}} = 2,240 \mu M$ ;  $IC_{50 \text{ TESTOSTERONA}} = 1,690 \mu M$ ) que la EQ ( $IC_{50 \text{ PROGESTERONA}} = 3,907 \mu M$ ;  $IC_{50 \text{ TESTOSTERONA}} = 3,176 \mu M$ ). Estradiol no tuvo efecto sobre la actividad de ambas enzimas. Ketoconazol las inhibe sobre un 90% a todas las concentraciones estudiadas. **Conclusión:** Los esteroides sexuales, progesterona y testosterona inhiben a la AS silvestre y enzima quimérica lo cual podría explicar el decaimiento de la actividad aldosterona sintasa a partir de la pubertad como también la pérdida de actividad de la enzima quimérica. Los esteroides señalados podrían servir como nuevos agentes terapéuticos para generar compuestos inhibitorios específicos de la aldosterona sintasa y ser usados para el tratamiento de la hipertensión arterial. Financiamiento FONDECYT 1100356 & NMII P07/088-F.

#### TL 19 - EL POLIMORFISMO RS10951982 DEL GEN DE RAC1 Y SU ROL EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ESTRÉS OXIDATIVO

**Alejandra Tapia<sup>1</sup>**, Cristian A. Carvajal<sup>1,3</sup>, Carolina Valdivia<sup>1,3</sup>, Andrea Vecchiola<sup>1</sup>, Cristóbal Fuentes<sup>1</sup>, Carlos F. Lagos<sup>1</sup>, Fidel Allende<sup>2</sup>, Sandra Solari<sup>2</sup>, Carmen Campino<sup>1,3</sup>, Carlos E. Fardella<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup>Endocrinología, <sup>2</sup>Servicio de Laboratorios Clínicos, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, <sup>3</sup>Millennium Institute in Immunology and Immunotherapy

La hipertensión arterial (HTA) afecta a un 26% de la población Chilena, del cual el 90% tienen una etiología desconocida. Una hiperactivi-

dad del receptor de mineralocorticoide (MR) se encuentra relacionada con HTA y estrés oxidativo. Estudios recientes han identificado a la GTPasa RAC1 como potente modulador de la actividad del MR e inductor de la generación de superóxido. En este sentido, se ha asociado el polimorfismo (SNP) rs10951982 (G > A) -ubicado en el intron 1 de RAC1- produciría un aumento de la expresión de RAC1 y de la actividad mineralocorticoidea. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de rs10951982 en una cohorte de sujetos pediátricos hipertensos (HT) y normotensos (NT). **Sujetos y Métodos:** Un total de 60 sujetos pediátricos (20 HT y 40 NT) fueron estudiados. Se determinó los niveles de aldosterona sérica (AS), actividad de renina plasmática (ARP), PAI-1, malondialdehído (MDA), IL-6, IL-8 y PCRus. Se aisló gDNA a partir de leucocitos periféricos y se realizó la genotipificación de rs10951982 mediante técnicas de PCR-HRM y RFLP (TsoI). Los resultados se muestran como  $X \pm SD$ . Las comparaciones se realizaron por ANOVA, T-test y  $\chi^2$  en Prism5.0. **Resultados:** La distribución genotípica (GG/GA/AA) fue similar entre HT (0,76/0,21/0,01), NT (0,72/0,25/0,02) y grupo total (GT) (0,73/0,24/0,01). Todos en equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W). La frecuencia del alelo A es de 0,12, 0,15 y 0,14 para HT, NT y GT. En grupo total (HT + NT) los valores de AS ( $5,83 \pm 0,34$  vs  $4,18 \pm 0,48$  ng/dL,  $p = 0,01$ ) y MDA ( $0,41 \pm 0,02$  vs  $0,32 \pm 0,03$  uM,  $p = 0,03$ ) fueron mayores en sujetos con genotipo GG vs GA. No se observaron diferencias significativas en el resto de las variables. **Conclusión:** Demostramos la presencia del polimorfismo rs10951982 en una cohorte pediátrica Chilena con una frecuencia de 0,14, la cual se asemeja a los valores esperados por H-W y a los establecidos para población general en base datos SNP de NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>). Aunque no observamos diferencias significativas en la distribución de genotipo entre HT y NT, el análisis de grupo total indica que la presencia del genotipo heterocigoto GA (alelo A) disminuye los niveles de AS y MDA. Sin embargo, estudios adicionales son necesarios para apoyar la relación de este SNP con hipertensión arterial y estrés oxidativo. FONDEF D08i1087, FONDECYT 1100356 y IMII P09/016-F. CAC es becario CONICYT.

### TL 20 - ¿EL LARGO DEL MICROSATÉLITE DEL INTRON 1 DEL GEN HSD11B2 INCIDE EN LOS NIVELES DE ACTIVIDAD DE LA ENZIMA 11BIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA TIPO 2 EN SUJETOS PEDIÁTRICOS?

*Carolina Valdivia<sup>1,2</sup>, Cristian A. Carvajal<sup>1,2</sup>, Carmen Campino<sup>1,2</sup>, Fidel Allende<sup>3</sup>, Sandra Solari<sup>3</sup>, Andrea Vecchiola<sup>1</sup>, Alejandra Tapia<sup>1</sup>, Cristóbal Fuentes<sup>1</sup>, Carlos F Lagos<sup>1</sup>, Marlene Aglony<sup>1,4</sup>, Alejandro Martínez-Aguayo<sup>1,4</sup>, Gareth I Owen<sup>5</sup>, Carlos E Fardella<sup>1,2</sup>.*

<sup>1</sup>Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina; <sup>2</sup>IMII P09/016-F; <sup>3</sup>Servicio de Laboratorio Clínico, Facultad de Medicina; <sup>4</sup>Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina; <sup>5</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas; Pontificia Universidad Católica de Chile.

La enzima 11β-Hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β-HSD2), evita que el receptor de mineralocorticoides sea activado por el cortisol (F), ya que convierte el F en cortisona (E). Su actividad puede estimarse por la cantidad proporcional de F que hay respecto a la cantidad de E. En el congreso anterior nuestro grupo presentó un estudio que evaluó la influencia del largo del microsatélite (MS) en la razón F/E sérica. Estudios previos hechos para evaluar la influencia del largo de éste MS sobre los niveles de expresión/actividad de su enzima, han sido realizados en adultos o in vitro. **Objetivo:** Evaluar la asociación entre el largo de ambos alelos del MS de citosina adenina (CA) del intrón 1 del gen HSD11B2 y los indicadores urinarios de actividad de esta enzima con

tecnología de análisis de fragmentos de ADN. **Sujetos y Métodos:** 198 sujetos (4-16 años), fueron clasificados en 2 grupos: 82 hipertensos (HT) y 116 normotensos (NT). La presión arterial sistólica y diastólica se expresó como índice (valor observado/ percentil 50 para esa edad, género y estatura), (PAsi) y (PADi) respectivamente. Se midió: tetra hidro F (THF), alo-THF y tetrahidro cortisona (THE), mediante LC-MS/MS. Los resultados se expresaron en ng/12 h. Desde ADN de linfocitos periféricos se determinó el largo de los alelos del MS mediante electroforesis capilar. Se formaron 3 grupos según la longitud de los alelos: corto-corto (CC), corto-largo (CL) y largo-largo (LL). Alelo C fue definido como < 154 pares de bases (pb) y alelo L como  $\geq 154$  pb. Aquellos sujetos con ambos alelos  $\leq 150$ pb o ambos  $\geq 154$ pb fueron categorizados como genotipos extremos (GE). Los resultados se describen como mediana [Q1-Q3] y analizados con el test de Mann-Whitney o de T, con Prism v5.0. **Resultados:** Encontramos 87 sujetos CC (36HT), 94 CL (36HT) y 17 LL (10HT). El grupo CC en comparación con el grupo CL tienen una razón (THF+alo\_THF)/THE menor (2,48 [1,19-2,94] vs 2,77 [2,12-3,67],  $p = 0,0079$ ) y valores de THE mayores (5,945 [4,256-10,710] vs 4,935 [2,457-8,297]  $p = 0,0497$ ). Los sujetos con GE largos presentan una PADi mayor (1,055 [0,945-1,135] vs 1,18 [1,065-1,295],  $p = 0,0347$ ). **Conclusión:** El grupo LL tiene una mayor incidencia de HT. Los alelos largos inciden de forma negativa sobre la expresión de la enzima 11βHSD2 y mediante esta disminución los alelos largos podrían favorecer la condición PADi elevada. Financiamiento FONDEF D08i1087, FONDECYT 1100356 & IMII P09/016-F financiado por ICM. CAC y CFL son becarios CONICYT.

### TL 21 - EFECTO DE LA ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR SENSOR DE CALCIO SOBRE LA EXPRESIÓN DE FACTORES LIPOGÉNICOS Y DE SECRECIÓN EN ADIPOCITOS HUMANOS LS14

*Andrea Arreguín, Pía Villarroel, Marcela Reyes, Cecilia Fuentes, Mariana Cifuentes.*

Laboratorio de Nutrición Básica y Epidemiología Genética, INTA, Universidad de Chile.

**Introducción:** El receptor sensor de calcio extracelular (CaSR), fue descubierto hace casi 20 años en tejidos relacionados con la homeostasis del calcio. Nuestro laboratorio describió su presencia en células adiposas humanas y ha establecido que su activación se asocia con alteraciones que conllevarían a su disfuncionalidad. El aumento de la inflamación que hemos observado ante la activación del CaSR, puede llevar a alteraciones en la expresión de numerosos genes relacionados con el adecuado funcionamiento del adipocito. **Objetivos:** Evaluar el efecto de la activación del CaSR sobre la expresión de factores lipogénicos y de secreción en adipocitos humanos LS14. **Diseño Experimental:** Estudio celular *in vitro*. **Material y Métodos:** Adipocitos humanos de la línea celular LS14, diferenciados *in vitro*, fueron expuestos por 16, 48 y 72 h al activador alostérico del CaSR cinacalcet (5 μM). Se evaluó la expresión (mRNA) del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR)- γ, sintasa de ácidos grasos (FAS), lipasa de lipoproteínas (LPL), glicerol 3 fosfato deshidrogenasa (G3PDH), leptina y adiponectina mediante PCR en tiempo real. Se determinó el contenido de triglicéridos por fluorimetría. **Resultados:** En cuanto a los factores lipogénicos, la activación del CaSR en adipocitos mostró una disminución de 30% en la expresión de mRNA de PPAR-γ a las 72 h ( $p < 0,05$ ), de 49% en la expresión de LPL a las 48 h ( $p < 0,01$ ) y de 32% en la expresión de G3PDH a las 16 h ( $p = 0,01$ ). No hubo efecto del CaSR sobre la expresión de FAS. Se observó un contenido de triglicéridos 38% menor en las células diferenciadas tratadas

con cinacalcet en comparación con las células expuestas al vehículo ( $p < 0,05$ ). Con respecto a parámetros de función endocrina, se observó una disminución de 62% y 38% en la expresión de leptina a las 16 y 72 h, respectivamente ( $p < 0,05$ ). No se observó un efecto del CaSR sobre la expresión de adiponectina. **Conclusiones:** La activación del CaSR reduce el contenido de TG en adipocitos LS14 diferenciados *in vitro*, efecto que estaría asociado a la regulación a la baja de PPAR- $\gamma$ , LPL y G3PDH. Asimismo, la estimulación del CaSR disminuiría la producción de leptina. Se sugiere la participación de la proteína CaSR desregulando lipogénesis y actividad endocrina del adipocito, lo que puede contribuir a generar un estado disfuncional en el tejido adiposo. Financiamiento: Fondecyt 1110157.

## TL 22 - MECANISMOS QUE CONTRIBUYEN A LA ESTEATOSIS HEPÁTICA Y RESISTENCIA INSULÍNICA EN EL RATÓN DEFICIENTE DE AGPAT2, UN MODELO DE LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA

*Victor Cortés, Anil Agarwal, Abhimanyu Garg, Jay D Horton. Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Pontificia Universidad Católica de Chile. Departamento de Genética Molecular, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, USA.*

**Introducción:** Mutaciones en el gen 1-acilglicerol-3-fosfato-O-aciltransferasa 2 (*AGPAT2*) causan lipodistrófica congénita generalizada (LCG) en humanos. Para determinar los mecanismos subyacentes a las complicaciones metabólicas asociadas a la deficiencia de *AGPAT2*, se generaron ratones *Agpat2*<sup>-/-</sup>. **Diseño Experimental:** Deleción génica en ratones de experimentación y caracterización bioquímica y molecular del fenotipo metabólico. **Materiales y Métodos:** Los ratones *Agpat2*<sup>-/-</sup> fueron generados por recombinación homóloga. Los niveles de transcritos para acetil-CoA carboxilasa 1 (*ACC1*), sintasa de ácidos grasos (*FAS*), elongasa de ácidos grasos de cadena muy larga, miembro 6 (*ELOVL6*), esteroil Co-A desaturasa 1 (*SCD1*) y monoacilglicerol aciltransferasa isoforma 1 (*MGAT1*) fueron cuantificados por qRT-PCR. *ACC-1*, *FAS* se cuantificaron por inmunoblot. Los niveles de glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol, glicógeno y glucosa-6-fosfato fueron determinados por métodos bioquímicos o inmunológicos. La tasa de síntesis de ácidos grasos se determinó *in vivo* por medio de la marcación con agua-<sup>3</sup>[H]. La tasa de síntesis de triglicéridos se midió en cultivos primarios de hepatocitos por medio de la marcación con glicerol-<sup>14</sup>[C]. **Resultados:** Los ratones *Agpat2*<sup>-/-</sup> carecen completamente de tejido adiposo blanco y pardo y manifiestan tempranamente resistencia insulínica, diabetes y esteatosis hepática. La acumulación de triglicéridos hepáticos es mayor en machos que en hembras (48,2 mg/g vs 32,6 mg/g, respectivamente). No existen diferencias sexuales en el nivel de resistencia insulínica. A nivel hepático, los transcritos de genes involucrados en la síntesis de ácidos grasos como *ACC1*, *FAS*, *ELOVL6* y *SCD* están entre 3 y 5 veces aumentados en ratones *Agpat2*<sup>-/-</sup>. Concordantemente, *ACC1* y *FAS*, así como la tasa de síntesis de ácidos grasos y triglicéridos están aumentadas 4 veces en estos ratones. *MGAT1* está aumentada entre 24 y 50 veces en el hígado de los ratones *Agpat2*<sup>-/-</sup>, sugiriendo la activación de una vía alternativa para la síntesis de glicéridos. Para determinar la contribución de la grasa dietética al desarrollo de la esteatosis hepática, se administró una dieta sin grasa por dos semanas. Esto resultó en una reducción de los niveles de triglicéridos de ~50% en los ratones *Agpat2*<sup>-/-</sup>. **Conclusiones:** La esteatosis hepática en ratones *Agpat2*<sup>-/-</sup> es causada por una lipogénesis de novo exagerada y por depósito ectópico de grasa dietética en los hepatocitos.

## TL 23 - DETERMINACIÓN DE GENES ASOCIADOS A LA INFLAMACIÓN EN CÉLULAS HEPG2 DESAFIADAS CON ALTAS CONCENTRACIONES DE HIERRO

*Mónica Andrews, Miguel Arredondo. INTA, Universidad de Chile.*

**Introducción:** Se ha demostrado que el hierro (Fe) constituye un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El hígado cumple un rol fundamental en el manejo de la sobrecarga de este nutriente en condiciones de inflamación. **Objetivo:** Evaluar la expresión de genes de la inflamación y función mitocondrial en células HepG2 desafiadas a altas concentraciones de Fe y/o glucosa, IL-6 y/o cloruro de cobalto. **Metodología:** Células HepG2 fueron cultivadas en medio  $\alpha$ -MEM por 5 días, desafiadas con 20 ó 40  $\mu$ M Fe ó 20 mM/40  $\mu$ M Fe. Luego, fueron desafiadas con 20 ng/ml de IL-6 y/o 100  $\mu$ M de  $\text{CoCl}_2$  por 20 h. Se determinó la abundancia relativa del RNAm de hepcidina, TNF- $\alpha$ , IL-6 y Mfn-2 mediante qRT-PCR. **Resultados:** La expresión de hepcidina aumentó 55 veces ( $p < 0,001$ ) cuando las células HepG2 fueron desafiadas a altas concentraciones de Fe y con IL-6. La abundancia relativa de los RNAm de TNF- $\alpha$  e IL-6 aumentó 82 y 44 veces respectivamente con altas concentraciones de hierro e IL-6 ( $p < 0,05$ ), el desafío con  $\text{CoCl}_2$  también indujo la expresión de ambos genes, TNF- $\alpha$  aumentó 85 veces e IL-6 84 veces ( $p < 0,001$ ). La adición de glucosa e IL-6 produjo un aumento sinérgico en la expresión de ambos genes: 260 veces para TNF- $\alpha$  y de 500 veces para IL-6 ( $p < 0,001$ ). La expresión de Mfn-2 disminuyó en todas las condiciones experimentales. **Conclusiones:** El hierro induce una respuesta inflamatoria en células HepG2 desafiadas de forma crónica a altas concentraciones del metal, lo que se refleja en el aumento de la expresión de genes asociados a la inflamación. Esta respuesta se ve exacerbada en presencia de glucosa y de un estímulo pro-inflamatorio.

## TL 24 - EFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL NEONATAL EN EL RIESGO DE SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS OBESOS DE 2 COMUNAS DE LA VII REGIÓN. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES ANIDADO

*Jorge Sapunar, Paula Bustos, Katia Sáez, Sergio Muñoz, Sylvia Asenjo. Centro de Excelencia CIGES, Universidad de La Frontera. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Facultad de Farmacia, Facultad de Ingeniería, Universidad de Concepción.*

El síndrome metabólico (SM) es una condición prevalente en niños con obesidad y que les confiere un riesgo cardiovascular aumentado en la vida adulta. El SM resulta de complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales, entre los cuales está la desnutrición fetal. El índice ponderal neonatal (IPN) tendría mayor validez que el peso de nacimiento como indicador del estado nutricional neonatal. **Objetivo:** Conocer el efecto del estado nutricional neonatal, establecido por las 3 curvas de IPN disponibles en Chile, en el riesgo de SM, definido por los criterios de la IDF y de Cook, en escolares obesos de la comunas de Concepción y Coronel. **Método:** Estudio de Casos y Controles anidado en una cohorte de niños obesos entre 10 y 18 años de las comunas de Concepción y Coronel. En cada niño se obtuvieron los criterios antropométricos y analíticos necesarios para definir SM. Retrospectivamente se registraron edad gestacional, talla y peso de nacimiento para estimar el IPN. Se consideraron variables de control edad, género, IMC z score y antecedentes familiares relacionados con SM. Se consideró variable de respuesta dicotómica SM según IDF y/o Cook. La variable de exposición fue tener IPN  $c_2$  o  $t$  test). El riesgo de SM se expresó como OR, que se obtuvo en un modelo de regresión logística múltiple. **Resultados:** 149/401 niños obesos tenían SM por

IDF y 159/401 por Cook. Entre las variables de control sólo el IMC fue diferente entre los grupos con SM y sin SM (34,2 vs 31,1 por IDF, 33,4 vs 31,4 por Cook). La proporción de sujetos con IPN < p10 al utilizar la curva de Lagos fue significativamente mayor en los niños con SM según IDF ( $p = 0,03$ ). En cambio cuando SM fue definido por Cook sólo observamos diferencia significativa con la curva de Juez ( $p = 0,02$ ). El riesgo de SM según IDF estaba significativamente aumentado los niños con IPN < 10 en la curva de Lagos (OR 2,12 IC 95% 1,1-4,45  $p = 0,047$ ). No encontramos interacción entre la variable IPN < 10 y el IMC z score. **Conclusión:** Los niños obesos con desnutrición neonatal (IPN < p10) según la curva de Lagos tienen un riesgo aumentado de SM y este efecto no está relacionado con el IMC z score que el sujeto tenía al ser evaluado. La desnutrición neonatal definida por la curva de Juez presenta la menor magnitud de asociación con el riesgo de SM.

### TL 25 - ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA LA ETIOPATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EL SÍNDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN ADULTA

*Fidel Allende<sup>1</sup>, Sandra Solari<sup>1</sup>, Carmen Campino<sup>2,5</sup>, Cristian A Carvajal<sup>2,3</sup>, Carlos F Lagos<sup>2,3</sup>, Andrea Vecchiola<sup>2</sup>, Carolina Valdivia<sup>2</sup>, René Baudrand<sup>2,5</sup>, Gareth I Owen<sup>4,5</sup>, Cristóbal A Fuentes<sup>2</sup>, Alejandra Tapia<sup>2</sup>, Carlos E Fardella<sup>2,5</sup>.*

<sup>1</sup>Departamento de Laboratorios Clínicos, <sup>2</sup>Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina; <sup>3</sup>Departamento de Farmacia, Facultad de Química; <sup>4</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile. <sup>5</sup>Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia.

Cortisol (F) es regulado por 2 enzimas, la 11 $\beta$ HSD-1 que convierte preferentemente la Cortisona (E) inactiva a F activo y su sobre-expresión se ha demostrado en la génesis del Síndrome Metabólico (SM). En cambio, la enzima 11 $\beta$ HSD-2 transforma F a E, protegiendo el receptor mineralocorticoideo de ser activado por F y con ello gatillar la aparición de hipertensión arterial (HTA). Por otro lado, F y E se inactivan a sus tetrahidrometabolitos (allo-THF, THF y THE), los que pueden ser medidos por cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), método que fue desarrollado y validado anteriormente por nuestro grupo. **Objetivo:** Implementar un algoritmo diagnóstico para evaluar las actividades de las 11 $\beta$ HSD-2 y 11 $\beta$ HSD-1 y determinar la prevalencia de sus alteraciones en población de hipertensos (HT) y normotensos (NT). **Pacientes y Métodos:** Se reclutaron 283 pacientes HT esenciales y 96 NT adultos. En todos ellos se midió F, E, allo-THF, THF y THE libres en orina de 24 h. por LC-MS/MS. Para establecer los parámetros de normalidad de las razones F/E y THFs/THE, se calcularon en población NT, considerándose elevadas cuando eran > del percentil 97 ( $p < 0,05$ ). Se diagnosticó un déficit de la enzima 11 $\beta$ HSD-2 cuando la razón F/E era > p97, mientras que la sobre-expresión de la 11 $\beta$ HSD-1 se diagnosticó cuando la razón THFs/THE fue > 97 una vez excluidos los sujetos con F/E elevada. **Resultados:** Para diagnosticar un déficit de la enzima 11 $\beta$ HSD-2, se estableció un punto de corte de la razón F/E de 0,63 ( $p < 0,05$ ). Usando este valor, se encontró una relación F/E elevada en 17/283 (6%) HT y 3/96 (3,1%) NT. Para diagnosticar una sobre-expresión de la enzima 11 $\beta$ HSD-1 se determinó un punto de corte de la razón THFs/THE de 6,89 ( $p < 0,05$ ) una vez excluidos los sujetos con F/E elevada. Usando este valor, se encontró una relación THFs/THE elevada en 12/266 (5,3%) HT y en 3/93 (3,2%) NT. **Conclusión:** Se establece un algoritmo diagnóstico para las alteraciones de las enzimas 11 $\beta$ HSD-1 y 11 $\beta$ HSD-2 lo cual permite por primera vez en nuestro medio realizar su diagnóstico. Estos resultados son relevantes ya que pueden explicar la etiopatogenia del cuadro hipertensivo y origen del SM en pacientes que presenten estas alteraciones. La detección de NT con alteraciones en estas enzimas po-

dría indicar un mayor riesgo de desarrollar a futuro HTA y/o SM. Financiado por proyectos Fondecyt 1100356, FONDEF D08I1087 y Núcleo Millennium on Immunology and Immunotherapy P07/088-F.

### TL 26 - INTERACCIÓN DEL RECEPTOR DE ESTRADIOL CON EL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN NF $\kappa$ B Y MODULACIÓN DE COX-2 EN CÉLULAS ENDOMETRIALES DE PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS.

*Paulina Hidalgo, J Castro, M Torres, A Fuentes, H Sovino, F Gabler, MA Boric, MC Johnson.*

*Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Clínico San Borja Arriarán.*

**Antecedentes:** La endometriosis es una patología inflamatoria, dependiente de estrógeno, caracterizada por la implantación de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. NF $\kappa$ B, factor de transcripción clave en la respuesta inflamatoria e inductor del gen de la ciclooxigenasa (COX)-2, se encuentra alterado en la endometriosis. **Objetivo:** Determinar la interacción del estradiol ( $E_2$ ) a través de sus receptores (RE) con NF $\kappa$ B y su modulación sobre COX-2 en células estromales aisladas de endometriosis eutélicas de mujeres sin (control;  $n = 5$ ) y con endometriosis ( $n = 5$ ). **Materiales y Métodos:** Las células fueron tratadas 15 min, 30 min o 24 h con: TNF $\alpha$  (10 ng/mL) (activador de NF $\kappa$ B);  $E_2$  ( $10^{-8}$  mol/L); ICI 182,780 o TAM (tamoxifeno), antagonista y modulador de RE ( $10^{-6}$  mol/L); Bay 11-7085, inhibidor de NF $\kappa$ B ( $2 \times 10^{-6}$  mol/L). Se estudió: el mRNA de COX2 (RT-PCR, 24 h), la translocación nuclear de RE (western blot) y unión de NF $\kappa$ B a la región  $\kappa$ B en el DNA (ensayo de movilidad electroforética, EMSA) a los 30 min, la actividad de NF $\kappa$ B (transfección con NF $\kappa$ B-luciferasa) e interacción de NF $\kappa$ B con RE $\beta$  en la región promotora  $\kappa$ B de COX2 (inmunoprecipitación de cromatina, ChIP) a los 15 min. Estadística: tests de Kruskal Wallis o Mann Whitney,  $p < 0,05$ . Aprobado por Comités de Ética Institucionales. **Resultados:** El nivel basal del mRNA de COX2 fue mayor 394% en células de endometriosis respecto a las controles. Solamente en estas últimas, TNF $\alpha$  lo aumentó 318% respecto al basal, efecto bloqueado parcialmente por  $E_2$ . En células de endometriosis, TNF $\alpha$  aumentó 46% la translocación de RE $\beta$  al núcleo y 47% la unión de NF $\kappa$ B al DNA en presencia de  $E_2$ . La actividad de NF $\kappa$ B aumentó 53% con TNF $\alpha$  y 38% con TNF $\alpha$ + $E_2$ , incremento bloqueado por ICI. El promotor  $\kappa$ B de COX-2 se encontró transcripcionalmente activo, independiente de TNF $\alpha$ , y en presencia de éste y ausencia de  $E_2$ , se observó interacción del RE $\beta$  en este promotor. **Conclusiones:** Estos resultados sugieren que el gen proinflamatorio COX2 está ya gatillado en las pacientes con endometriosis, en donde podría estar participando el RE con NF $\kappa$ B al encontrarse en un ambiente con TNF $\alpha$  y  $E_2$ . La respuesta diferente entre las células de endometriosis y controles sugiere una mayor sensibilidad a la acción de estas moléculas, las que podrían estar involucradas en su patogenia.

### TL 27 - NIVELES INTRATESTICULARES DE TESTOSTERONA Y ESTRADIOL EN SUJETOS CON FALLA ESPERMATOGÉNICA PRIMARIA SEVERA

*María C Lardone<sup>1</sup>, Antonio Piottante<sup>2</sup>, Mauricio Ebensperger<sup>1</sup>, Marta Florez<sup>1</sup>, Raúl Valdevenito<sup>3</sup>, Andrea Castro<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Materno-Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello. <sup>3</sup>Departamento de Urología, Hospital Clínico José Joaquín Aguirre, Universidad de Chile.

La falla espermatogénica severa (FES) se asocia frecuentemente a disfunción de la célula de Leydig (CL), la cual se sugiere en sujetos con niveles séricos disminuidos de Testosterona (T), elevados de hormona

Luteinizante (LH) e hiperplasia de células de Leydig (HCL). **Objetivos:** Determinar la concentración intratesticular (IT) de T y Estradiol ( $E_2$ ), y sérica de FSH, LH, T y  $E_2$  en pacientes con FES y sujetos con espermatogénesis conservada (EC). **Diseño experimental:** Se estudiaron 47 casos con FES y 18 controles con EC (azoospermicos obstructivos). Casos y controles fueron sometidos a examen urológico, extracción de sangre periférica y biopsia testicular para recuperación espermática. De los 47 casos, 39 presentaron histología de Síndrome de sólo células de Sertoli (SSS) e HCL y 8 SSS sin HCL. El análisis histológico comprendió la evaluación cuali/cuantitativa del epitelio germinal y recuento promedio de CL/cluster. La HCL se definió  $> 10$  CL/cluster (percentil 97,5 del grupo control). Todos los sujetos tenían cariotipo normal y ausencia de microdeleciones del cromosoma Y. Metodología: Extracción de hormonas esteroidales con solvente orgánico desde 60 criosecciones de tejido testicular. Extracción de sangre periférica entre 8-10 a.m. T y  $E_2$  se midieron por RIA, y FSH y LH por IRMA. Las concentraciones IT se normalizaron por la cantidad de proteína total en las criosecciones. **Resultados:** Tabla 1.

Tabla 1	SSS	SSS-HCL	EC
n	8	39	18
Edad	28 (18-34)**	35 (20-54)	32 (22-50)
CL/cluster	7,2 (4-10)	15 (11-23)**/**	6 (2-10)
FSH (mUI/mL)	13 (6-41)**	18 (5,5-50)**	3 (1,4-7,1)
LH (mUI/mL)	3,7 (1,8-8,5)*	6 (1,6-15,5)**	2,2 (1,1-6,8)
Testosterona (ng/mL)	3,1 (1,3-4,4)	2,6 (1,4-4,5)	3 (1,2-5,1)
Estradiol (pg/mL)	40 (27-60)	33 (14-61)	35 (13-79)
Razón T/LH	3 (0,8-6,4)*	1,5 (0,6-5,4)**/**	4,5 (1,5-12)
Testosterona IT (ng/mg proteína) <sup>1</sup>	38 (5-70)	49 (46-129)*	21 (12,4-45)
Estradiol IT (pg/mg proteína) <sup>1</sup>	45 (22-68)	139 (107-345)**/**	41 (11-65)
E2/T IT ( $\times 10^3$ ) <sup>1</sup>	1,2 (22-68)	2,7 (1,1-3,9)	1,5 (1-2,4)

V.R: FSH 1-7; LH 1-8; Testosterona 2-8; Estradiol 0-60. Mediana (percentil 2,5-97,5). <sup>1</sup>Mediana (rango intercuartílico) \*p < 0,05, \*\*p < 0,0001 respecto del grupo control/SSS o SSS-HCL, Prueba Mann-Whitney.

**Conclusión:** Sujetos con falla espermatogénica severa e HCL presentan niveles de T intratesticular elevados para compensar los niveles séricos. El aumento de estradiol intratesticular podría inhibir la biosíntesis de T agudizando la disfunción de la célula de Leydig. Proyecto FONDECYT 1120176.

## TL 28 - VARIACIÓN EN EL FENOTIPO REPRODUCTIVO EN MUJERES CHILENAS CON DEFICIENCIA DE GNRH (GNRHD)

Paulina M Merino<sup>1</sup>, Josefina Bollmann<sup>2</sup>, Verónica Mericq<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría, <sup>2</sup>Unidad de Ultrasonido. Hospital Clínico José Joaquín Aguirre. Universidad de Chile. <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Escuela de Medicina. Universidad de Chile.

**Introducción:** La GnRHD es un trastorno congénito o adquirido caracterizado por una deficiencia absoluta o relativa de GnRH que implica alteraciones en la maduración sexual e infertilidad. Las mujeres afectadas pueden presentar cuadros parciales desde una menarquia tardía a una amenorrea primaria con anosmia. Se ha reportado una relación de 5 hombres por cada mujer afectadas, por lo que las características fenotí-

picas y genotípicas de estas mujeres no ha sido bien descritas. Nuestro objetivo es describir las características reproductivas de mujeres chilenas con distintas formas de GnRHD. **Métodos:** Estudio descriptivo de 70 mujeres en tratamiento por GnRHD. Se realizó un examen físico completo, test de olfato y toma de ADN para buscar defectos genéticos. **Resultados:** Las pacientes se dividieron en 3 grupos: 29 con HH (hipogonadismo hipogonadotrópico normósico y anósico), 24 con CDP (pubertad retrasada constitucional) y 16 con HA (amenorrea hipotalámica). Las pacientes HH, CDP y HA tienen un 44,8%, 45,8% y 37,5%, respectivamente de familiares con antecedente de pubertad retrasada. Un 100% de las pacientes con CDP y HA tuvo telarquia vs 93,5% de HH. Un 69% de las HH tuvo menarquia, vs 75% CDP y 100% HA. Anosmia estuvo presente en 31% de HH, 8% CDP y 0% HA. En 8 mujeres (19,5%) se identificaron raras variantes de secuencia (RSV): una mujer con RSV digénica (GNRHR/PROKR2) y 7 monogénicas (FGFR1, TAC3R, PROK2, CHD7). Un 40% del grupo HH-KS tiene RSV vs 7% de CDP y 10% del grupo HA. **Conclusiones:** GnRHD es un trastorno que puede estar presente en las mujeres, por lo que la relación hombre-mujer debe ser reevaluada. La anosmia, tradicionalmente una preocupación en los hombres, está presente también en las mujeres y se correlaciona con un fenotipo más grave. Estos resultados sugieren que la atención al fenotipo puede inducir una sospecha temprana y evitar un reemplazo esterooidal tardío con un menor impacto en la densidad mineral ósea.

## TL 29 - NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO1 (NEM1). COMUNICACIÓN DE LA EXPERIENCIA LOCAL

René Díaz, Elisa Millar, Jesús Véliz, Gilberto González, Carmen Carrasco, Nelson Wohllk.

Sección Endocrinología, Hospital del Salvador; Facultad de Medicina, Universidad de Chile; División Oriente; Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile; Laboratorio IEMA.

**Introducción:** NEM1 es un síndrome autosómico dominante causado por mutaciones en el gen *menin*. Las principales manifestaciones clínicas de NEM1 incluyen: hiperparatiroidismo 1° (HPP) (100% penetrancia a los 50 años), tumores hipofisarios (10-60%) y enteropancreáticos (30-75%). También es frecuente la presencia de tumores suprarrenales, tumores carcinoides y lesiones cutáneas. NEM1 se define por la presencia de dos o más manifestaciones clásicas o ser portador de la mutación del gen *menin*. La presentación clínica de pacientes NEM1 en Chile es desconocida. **Objetivos:** Caracterizar las manifestaciones clínicas de los pacientes NEM1 en el medio local. Pacientes y métodos: se han estudiado 31 pacientes NEM1 (5 familias provenientes de distintos centros universitarios y 7 casos esporádicos). El test genético se realizó en 37 individuos (3 familias), identificándose 15 individuos con la mutación IVS9 + 1G > A y 2 con la mutación IVS6 + 1 G > A. En 14 pacientes el diagnóstico se realizó por criterios clínicos. **Resultados:** La tabla muestra la prevalencia de las manifestaciones y edad de diagnóstico. La manifestación más frecuente fue HPP. Con respecto a la presencia de tumores hipofisarios y enteropancreáticos no difieren de lo reportado en la literatura, con una prevalencia importante de gastrinomas e insulinomas. El compromiso adrenal también fue similar a lo reportado en otras series, siendo la mayoría no funcionante, destacando un paciente con carcinoma suprarrenal productor de aldosterona y cortisol como manifestación inicial de NEM1, lo cual no ha sido reportado en la literatura. Las manifestaciones cutáneas se encontraron presentes en menor grado, principalmente angiofibromas y lipomas. **Conclusiones:** Las manifestaciones clínicas de los pacientes NEM1 en

el medio local son similares a lo reportado en la literatura, exceptuando algunos casos de diagnóstico tardío y formas de presentación atípicas. Tabla:

Manifestación	% (afectados/total)	Mediana de edad al diagnóstico (rango)	n	
HPP	80,6 (25/31)	37 (19-86)	25	
Tumores hipofisarios	35,4 (11/31)	40 (16-86)	Acromegalia	3
			Prolactinoma	3
			GH/PRL	1
			Adenomas no funcionantes	4
Tumores gastroenteropancreáticos	45,1 (14/31)*	38,5 (9-86)	Gastrinoma	5
			No funcionante	8
			Insulinoma	3
Carcinoide	19 (6/31)	47 (23-59)	Bronquial	3
			Duodenal	2
			Gástrico	1
Compromiso adrenal	25,8 (8/31)	49,5 (23-86)	Adenomas no funcionantes	4
			Hiperplasia	3
			Cáncer suprarrenal	1

\*2 pacientes presentaron gastrinoma y tumores pancreáticos.

### TL 30 - LA SENSIBILIDAD INTRACELULAR A HORMONA DEL CRECIMIENTO ESTA ATENUADA EN FIBROBLASTOS DE RECIÉN NACIDOS

Fernanda Morales<sup>1</sup>, P Ocaranza<sup>1</sup>, X Gaete<sup>2</sup>, F Cassorla<sup>1</sup>.

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

**Antecedentes:** La hormona del crecimiento (GH) a nivel celular ejerce su acción de manera directa activando la vía de señalización JAK2/

STAT5 que induce la expresión de los genes IGF-I y ALS. En recién nacidos los niveles séricos de GH son altos, mientras que los niveles de IGF-I son bajos. Esta situación se revierte durante la niñez, sugiriendo que en el período neonatal la sensibilidad a la GH es baja. **Objetivo:** Determinar el nivel de activación de las proteínas JAK2 y STAT5 y la expresión de ALS en fibroblastos de piel de recién nacidos, comparados con niños prepuberales. **Diseño experimental:** Cuantificar la activación de JAK2 y STAT5, junto con la expresión de ALS, en cultivos de fibroblastos de piel de recién nacidos y niños prepuberales a nivel basal y frente a la estimulación con rhGH. **Sujetos y Métodos:** Se desarrollaron cultivos de fibroblastos de piel de 12 recién nacidos (RN) varones y 10 niños prepuberales (Pp) varones de estatura normal, sometidos a cirugía electiva. Los cultivos primarios se estimularon en presencia o ausencia de rhGH. Las proteínas se analizaron mediante Western Blot y el RNA total, mediante RT-PCR. Estadística, según corresponda: Prueba Kruskal-Wallis y Mann-Whitney. **Resultados:** En la Tabla, los valores se expresan como promedio  $\pm$  EEM. RN vs Pp \*P < 0,05.

Características clínicas de los sujetos en estudio			
Sujetos	Edad	Talla (SDS)	Peso (SDS)
RN	8,7 $\pm$ 0,6 días	-0,09 $\pm$ 0,20	-0,05 $\pm$ 0,24
Pp	6,3 $\pm$ 0,6 años	-0,52 $\pm$ 0,20	-0,05 $\pm$ 0,18

Características moleculares de los sujetos en estudio						
Sujetos	Activación JAK2 "basal"	Activación JAK2 15' GH	Activación STAT5 "basal"	Activación STAT5 15' GH	Expresión ALS 16 h "basal"	Expresión ALS 16 hGH
RN	1,11 $\pm$ 0,09	1,2 $\pm$ 0,09	1,05 $\pm$ 0,17	1,01 $\pm$ 0,06	0,8 $\pm$ 0,03	0,82 $\pm$ 0,03
	0,97 $\pm$ 0,09	1,2 $\pm$ 0,08	1,01 $\pm$ 0,06	2,01 $\pm$ 0,53*	0,83 $\pm$ 0,03	1,12 $\pm$ 0,09*

**Conclusión:** Los resultados señalan que en fibroblastos de recién nacidos la ruta de señalización para GH se encuentra atenuada, con respecto a los niños prepuberales. Esto indica que la sensibilidad intracelular a GH se encuentra disminuida en el período neonatal. FONDECYT 1095118.

## P 1 - EFECTO DE LOS ANTAGONISTAS DE ALDOSTERONA EN NEFROPATÍA DIABÉTICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

*Jorge Sapunar, Tatiana Vásquez, Víctor Neira, Nicolás Aguilar. Unidad de Endocrinología y Unidad de Kinesiología, Departamento de Medicina Interna. Centro de Excelencia CIGES, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. University of Queensland, Australia.*

Entre las intervenciones más efectivas para evitar la progresión de la nefropatía diabética se encuentra el bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA). Los fármacos más usados para este fin son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II). Un factor que limita el efecto beneficioso de IECA y ARA II es el llamado “escape de aldosterona”. Para contrarrestar este mecanismo se dispone de los antagonistas de aldosterona como Espironolactona y Epleronona. **Objetivo:** Obtener la mejor evidencia disponible que permita conocer el efecto de los antagonistas de aldosterona en desenlaces relacionados con nefropatía diabética en relación al comparador, en pacientes usuarios de IECA y/o ARA II. **Método:** Búsqueda computarizada por EMBASE y por MEDLINE. Se consideraron elegibles ensayos clínicos controlados y estudios de cohortes. Se seleccionaron para la extracción de datos y análisis aquellos estudios elegibles en que los antagonistas de aldosterona fueron evaluados en relación a un comparador y en que el desenlace relacionado con nefropatía diabética fue la relación albuminuria/creatininuria o albuminuria. **Resultados:** Mediante las estrategias de búsqueda utilizadas encontramos 1345 artículos que se referían al efecto de los antagonistas de aldosterona en nefropatía diabética, de los cuales seleccionamos para análisis 10. De éstos 9 fueron en DM2 y uno en DM1. En todos los casos en que Espironolactona se comparó con placebo produjo una reducción adicional significativa de la relación albuminuria/creatininuria (30 a 40%). Contra comparadores activos, la Espironolactona fue más efectiva que Cilazapril, Furosemida, Losartán y Amlodipino. El efecto en albuminuria de Epleronona no fue superior al de sus comparadores. Todos los estudios originales mostraron una reducción modesta en la VFG con Espironolactona en relación al placebo. Entre los comparadores activos sólo se apreció *versus* Amlodipino. Considerando la variabilidad en la función renal y kalemia basales promedio entre los estudios, la Espironolactona se asoció con un aumento significativo en la kalemia en relación al placebo y los comparadores activos. **Conclusiones:** Espironolactona en dosis de 25 a 100 mg produce una reducción adicional de la albuminuria en DM, sin embargo, su uso se asocia con hiperkalemia y menos frecuentemente deterioro de función renal en pacientes sin éstos trastornos.

## P 2 - RELACIÓN HIPERBÓLICA ENTRE ÍNDICES DE SECRECIÓN Y SENSIBILIDAD INSULÍNICA OBTENIDOS A PARTIR DE LA PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL EN UNA POBLACIÓN CHILENA

*Mauricio Morales, José Luis Santos, Constanza Arancibia, Oscar Barrera, José Galgani, Juan Patricio Valderas, Felipe Pollak. Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.*

**Introducción:** Se ha descrito una relación hiperbólica entre índices de secreción y sensibilidad de insulina obtenidos mediante tests endovenosos. Se ha sugerido que es posible calcular índices análogos mediante la prueba de tolerancia a la glucosa oral (TTGO). La función matemática que relaciona ambos tipos de índices no ha sido evaluada

en la población Chilena. **Objetivos:** Evaluar si existe un ajuste estadístico adecuado para la función hiperbólica rectangular entre índices de secreción y sensibilidad de insulina obtenidos mediante TTGO, así como explorar la capacidad del índice de disposición oral (IDO) para discriminar grupos de pacientes. **Sujetos y Métodos:** Estudio transversal en 744 adultos de ambos sexos que fueron sometidos a TTGO con mediciones de glucosa (glucosa-oxidasa) e insulina (ECLIA) (0, 30, 60, 90 y 120 min). Los participantes fueron clasificados en 5 grupos: Normoglicémico (NGT; n = 369), glicemia alterada en ayuno aislada (IFG; n = 114), intolerancia a la glucosa aislada (IGT; n = 167), IFG+IGT (n = 46) y diabetes mellitus (DM; n = 48). Se calculó el índice insulínico y la razón de áreas bajo la curva de insulina/glucosa (AUCR) como índices de secreción, así como ISI-COMP y OGIS como medidas de sensibilidad insulínica. El ajuste para la relación hiperbólica rectangular entre ambos tipos de índices operó vía transformación logarítmica y evaluación de la pendiente negativa ( $m = -1$ ) mediante regresión de Deming, que considera errores en ambos ejes. Se calculó IDO como el producto entre índices de secreción y sensibilidad de cada función examinada, comparando este valor entre los grupos de estudio. **Resultados:** Existe un adecuado ajuste para la función hiperbólica rectangular entre AUCR e ISI-COMP, dado que las pendientes estimadas incluyen el valor -1 en el intervalo de confianza 95% de todos los grupos: NGT ( $m = -1,04$ ; IC95%: -1,2, -0,8), IFG ( $m = -2,3$ ; IC95%: -3,8, -0,9), IGT ( $m = -0,98$ ; IC95%: -1,2, -0,7), IFG+IGT ( $m = -1,03$ ; IC95%: -1,5, -0,5), DM ( $m = -0,94$ ; IC95%: -1,5, -0,5). Los IDO obtenidos mostraron diferencias significativas entre grupos ( $p < 0,01$ ): IDO-NGT:  $472 \pm 176$ ; IDO-IFG:  $476 \pm 1.130$ ; IDO-IGT:  $233 \pm 68$ ; IDO-IFG+IGT:  $166 \pm 49$ ; IDO-DM:  $136 \pm 65$ ). **Conclusión:** Se obtuvo un ajuste satisfactorio de la función hiperbólica rectangular entre AUCR e ISI-COMP. Los valores de IDO derivados de estos índices mostraron un perfil decreciente a medida que se evalúan pacientes diabéticos o con intolerancia a la glucosa en relación a los sujetos euglicémicos. FONDECYT 1120586.

## P 3 - EFECTO DE METFORMINA SOBRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE PCR ULTRA SENSIBLE Y LA EXPRESIÓN DE GENES DE LA INFLAMACIÓN

*Mónica Andrews, Néstor Soto, Miguel Arredondo. Laboratorio de Micronutrientes, INTA, Universidad de Chile. Servicio de Endocrinología, Hospital San Borja Arriarán.*

**Introducción:** El control glicémico es una meta a cumplir en la diabetes. Metformina es el fármaco insulino sensibilizante de elección en el tratamiento de la diabetes tipo 2. En los últimos años se ha demostrado que la acción farmacológica de metformina va más allá del mero control glicémico, este fármaco disminuye marcadores de inflamación y contribuye a la disminución del estrés oxidativo. **Objetivo:** Evaluar parámetros bioquímicos, antropométricos y de expresión de genes de la inflamación en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 obesos tratados con y sin metformina. **Pacientes y Métodos:** A 30 pacientes hombres obesos con diabetes tipo 2 se les determinó parámetros bioquímicos (glucosa, insulina, PCRus, perfil lipídico) y antropométricos (peso, circunferencia abdominal), se les realizó un cuestionario sobre ingesta de fármaco y se dividieron en dos grupos: tratados con y sin metformina. Además, se aislaron células mononucleares periféricas de todos ellos y se evaluó la expresión de genes de la inflamación: Factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , interleuquina (IL)-6, Factor de necrosis (NF)- $\kappa$ B y los receptores Toll-like (TLR) 2/4. **Resultados:** 16 sujetos estaban en tratamiento con metformina. Estos sujetos tuvieron un menor nivel de PCRus (en  $\mu$ g/dl,  $2,7 (0,1-5,9)$  vs  $5,1 (0,7-13,6)$ , T student:  $p < 0,05$ ;  $t =$

1,94) y una menor abundancia relativa de los RNAm de TNF- $\alpha$  (T student:  $p < 0,05$ ;  $t = 2,3$ ) y de los TLR 2/4 (T student:  $p < 0,05$ ;  $t = 1,67$ ;  $p < 0,05$ ,  $t = 1,35$ ; respectivamente). No se encontró diferencias en la glicemia ni perfil lipídico de ambos grupos. **Conclusiones:** El grupo con tratamiento con metformina mostró tener un mejor control de la inflamación a través de la reducción de la PCRus y de la expresión de TNF- $\alpha$  y los TLR 2 y 4.

### P 4 - METFORMINA ASOCIADA A INSULINOTERAPIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

*Lilian Sanhueza, Luciana Concha, Pilar Durruty, Carlos Wolff, René Nanjari, Claudia Rubio, Manuel García de los Ríos.*  
Unidad Diabetes, Hospital San Juan de Dios.

En los pacientes diabéticos tipo 1 (DM1) el control glicémico sigue siendo subóptimo, a pesar que se dispone de análogos de insulina y de sistemas continuos de infusión. La metformina podría ser una terapia complementaria a la terapia insulínica intensiva. **Objetivo:** Analizar en pacientes DM1 los efectos clínicos y metabólicos de la asociación de metformina al tratamiento insulínico. **Pacientes y Método:** A 13 DM1, 8 mujeres y 5 hombres, edad 42 años (rango 18-64) y 16 años de diagnóstico de DM1 (rango 5-37), mal controlados, se les agregó metformina 850 mg/día durante 6 meses. Se registraron antes y después del tratamiento con metformina: requerimientos de insulina, peso, circunferencia de cintura, relación cintura/cadera, glicemia de ayunas, HbA1c, colesterol HDL, triglicéridos, presión arterial sistólica y diastólica, y captación de glucosa. Análisis estadístico: mediana y rango, prueba de Mann Whitney ( $p < 0,05$ ). **Resultados:** En la tabla se presentan los parámetros analizados (mediana y rango) antes y después del tratamiento con metformina.

DM1 (n = 13)	Antes metformina	Después metformina	p
Requerimiento insulina (U/kg peso)	0,77 (0,42-2,13)	0,80 (0,31-2,18)	NS
Peso (kg)	78 (63-105)	81 (56-104)	NS
Circunferencia de cintura (cm)	99 (79-109)	98 (77-109)	NS
Relación cintura/cadera	100 (83-110)	97 (83-111)	NS
Glicemia de ayunas (mg/dl)	173 (79-233)	105 (56-205)	$p = 0,01$
HbA1c (%)	9,9 (7,3-13,3)	8,8 (6,7-10,6)	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	44 (33-74)	47 (36-72)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	127 (50-336)	117 (41-257)	NS
Presión sistólica (mmHg)	140 (110-180)	120 (100-140)	$p = 0,03$
Presión diastólica (mmHg)	88 (70-100)	80 (70-90)	NS
Captación de glucosa (mg kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> )	4,05 (1,61-9,42)	7,29 (3,01-8,97)	NS

Debido a la heterogeneidad de respuestas, al analizar las variaciones individuales de los parámetros, encontramos que en 7 pacientes hubo una disminución del requerimiento de insulina de 0,21 (0,4-1,5) U/kg peso; mejoría en las glicemias de ayunas (n = 10): 78 mg/dl (20-175)

y en las HbA1c (n = 9): 1,8 % (0,1-4,8). En 4 pacientes con baja captación de glucosa ( $< 3 \text{ mg kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ ), ésta se elevó de 4 a 7 con el uso de metformina. El fármaco fue bien tolerado. **Conclusión:** En esta serie de DM1, la asociación de metformina al tratamiento insulínico durante 6 meses, sólo logró mejoría en las glicemias de ayunas y en la presión sistólica. El análisis individual permite ser optimistas respecto a la terapia coadyuvante con metformina en DM1.

### P 5 - IDENTIFICACIÓN Y VERIFICACIÓN DE NUEVOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA 11BHSD1 PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN Y SÍNDROME METABÓLICO

*Carlos Lagos<sup>a,b</sup>, Andrea Vecchiola<sup>a</sup>, Fidel Allende<sup>c</sup>, Juan Tichauer<sup>a</sup>, Carolina Valdivia<sup>a</sup>, Cristobal Fuentes<sup>a</sup>, Sandra Solar<sup>e</sup>, Carmen Campino<sup>a,f</sup>, Rene Baudrand<sup>a,f</sup>, Mariana Cifuentes<sup>e</sup>, Gareth Owen<sup>d</sup>, Cristian Carvajal<sup>a,f</sup>, Carlos Fardella<sup>a,f</sup>.*

<sup>a</sup>Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina; <sup>b</sup>Departamento de Farmacia, Facultad de Química; <sup>c</sup>Departamento de Laboratorios Clínicos, Facultad de Medicina; <sup>d</sup>Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas; Pontificia Universidad Católica de Chile; <sup>e</sup>INTA, Universidad de Chile.

En el XXII Congreso SOCHED se presentó la identificación de potenciales inhibidores de la enzima 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11BHSD1) mediante herramientas de bioinformática estructural. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que la sobreexpresión de esta enzima en tejidos metabólicos claves se asocia al desarrollo de hipertensión arterial (HTA) y síndrome metabólico (SM). Así, la inhibición de la actividad 11BHSD1 puede ser considerada como un nuevo blanco terapéutico para el tratamiento de estas enfermedades. **Objetivo:** Evaluar biológicamente en cultivos celulares la citotoxicidad y la capacidad inhibitoria de los compuestos previamente identificados y seleccionados mediante bioinformática estructural. **Material y Métodos:** Los compuestos fueron donados por el Developmental Therapeutic Program del NCI (n = 39). Los ensayos de citotoxicidad se realizaron en la línea celular HepG2 (hepatocitos) utilizando el método MTS. La expresión de las enzimas 11BHSD1 y 11BHSD2; así como la evaluación de la capacidad inhibitoria de los compuestos se realizó en la línea celular LS14 (adipocitos humanos), utilizando como control el ácido beta-glicirriténico (BGA). La determinación de los esteroides se realizó mediante cromatografía líquida acoplada a espectroscopia de masas (HPLC-MS/MS). **Resultados:** Los compuestos ensayados presentan una viabilidad celular mayor al 85% en el rango de concentraciones utilizado (2-20  $\mu\text{M}$ ). La expresión de la 11BHSD1 ocurre sólo en adipocitos diferenciados, en los cuales la expresión de la 11BHSD2 es despreciable. A una concentración de 40  $\mu\text{M}$ , el rango de inhibición varió entre 1,29% a 90,69%. De los 39 compuestos ensayados, fue posible identificar 4 compuestos con una capacidad inhibitoria mayor al 50%. Los compuestos activos identificados mostraron una inhibición dosis-dependiente con valores de  $\text{IC}_{50}$  en el rango 5 a 13  $\mu\text{M}$ , y presentan esqueletos químicos novedosos no reportados previamente como inhibidores de la 11BHSD1. **Conclusiones:** Utilizando una estrategia combinada de diseño de fármacos asistida por computadora y su posterior verificación utilizando cultivos celulares y determinación de los sustratos y productos por HPLC-MS/MS, hemos identificado compuestos con actividad inhibitoria de la enzima 11BHSD1, con potencial aplicación clínica en HTA y SM. Actualmente, se trabaja en la optimización de la actividad inhibitoria de los compuestos más promisorios. Financiamiento: FONDEF D08i1087, FONDECYT 1100356 & NMII P07/088-F.

## P 6 - BIOMARCADORES DE DAÑO RENAL EN NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1. DATOS PRELIMINARES

Francisca Ugarte, Carlos Irrazabal, Carolina Garfias, Vivian Gallardo, Cristián Suazo, Gabriel Cavada.

Unidad de Endocrinología, Hospital Exequiel González Cortés; Departamento de Pediatría y Laboratorio de Fisiología Molecular, Universidad de los Andes.

**Objetivo:** Cuantificar biomarcadores de daño renal, NFAT5, HIF-1 $\alpha$  y NGAL, en pacientes pediátricos con Diabetes Mellitus tipo 1 y comparar sus niveles de acuerdo al control metabólico. **Metodo:** 20 niños y adolescentes con DM-1 fueron estudiado. Se formaron 2 grupos según promedio de HbA1c en el último año, pareados por edad, sexo y estadio puberal. Presentamos los resultados preliminares de 8 pacientes. Se registraron sexo, edad, tiempo desde debut, HbA1c, creatinemia, microalbuminuria y albuminuria/creatininuria. Una muestra de 5 ml de sangre fue recolectada, se separó el suero por centrifugación (4.000 g x 10 min) y las fracciones sobrenadante (S) y exosomes (E) se obtuvieron por ultracentrifugación (38.000 g x 1 h, 4 °C). Cada fracción fue tratada con buffer lítico. Las concentraciones de NFAT5, HIF-1 $\alpha$  y NGAL fueron determinados en 100 microgramos de las fracciones S y E por Western blot. Promedios y SD fueron calculados y análisis de cluster fueron realizados. **Resultados:** La Tabla 1 muestra los datos generales y de laboratorio. NFAT5 se expresó igual en pacientes con buen y mal control en ambas fracciones. HIF-1 $\alpha$  y NGAL se expresaron más en el grupo con mal control vs buen control, en S y E. La abundancia de cada marcador estaba levemente aumentada en la fracción exosomal. El análisis de Cluster mostró que los biomarcadores medidos se agrupan de acuerdo al control metabólico en ambos grupos. **Conclusiones:** Los datos presentados sugieren que la determinación de estos biomarcadores de daño renal en niños con DM-1 sería una herramienta promisoría en la detección precoz de compromiso renal en niños con DM-1. Tabla 1. Resultados generales por grupo

Group		Good control	Bad control	p
n		4	4	
Male /female		3/1	3/1	
HbA1c		7,8 + 3,5	11 + 1	0,004
Age		14,0 + 2,7	14,4 + 0,4	0,78
Time DM-1		6,2 + 2,4	7,5 + 3,5	0,71
NFAT5	S1	0,2 + 0,1	0,27 + 0,14	0,48
	P2	0,32 + 0,23	0,36 + 0,16	0,45
	Total	0,52 + 0,32	0,63 + 0,3	0,63
NGAL	S1	0,43 + 0,13	0,65 + 0,42	0,36
	P2	0,48 + 0,26	0,78 + 0,29	0,16
	Total	0,91 + 0,32	1,44 + 0,67	0,38
HIF-1 $\alpha$	S1	0,45 + 0,15	0,78 + 0,30	0,09
	P2	0,5 + 0,18	0,68 + 0,51	0,17
	Total	0,95 + 0,32	1,66 + 0,70	0,11

## P 7 - CONTROL DE HIPERGLICEMIA EN EL PACIENTE DIABÉTICO NO CRÍTICO HOSPITALIZADO EN UN SERVICIO DE MEDICINA

Jorge Valdivia, Camila Herrera, María Soledad Báez, Victoria Novik. Servicio de Medicina Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar. Cátedra de Medicina Hospital Dr. Gustavo Fricke. Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

**Introducción:** Existen numerosas guías y forma de manejo del paciente diabético hospitalizado. **Objetivos:** Comparar la efectividad del

manejo de la hiperglicemia en el paciente diabético hospitalizado no crítico al ser realizada por un equipo Endocrinológico con un esquema insulínico fisiológico versus el manejo no estandarizado guiado por el médico tratante. **Materiales y Métodos:** Estudio de Cohorte Histórico. Se revisaron retrospectivamente fichas clínicas de pacientes diabéticos hospitalizados en el Servicio de medicina no ingresados desde Unidad de cuidados intensivos o intermedio, entre los meses de octubre y diciembre de los años 2010 y 2011. El año 2011 se incluyeron todos los pacientes diabéticos evaluados por el equipo de endocrinología; el año 2010 se incluyeron todos los pacientes diabéticos que no hubieran sido evaluados por endocrinología. Los datos se analizaron con Chi2, Test exacto de Fisher y Test de Student. Se consideró significancia estadística un valor de  $p < 0,05$ . **Resultados:** Se analizaron 57 pacientes el año 2010 y 60 el 2011. Los grupos no presentaron diferencias en cuanto a edad, género, tipo ni años de evolución de DM. Se logró un mejor control glicémico el 2011,  $p = 0,004$  (42,9% logró control 2010 y 68,4% 2011), siendo la estadía hospitalaria mayor el 2011,  $p = 0,012$  (9,7  $\pm$  5,2 días el 2010 y 12,3  $\pm$  7,1 el 2011). No hubo diferencia en mortalidad, rehospitalizaciones e infecciones intrahospitalarias en los dos grupos evaluados. El esquema insulínico inicial se mantuvo más tiempo el 2010,  $p = 0,011$  (54,4  $\pm$  31,8% del tiempo de hospitalización total en el año 2010 y 41,8  $\pm$  26,8% en el año 2011). Los pacientes que no lograron control glicémico de ambos periodos utilizaron más tiempo el esquema insulínico inicial,  $p = 0,0189$  (54,3  $\pm$  27,4% del tiempo de hospitalización total de quienes no lograron control y 42,8  $\pm$  31,04% de quienes lograron control). El año 2011 se utilizaron más esquemas fisiológicos en la hospitalización,  $p = 0,000$  (35,1% uso el 2010 y 68,4% el 2011), y al alta el 2011,  $p = 0,035$  (45,7% el 2010 y 65% el 2011). **Conclusiones:** Se logró un mejor control glicémico el año 2011 al ser guiada por un equipo endocrinológico, lo que probablemente tuvo relación con una conducta más activa por parte de los tratantes frente al control de la glicemia, independiente del tipo de esquema utilizado. A pesar de eso, se ha logrado instaurar en el paciente hospitalizado en medicina el uso de esquemas más fisiológicos.

## P 8 - CETOACIDOSIS DIABÉTICA ENTRE 2010 2012, CAUSAS Y CARACTERÍSTICA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSIDAD DE CHILE Y HOSPITAL PADRE HURTADO

Alba González, R Vargas, G López, P Durruty, G Sanzana, P Gómez. Unidad Diabetes, Hospital Clínico Universidad de Chile.

**Objetivos:** Caracterizar a los pacientes con Cetoacidosis diabética (CAD) ingresados a los servicios de UCI-Intermedios en los Hospitales José Joaquín Aguirre y Padre Hurtado de Santiago entre enero 2010 al 31 de julio de 2012. Analizar la evolución clínica del paciente durante este período. **Diseño:** Estudio observacional de revisión de fichas clínicas de pacientes adultos que ingresaron durante este período. Los datos son expresados en promedios  $\pm$  DS y porcentajes. Los criterios de CAD fueron definidos por los Statement de la ADA 2006 **Resultados:** Ingresaron 47 pacientes, de los cuales el 57% eran mujeres y el 43% hombres, edad promedio 36 años (15 - 88). 25 DM1 (53%) 22 DM2 (47%). La evolución de la enfermedad en los pacientes DM1 fue de 6,8 años  $\pm$  3,9 y en los DM2 fue 11,7  $\pm$  11,1. Los factores precipitantes: suspensión o reducción de medicación (insulina e HGO) 36%, infecciones 19%, otros (descompensación de patología asociada, transgresión alimentaria, uso de corticoides) 19%; en 26% no se identificó causa, la mayoría eran pacientes de nuevo diagnóstico DM1 (8) y DM2 (3) y un DM2 conocido. En los pacientes DM1 el tiempo entre la suspensión de insulina y la CAD fue 4,2 días  $\pm$  2,7. El 54% presentó CAD moderada, el 22% severa y 24% leve. El 80% de DM1 (20) y el

## Presentación en modalidad "poster"

68% (15) de DM2 presentaron CAD moderada y severa. Se realizó HbA1C al 68% de los pacientes y el promedio fue de 11,9%. El tiempo de resolución de CAD fue  $30,8 \text{ h} \pm 17,6$  período de estadía en las unidades de mayor complejidad. Alta a los 7,4 días en promedio  $\pm 3,6$ . Las complicaciones crónicas fueron subregistradas 7 RPD 3 asociados a NPD, un paciente con Pie diabético. Recurrencia de CAD: 17 pacientes presentaron más de un episodio en el período de estudio 14 eran DM1. Contabilizando 48 eventos de CAD: 2,85 por paciente (1-7), la duración de la hospitalización de estos episodios fue  $1,76 \pm 2,47$  días.

**Conclusiones:** La Causa más frecuente de CAD es la suspensión del tratamiento: insulina e HGO seguida por infecciones, en concordancia con la literatura. Existe mal control metabólico, por lo tanto, es posible su prevención. 100% de DM2 diagnosticados con CAD fueron obesos. La recurrencia CAD es más frecuente en DM1 con casos extremos de 5 y 7 eventos en este período. Es necesario identificar el perfil del paciente que recurre para un manejo individualizado y el uso adecuado de los recursos.

### P 9 - COMPARACIÓN DE LAS DIFERENTES CLASIFICACIONES DE RIESGO DE RECURRENCIA

*Paola Hernández<sup>1</sup>, C Pereira<sup>2</sup>, D Miranda<sup>3</sup>, N Crisosto<sup>2</sup>, E Díaz<sup>2</sup>, F Vásquez<sup>2</sup>, A Ladrón de Guevara<sup>2</sup>, B Jiménez<sup>2</sup>, G Pérez<sup>2</sup>, M Domínguez<sup>2</sup>.*  
<sup>1</sup>Servicio de Medicina, Hospital San Juan de Dios. <sup>2</sup>Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios. <sup>3</sup>Becado de Medicina Interna, Universidad de Chile Sede Occidente.

**Objetivos:** Comparar la distribución de los pacientes con CDT atendidos en nuestro hospital en las distintas categorías de riesgo según los criterios de ATA y LATS. Establecer la capacidad discriminatoria de las diferentes categorías de riesgo según la respuesta a los dos años de tratamiento. **Pacientes y Método:** Se analizó retrospectivamente la historia clínica de pacientes con diagnóstico de CDT en nuestro hospital entre el 2006 y 2010. Se incluyó todos los casos que tenían medición de tiroglobulinas (Tg), anticuerpos antitiroglobulinas (Ac Tg), imágenes, rastreo sistémico, tiroglobulina estimulada al año (Tg est) y un seguimiento mínimo de 2 años. Se analizó estado de RRT de la ATA y LATS que incluye el tipo histológico, permeaciones vasculares, compromiso ganglionar metástasis a distancia, rastreo post radioyodo, Tg post operatoria, además de Tg est al año, e imágenes de seguimiento. Se definió la respuesta a los 2 años como Excelente si: Tg suprimida, Tg est y tendencia de la Tg son indetectables, Ac Tg ausentes, imágenes negativas. Aceptable si: Tg suprimida es menor a 1, Tg est menor a 10, tendencia de Tg en disminución, imágenes indeterminadas. Respuesta incompleta si: Tg est es mayor a 10, Tg suprimida mayor a 1, tendencia de Tg estable o en aumento. Ac Tg persistente o en aumento, imágenes positivas. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de  $\chi^2$ . **Resultados:** 84 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. La edad media fue 46,8 años  $\pm 14,6$ , 88% mujeres. En el 100% se realizó tiroidectomía total y 98,8% recibió radioyodo con rango 50 a 194 mCi La histología fue 86,9% cáncer papilar, 10,7% cáncer folicular, 2,3% carcinoma de células de Hurthle, 5,9% presentaron histología mixta. Respuesta a 2 años excelente 64,3% aceptable 22,6%, incompleta 13,1%.

#### Distribución por categoría de riesgo

ATA	%	LATS	%
Bajo	36,9	Muy bajo	25
Intermedio	47,6	Bajo	9,5
Alto	15,5	Alto	65,5

Respuesta a 2 años

LATS	Excelente	Aceptable o incompleta
Muy bajo	90,4%	9,5%
Bajo	62,5%	37,5%
Alto	54,5%	45,5%

$p = 0,017$ .

ATA	Excelente	Aceptable o incompleta
Bajo riesgo	77,4 %	22,6%
Intermedio	62,5%	37,5%
Alto	38,4%	61,%

$p < 0,04$ .

**Conclusiones:** La distribución de los pacientes en la clasificación LATS vs ATA son discordantes. Observamos que ambas clasificaciones son capaces de discriminar RRT, sin embargo, ATA permite individualizar mejor el grupo de mayor riesgo; mientras LATS el de menor riesgo.

### P 10 - ROSIGLITAZONA COMO TRATAMIENTO REDIFERENCIADOR CELULAR, EN UN CASO DE CÁNCER FOLICULAR TIROIDEO METASTÁSICO Y RASTREO SISTÉMICO NEGATIVO

*A Ladrón de Guevara<sup>1</sup>, G Donoso<sup>2</sup>, P Hernández<sup>1</sup>, P López<sup>1</sup>, C Pereira<sup>1</sup>, N Crisosto<sup>1</sup>, F Vásquez<sup>1</sup>, E Díaz<sup>1</sup>, B Jiménez<sup>1</sup>, M Domínguez<sup>1</sup>, G Pérez<sup>1</sup>.*  
<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Nuclear Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile.

Las Tiazolidinedionas poseen efectos antiproliferativos y proapoptóticos en distintas líneas celulares tumorales. En cáncer diferenciado tiroideo (CDT) pueden recuperar la captación de yoduro en tejido metastático que ha perdido esta capacidad lo que podría mejorar la sensibilidad del tumor a la terapia con radioyodo (RI). Se presenta el caso de una mujer de 58 años, hipertensa, con antecedente de tiroidectomía total por nódulo tiroideo izquierdo 5 años atrás, con biopsia definitiva que demostró carcinoma Folicular invasor de 2,5 cms. Clasificación post operatoria, previa a tratamiento con RI, evidenció alto riesgo de recidiva: TSH: 87,7 uU/ml, Tiroglobulina (Tg): 115,8 ng/ml, Anticuerpos antitiroglobulina (AcTg) negativos y captación de I131 a las 24 h de 1,3%. Ecografía cervical y tomografía axial computarizada (TAC) de tórax negativa para metástasis. Recibe 100 mCi de RI. El rastreo sistémico (RS) post tratamiento evidenció remanente tiroideo. Durante el primer año de seguimiento presenta Tg indetectable y AcTg negativos. Tg estimulada, al año post RI fue elevada (TSH: 95 uU/ml; Tg: 11,8 ng/ml) con estudio imagenológico negativo para metástasis. Se administra 2ª dosis de RI de 100 mCi con RS post dosis negativo. Presenta elevación progresiva de Tg a pesar de tratamiento supresor óptimo con levo tiroxina; estudios seriados de imágenes negativos hasta hace 2 años en que TAC de tórax y PET-CT son compatibles con micrometástasis pulmonares bilaterales. Se administra 3ª dosis de RI, 200 mCi. Pre terapia destacan TSH: 78,2 uU/ml, Tg: 232 ng/ml, AcTg negativos y captación I131 de 0,3%. RS post dosis negativo. Evolucionó con Tg permanentemente en ascenso hasta 240 ng/ml con TSH suprimida. TAC de tórax con progresión en número y tamaño de las lesiones pulmonares compatibles con metástasis. Al 6º mes post 3er tratamiento con RI se inicia tratamiento rediferenciador con Pioglitazona 15 mg/día por 6 meses. Se administra cuarta dosis de RI, 200 mCi. Exámenes

pre tratamiento: TSH: 78uU/ml, Tg: 501 ng/ml, AcTg negativos y Captación I131 de 0,3%. RS post yodo fue positivo en tórax. Se observa importante descenso de los niveles de Tg: 110 ng/ml al 2° mes y 18 ng/ml al 6° mes con supresión óptima de TSH. La pioglitazona puede ser una alternativa a considerar para aumentar la sensibilidad de las células tiroideas al I131 en pacientes con metástasis de CDT.

#### P 11 - VALIDACIÓN DE UN MODELO ULTRASONOGRÁFICO ABREVIADO EBC (ECOGENICIDAD, BORDES, CALCIFICACIONES) PARA PREDECIR EL RIESGO DE MALIGNIDAD EN 4.000 BIOPSIAS TIROIDEAS

**María Fernanda Sepúlveda, Lorena Mosso, José Delgado, Felipe Valenzuela, Claudia Campusano, Tatiana Arias, Valeria Suazo, José Miguel Domínguez.**

*Departamentos de Endocrinología y Radiología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Nuestro grupo publicó que el análisis de la presencia o ausencia de 3 características ecográficas fácilmente identificables puede ayudar con precisión a identificar riesgo de malignidad en nódulos tiroideos. Nuestro objetivo es validar el modelo ecográfico EBC (ecogenicidad, bordes, calcificaciones) para predecir el riesgo de malignidad de nódulos tiroideos sometidos a biopsia por punción aspirativa con aguja fina (PAAF). **Material y Métodos:** Revisión de 4.169 PAAF realizadas desde agosto de 2008 a junio de 2012. Se analizaron las características ecográficas de los nódulos tiroideos cuya biopsia informó carcinoma papilar (CPT) vs benignos (nódulos coloideos y/o tiroiditis). Para el análisis estadístico se calculó  $\chi^2$ , OR y LR con Graph Pad Prism 5.01. **Resultados:** 4.013 PAAF resultaron válidas para análisis. La edad promedio de los pacientes fue  $48 \pm 15$  años, 88,5% fueron mujeres. Se observó nódulo coloideo o quiste coloideo en 2547 (63,5%), carcinoma papilar 512 (14,01%), tiroiditis 463 (11,61%), lesión folicular 232 (5,78%), carcinoma medular 10 (0,25%), otros diagnósticos 5 (0,12%) y muestra insuficiente en 366 (9,12%). Las variables con significancia estadística para presentar CPT son la presencia de hipoecogenicidad, microcalcificaciones, bordes irregulares, presencia de adenopatía y ausencia de halo, y con una especificidad de 90, 87, 83 y 99% las 4 primeras respectivamente. Para evaluar la asociación de estas variables entre sí, y corroborar lo previamente propuesto y poder predecir efectivamente un CPT utilizamos el cálculo de Likehood ratio (LR). Al realizar esto, se demostró que la ausencia de las 3 características EBC otorga un LR de 0,16 para CPT. Por el contrario, la presencia de las 3 características alcanza un LR de 15,15. Ninguna combinación parcial fue de utilidad diagnóstica. **Conclusiones:** Se confirma que el modelo EBC basado en el análisis de la presencia o ausencia en forma simultánea de 3 características ecográficas genera un gran cambio en la probabilidad post-test para CPT y puede ayudar en forma simple a evitar estudios innecesarios.

Tabla 1	Benignas	%	CPT	%	OR	IC 95%	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Hipoecogenicidad (E)	1.679	60,1	436	85,3	51,1	38,9 - 67	85	90
Microcalcificaciones (C)	343	12,3	292	57,1	9,5	7,6 - 11,6	57	87
Bordes irregulares (B)	455	16,3	273	53,4	5,9	4,8 - 7,1	53	83
Adenopatía	19	0,6	25	4,9	7,5	4 - 13,7	4	99
Ausencia de halo	1.801	64,51	407	79,6	2,13	1,7 - 2,7	79	35
Vascularización central/Mixta	1.189	42,55	197	38,6	0,84	0,7 - 1,02	38	57

#### P 12 - FRECUENCIA DE MALIGNIDAD DE LAS LESIONES FOLICULARES TIROIDEAS

**Valeria Suazo R, Lorena Mosso G, Claudia Campusano M, Tatiana Arias A, José Miguel Domínguez R, María Fernanda Sepúlveda A.**  
*Departamento de Endocrinología y Radiología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.*

**Introducción:** Las lesiones foliculares corresponden a un hallazgo frecuente en nódulos tiroideos y sólo el estudio histológico post-tiroidectomía permite diferenciar lesiones malignas de lesiones benignas. Se presenta la frecuencia de lesiones malignas encontradas luego de tiroidectomías en pacientes con lesiones foliculares tiroideas. **Método:** Se analizó registro de lesiones foliculares en resultado de punción biopsia de nódulos tiroideos entre agosto de 2008 y mayo del 2012 y el correspondiente análisis histológico post-tiroidectomía. Se obtuvieron porcentajes de lesiones malignas y benignas y se realizó análisis estadístico ( $\chi^2$  y t student, Graph Pad Prism 5.01) entre características ecográficas y frecuencia de malignidad. **Resultados:** De 4.158 punciones biopsia de tiroides, 215 (5,1%) fueron lesiones foliculares (edad promedio 50 años y 89% mujeres), de las que en 112 (52%) se contó con análisis histológico post-tiroidectomía. Se encontró *lesiones benignas* en 84 nódulos (75%): adenoma folicular, adenoma oncocítico e hiperplasia; y *lesiones malignas* en 28 casos (25%): cáncer folicular, cáncer papilar variedad folicular, variante usual y variante oncocítico. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de microcalcificaciones y malignidad (OR 3,7 IC 1,3-10,4) y entre isoeogenicidad y benignidad (OR 0,25 IC 0,06-0,91). **Conclusión:** En la mayoría de las lesiones foliculares, el hallazgo del análisis post-tiroidectomía muestra lesiones benignas, se reporta malignidad en un porcentaje ligeramente mayor a lo publicado (análisis parcial). Sólo se encontró asociación significativa entre la presencia de microcalcificaciones y lesiones malignas y la isoeogenicidad y lesiones benignas. No hubo asociación significativa entre malignidad y género, edad ni otras características ecográficas. Hace falta contar con otros elementos para apoyar la indicación de tiroidectomía como el estudio genético/molecular en lesiones foliculares.

#### P 13 - ESTUDIO DEL PROTO-ONCOGEN RET EN CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES. RESULTADOS DE LOS PRIMEROS 6 CASOS

**C Letelier, P Trincado, R Montes, C Hurtado, G Encina, MJ Mullins, U Kronberg, R Schwartz J, G Vial.**

*Clínica Las Condes, Departamento de Endocrinología. Laboratorio de Oncología y Genética Molecular. Centro Clínico del Cáncer, Departamento de Cirugía.*

**Introducción:** El cáncer medular de tiroides (CMT) es un tumor neuroendocrino agresivo derivado de las células parafoliculares. Su tratamiento es quirúrgico y el pronóstico depende del estadio tumoral y tratamiento quirúrgico inicial. El 25% de los casos de CMT son hereditarios, asociados a neoplasia endocrina múltiple (NEM2) o cáncer medular del tiroides familiar (CMTF) cuya herencia es autosómica dominante. Diversas mutaciones en el proto-oncogen RET dan cuenta de un riesgo cercano al 100% de desarrollar la enfermedad, lo que obliga al estudio genético del caso índice y su familia si corresponde. Esto permite realizar tiroidectomía profiláctica precoz en los familiares afectados. La asociación de Tiroides Americana (ATA) recomienda el estudio del proto-oncogen RET a todos los pacientes con CMT. En Chile, hasta ahora, no existía la posibilidad de realizar este estudio. **Objetivo:** Mostrar el estudio de las mutaciones del proto-oncogen RET, realizado en 6 pacientes con CMT en nuestro centro. **Materiales**

**y Método:** En dos meses se han estudiado 6 pacientes con CMT. Una vez consentido al paciente se toma una muestra de sangre periférica para realizar la extracción de DNA genómico, posteriormente se realiza la amplificación mediante técnica de PCR convencional y luego, mediante secuenciación de Sanger de dichos fragmentos amplificados se procede a analizar las secuencias. Mediante esta técnica se estudiaron los exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16, donde se encuentra el 90% de las mutaciones descritas. **Resultados:** De los 6 pacientes estudiados, se encontró 1 paciente con la mutación C634R. Al correlacionar los datos con el pedigrí familiar, sólo el paciente con la mutación encontrada tenía antecedentes familiares compatibles con NEM2. En los otros pacientes se encontraron polimorfismos ampliamente descritos y dos variantes intrónicas con efecto incierto no descritos previamente. **Discusión:** El estudio genético del CMT es ampliamente recomendado en el manejo de estos pacientes. En Chile hasta ahora no se realiza de regla y las muestras deben ser enviadas al extranjero. En este pequeño grupo estudiado íntegramente en nuestro laboratorio de genética encontramos NEM 2 en 1 de los 6 pacientes estudiados, permitiendo establecer consejo genético a la familia y determinar la agresividad de la enfermedad del paciente afectado. Contar con esta herramienta en Chile es fundamental en la aproximación terapéutica de pacientes con CMT.

### P 14 - CA PAPILAR DE TIROIDES: DESCRIPCIÓN DE 4 CASOS

*Clarita Ferrada, Hernán García.*

*Unidad de Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

**Introducción:** El carcinoma familiar papilar de tiroides se define clínicamente por 2 o más familiares de primer grado con este tumor, sin componentes de algún síndrome genético. Representa un 5% de los carcinomas tiroideos papilares, su herencia es autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresibilidad variable, afecta más a mujeres 2-3:1, edad de diagnóstico: menor que el esporádico. Se sospecha en: lesión multifocal, multinodular, bilateral, casos en varones y en niños. Se asocia a enfermedades tiroideas benignas (36-57%), mayor riesgo de otras neoplasias, mayor frecuencia de invasión local (32%), recurrencia (20-50%) y metástasis linfática (57%). **Casos clínicos:** Se presentan 4 casos índices y sus características clínicas en la tabla anexa. **Conclusión:** El cáncer familiar papilar de tiroides es una patología con peor pronóstico que la variedad esporádica por lo que se requiere una alto índice de sospecha en las familias afectadas para un diagnóstico y tratamiento precoz.

Caso	Sexo*	Antecedentes familiares (n)	Asociación a patología benigna tiroidea	Edad diagnóstico	Histología	Multifocal multi-nodular bilateral	Invasión local/ Invasión vascular/ Metástasis linfática	Recurrencia	Seguimiento (tiempo)	
1	F	3	5	Tiroiditis autoinmune	10 años	Variedad usual	No	No	No	8 meses
2	F	1	2	No	13 años	Variante esclerosante difusa	Bilateral	Invasión local y vascular, metástasis linfática.	Sí	7 meses
3	F	2	4	Tiroiditis autoinmune	13 años 4 meses	Variedad usual	Multi-nodular	Invasión local	No	4 años
4	M	2	1	No	14 años 6 meses	Variedad usual	No	Metástasis linfática.	No	4 años 6 meses

\*M: masculino; F: femenino.

### P 15 - CARCINOMA PAPILAR TIROIDEO: RECIDIVA TARDÍA CON METÁSTASIS MÚLTIPLES

*Andrea Sepúlveda, Daniela Eugenin, Daniela Ávila.*

*Sección Endocrinología, Clínica Santa María. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.*

**Introducción:** El hallazgo de metástasis (Mtt) de presentación tardía en Cáncer Papilar Tiroideo (CPT) de buen pronóstico inicial es poco frecuente y por esto presentamos este caso clínico. **Caso clínico:** Hombre 62 años, con antecedentes de CPT operado en 1992 (Biopsia: nódulo de 2 cms, papilar clásico sin Mtt ni invasión capsular). Recibe tratamiento con radioyodo (Ry) con 100 milicurios (mCi). Evoluciona con Tiroglobulinas (Tg) bajas, TSH < 1 con Levotiroxina 150 µg, dado de alta en 2006. Antecedentes mórbidos de FA permanente en tratamiento con Amiodarona (AMD). En marzo de 2011 inicia dolor lumbar y de cadera derecha, por lo que se realiza RNM que mostró lesiones líticas de T8-T11. Se realiza TAC y PET-CT: masa suprarrenal izquierda, múltiples lesiones pulmonares bilaterales, masa costal izquierda, Mtt hepáticas y cadera derecha. En junio se realiza resección de lámina T11 y fijación de T9-T11 (Biopsia: Mtt de CPT bien diferenciado.) Se prosiguió con suprarrenalectomía izquierda y radioterapia de columna. Luego de 1 mes y por imposibilidad de administrar Ry por la reciente suspensión de AMD, se realiza resección de tumor costal y lobectomía superior e inferior izquierda. En julio se realizó osteosíntesis de cadera y radioterapia. Luego de 3 meses de suspensión de la AMD y a pesar de la yoduria elevada (2000) recibe 300 mCi de Ry (TSH: 58, Tg: 7.220). A los 6 meses recibe 300 mCi, la búsqueda sistémica mostró focos en pulmón y cadera derecha, hígado y suprarrenal izquierda. Última Tg: 1.795. Actualmente, paciente trabaja, con leves molestias en cadera derecha. **Discusión:** El CPT rara vez metastatiza, 2-10% presenta diseminación al diagnóstico, se disemina frecuentemente a linfonodos locales y puede extenderse a pulmón y hueso. Se han descrito casos de Mtt tardías: pulmón, hueso, riñón y coroides. De los factores pronósticos asociados a recurrencia (> 45 años, hombre, > 2 cm, diseminación local o a distancia, variante histológica), el paciente cumple con el género. Es importante dar a conocer estos casos para mantener un seguimiento a largo plazo. Cabe mencionar que el paciente presentaba yoduria elevada (por la AMD) lo que dificultó el tratamiento con Ry, siendo cuestionable el uso de AMD. Además, presenta acumulación de dosis de Ry, aprox 700 mCi; teniendo mayor riesgo de leucemias, cánceres secundarios y pancitopenia. El tratamiento a seguir es limitado, dentro de las nuevas opciones se destaca la posible eficacia de inhibidores tirosina kinasa.

### P 16 - EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE TIROIDES EN CHILE. ESTUDIO MULTICÉNTRICO INCATIR

*Jorge Sapunar, Sergio Muñoz, Juan Carlos Roa e Investigadores INCATIR.*

*Unidad de Endocrinología, CIGES, Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera.*

**Introducción:** La iniciativa internacional GLOBOCAN estimó que en Chile el año 2008 se habrían diagnosticado 619 casos de cáncer de tiroides. La última Encuesta Nacional de Salud estimó por autoreporte que la prevalencia de cáncer de tiroides era 0,28%. Las estimación GLOBOCAN mediante centros de monitoreo regional tiene desventajas como variabilidad epidemiológica y pérdida de casos por resolución fuera de la región. Los datos aportados por la Encuesta Nacional de Salud tienen la poca confiabilidad del autoreporte. **Objetivos:** Conocer

la incidencia de carcinoma de tiroides en Chile a través de los informes histológicos de todas tiroidectomías realizadas entre el 1/3/2011 y el 28/2/2012. Describir las características demográficas, importancia relativa de los tipos histológicos y extensión de los casos de cáncer de tiroides reunidos **Método:** Se conformó una red de 50 centros de anatomía patológica a lo largo del país. Se habilitó el correo [cancertiroides@gmail.com](mailto:cancertiroides@gmail.com) para recepción de formularios o bases EXCELL. Los datos se presentan como estadística descriptiva. Algunas asociaciones se evaluaron mediante prueba de hipótesis. El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico STATA 11. **Resultados:** De un total de 200 trimestres de reporte se recibieron 122 (61%). Se registraron 1.249 cánceres en 2.528 tiroidectomías (49,04%). La edad promedio de los pacientes con cáncer fue 45,81 años (6-81 años), la proporción de mujeres fue 85,7%. El tipo histológico más frecuente fue papilar (92,9%). El 32% de los cánceres fueron multicéntricos, 26% tuvo compromiso de bordes, 31% invasión extratiroidea y 31% de los explorados tenía compromiso ganglionar. En mujeres el 51% de los cánceres medían menos de 1 cm y en los varones 36% ( $p = 0,0316$ ). **Conclusiones:** En el 49% de las tiroidectomías registradas se encontró cáncer de tiroides. El 93% de los cánceres corresponden al tipo histológico papilar. Los microtumores fueron significativamente más frecuentes en las mujeres. Disponiendo del 61% del tiempo de registro encontramos 1249 casos de cáncer de tiroides. Esta cifra podría triplicar la estimación GLOBOCAN y se asemeja a los reportes de SEER para EE.UU.

#### P 17 - ASOCIACIÓN ENTRE TIROIDITIS CRÓNICA Y CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN MUESTRA HISTOLÓGICA DE PACIENTES SOMETIDOS A TIROIDECTOMÍA TOTAL ENTRE LOS AÑOS 2006 Y 2010. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

*Alejandra Lanas, Francisco Cordero, Víctor Salazar, Patricio Gac, Pedro Pineda, Jorge Sapunar.*  
Sección Endocrinología y Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile. Unidad de Endocrinología, Universidad de la Frontera.

**Introducción:** Existe evidencia que el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) se encuentra en aumento. Las causas no están claras y se ha planteado una posible asociación con la presencia de tiroiditis crónica (TC). **Objetivo:** Evaluar si existe asociación entre la frecuencia de tiroiditis crónica según el hallazgo de CDT en la histología de pacientes sometidos a tiroidectomía total. **Método:** Estudio de casos y controles. Se realiza revisión de informes anatomopatológicos y fichas clínicas de pacientes con tiroidectomía total entre 2006 y 2008. Se considera casos aquellos con CDT y controles a los sin CDT. Se calcula OR para la asociación entre CDT y TC. Se realiza análisis estratificado por variables de control. Se calcula OR ajustado mediante regresión logística. Se considera significativo  $p < 0,05$ . **Resultados:** Se incluyen 416 casos y 510 controles. El 87,3% de los casos corresponde a cáncer papilar. El 86,2% de los con CDT es de sexo femenino y 90,58% de los controles ( $p = 0,031$ ). El promedio de edad es 47,3 (DS 14,2) años en los casos y 48 (DS 14,6) años en los controles ( $p = 0,47$ ). No se encontraron diferencias en los promedios de TSH, T4 libre, T4, T3 ni anticuerpos antitiroperoxidasa (ATPO). Hay menor frecuencia de hipertiroidismo en el grupo con CDT ( $p = 0,002$ ). Hay mayor riesgo de CDT con TSH  $> 4,5$  mIU/L con OR = 2,74 (IC95 1,375-5,657;  $p = 0,0017$ ). Se encuentra asociación positiva entre niveles de TSH y tamaño tumoral ( $p = 0,036$ ). La TC esta presente en 48,7% de los sujetos, siendo mayor en CDT (55,5%). Existe asociación significativa entre CDT y TC con OR = 1,64 (IC95 1,26-2,16) y  $p = 0,0002$ . La asociación con TC sólo se

observa para cáncer papilar OR = 1,61 (IC95 1,22-1,12 y  $p = 0,0004$ ) y no para cáncer folicular. Se evalúa el efecto de las variables de control sexo, edad, TSH  $> 4,5$  mIU/L e hipertiroidismo obteniéndose un OR ajustado para la asociación de TC con CDT = 1,98 (IC95 1,36-2,89;  $p < 0,001$ ). El OR ajustado para la asociación de cáncer papilar con TC = 1,85 (IC95 1,26-2,7;  $p = 0,002$ ). **Conclusiones:** En la población estudiada se encuentra una elevada frecuencia de TC, la cual es mayor en aquellos pacientes con CDT. Se encuentra una asociación significativa entre TC y CDT. Esta asociación se mantiene luego de ajustar por variables de control.

#### P 18 - DOSIS SUSTITUCIÓN TIROIDEA CON L-TIROXINA EN HIPOTIROIDISMO PRIMARIO SEGÚN ETIOLOGÍA Y VOLUMEN TIROIDEO

*Fernando Munizaga, Claudia Munizaga.*  
Unidad de Endocrinología, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Universidad de Chile. Campus Centro.

**Introducción:** La dosis recomendada en la literatura de sustitución en hipotiroidismo 1ª (H) establecido es de 1,5 a 1,7 ug/kg peso de L-T4 **Objetivo:** Evaluar dosis de sustitución en pacientes hipotiroideos establecidos **Material y Métodos:** Estudio prospectivo de 632 pacientes portadores de H de más de 2 años de evolución, diagnosticado con TSH  $> 10$  mU/L y T4 libre  $< 0,8$  ng/dL. Se realizó historia clínica y control de TSH, T4 libre, anticuerpos antitiroideos y Ecografía tiroidea (ECT). **Definiciones:** Post-quirúrgicos (PQ) antecedentes de tiroidectomía total por patología benigna, Post-I131 (PR) por hipertiroidismo, Tiroiditis crónica (TCA) anticuerpos positivos y/o ECT con pattern 3, Primaria (P) anticuerpos negativos y ECT pattern 1. Con ECT se calculo volumen, grande (g)  $> 10$  ml, normal (n) 5-10 ml y pequeño (p)  $< 5$  ml y midió remanente,  $< 1$  cm: sin remanente (r). Se utiliza L-tiroxina (Merck Serono), 15 min antes desayuno, se miden 2 TSH separada por intervalo  $> 6$  meses, con adherencia 100% 4 semanas previa toma de muestra. **Objetivo terapéutico** 0,5-4 mU/L de TSH. **Criterios de exclusión:** Embarazo (E), cambio peso  $> 4$  kg (CP), estar fuera de rango (FR), uso de amiodarona y fármacos (F) nuevos por más de 1 mes. **Resultados:** 136 excluidos (90 FR, 26 F, 8 CP, 2 E. Seleccionados 496, hombres 49 (9,9%), mujeres 447 (90,1%), Edad  $45,8 \pm 14,3$  (15-81), Peso actual  $67,7 \pm 11,9$  kg (41,6-120). Talla  $1,61 \pm 0,04$  m (1,39-1,86). IMC  $26,06 \pm 3,93$  kg/m<sup>2</sup> (16,7-41,45). Etiología: PQ 89 (18%), PI 20 (4%), TCA 326 (65,7%), P 61 (12,3%). Mujeres(M) con terapia estrogénica (TE) 109, sin TE 338. TSH (1)  $1,84 \pm 1,15$ . TSH (2)  $1,93 \pm 1,14$  (0,5-4).

Etiología y ECT	n	Edad $\bar{x} \pm DS$ años	LT4 (dosis: ug/kg peso actual)
PQ s/R	68	47,2 $\pm$ 15,3	1,63 $\pm$ 0,36
PQ c/R	21	50,1 $\pm$ 13	1,33 $\pm$ 0,31 (a)
PI	20	47 $\pm$ 14,3	1,47 $\pm$ 0,4 (a)
TCA (g)	57	37 $\pm$ 14,8 (d)	1,23 $\pm$ 0,4 (a,b)
TCA (n)	119	43,8 $\pm$ 13	1,22 $\pm$ 0,34 (a,b)
TCA (p)	150	48,9 $\pm$ 13,3	1,35 $\pm$ 0,34 (a,b)
P (n)	20	40,2 $\pm$ 16,3 (d)	1,06 $\pm$ 0,3 (a,b)
P (p)	41	49,6 $\pm$ 12,6	1,13 $\pm$ 0,29 (a,b)
Total	496	45,8 $\pm$ 14,3	1,31 $\pm$ 0,28
M c/TE	109	38,6 $\pm$ 12,51	1,41 $\pm$ 0,25
M s/TE	338	47,76 $\pm$ 14,1	1,26 $\pm$ 0,27 (c)

$p < 0,01$ : (a) con respecto al grupo PQ s/R (b) con respecto al grupo RI. (c) con respecto M c/TE, (d) co respecto a la edad con otros grupos.

**Resultados:** La dosis de sustitución en pacientes hipotiroideos establecidos es menor a lo que refiere la literatura y depende de la etiología y volumen tiroideo, siendo mayor significativamente en post-quirúrgicos sin remanentes, post-radioyodo y usaria de terapia estrogénicas.

### P 19 - DETECCIÓN DE ENFERMEDAD TIROIDEA EN LA MUJER EMBARAZADA EN ATENCIÓN PRIMARIA

*Carmen Castillo S, H Vitali G, M Vargas L, R Muñoz V, L Alcántara R, B Montecinos G, G Cofré A, C Navarro V, V Mujica E, C Lagos F. Servicios de Medicina y Ginecología, Hospital de Curicó. Consultorios dependientes de la Municipalidad de Curicó. Servicio de Radiología Clínica Regional Curicó.*

**Introducción:** En embarazadas con patología tiroidea se han descrito múltiples complicaciones, tanto para la madre como para el hijo, como hipertensión inducida por el embarazo (preeclampsia), parto prematuro, aborto, desprendimiento prematuro de placenta, malformaciones congénitas, anemia, retardo del crecimiento intrauterino y bajo peso de nacimiento. Además mayor frecuencia de abortos en pacientes eutiroideas con anticuerpos anti TPO presentes. Es conocido que las hormonas tiroideas participan de manera fundamental en el desarrollo normal del sistema nervioso central, en particular en las primeras 6 semanas de gestación, lo que podría condicionar la normalidad del desarrollo cognitivo y psicomotor. **Objetivos:** Determinar la frecuencia de patología tiroidea funcional, autoinmune y/o anatómica en mujeres sanas durante el primer trimestre de su embarazo, y correlacionar con el curso y resultado del embarazo. **Métodos:** Estudio prospectivo de cohorte. Se reclutaron 235 mujeres embarazadas sanas durante el control rutinario ambulatorio de su embarazo, en el primer trimestre. Se realizaron mediciones de TSH, T4 total, T3 total, T4 libre, anticuerpos antiTPO y antitiroglobulina, yoduria en muestra de orina matinal y se realizó una ecografía tiroidea por un mismo radiólogo. Se completó cuestionario en la primera entrevista a cada paciente, con antecedentes personales y familiares relevantes a la patología tiroidea y examen físico de tiroides. **Resultados:** De 235 pacientes reclutadas, sólo completaron los criterios de inclusión y los exámenes iniciales 201 pacientes. La frecuencia de hipotiroidismo clínico fue de 2,9%, de hipotiroidismo subclínico 26%, de anticuerpos antiperoxidasa 7.9%, antitiroglobulina 6.4%, cualquiera de los dos anticuerpos o los dos positivos 11.4% y yoduria baja 20%. No se encontró correlación con los antecedentes personales. La incidencia de enfermedad nodular fue de un 40%, con el diagnóstico de cáncer en 2 pacientes (1%). **Conclusiones:** Hay diferente evidencia a la fecha, nuestra población de mujeres embarazadas tendría un mayor riesgo de padecer enfermedad tiroidea. El tratamiento de dicha enfermedad no ha demostrado ser dañina para la madre ni el feto, pero su ausencia podría ser deletérea. No existe la aprobación del tamizaje de hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos a toda mujer embarazada en su control prenatal, pero la disponibilidad de ellos podría implicar un embarazo con menores riesgos.

### P 20 - APLASIA MEDULAR SECUNDARIA A TIAMAZOL

*Macarena Arias, Maritza Atkinson, Maite Candia, Fernando Bello, Mónica Romero. Sección Endocrinología, Hospital las Higueras. Talcahuano.*

La aplasia medular (AM) es una muy grave y rara complicación al uso de drogas antitiroideas (DAT). Su presentación es aguda. El diagnóstico y manejo oportuno condicionan pronóstico favorable en un alto por-

centaje de los casos, con recuperación clínica y hematológica completa. **Caso clínico:** Mujer de 43 años con hipertiroidismo por Basedow Graves hace 10 años en tratamiento irregular con DAT, los primeros años con propiltiuracilo y desde hace 3 con tiamazol. Consulta por fiebre, disnea, odinofagia, baja de peso de 6 kilos en dos sem. Al examen IMC 21, pulso 118, temperatura 38,6°C y PA 90/70 mmHg, fascie hipertiroidea, sudorosa, piel caliente, mirada brillante con retracción palpebral bilateral, candidiasis oral, bocio palpable de 30 gr y esteriores y secreciones bronquiales. Al laboratorio leucocitos 864, RAN 173, Hb 11,4, VHS 121, PCR 310, TSH 0,01, T4 8,24, T3 0,8. Se maneja en UCI con dg de sepsis, neutropenia severa e hipertiroidismo, se inicia antibióticos, antifúngicos, neupogen y apoyo nutricional. Evolución con progresión de pancitopenia y nula respuesta a neupogen. Mielograma informó muy escasa celularidad, con abundantes vacuolas grasas, algunos promielocitos y linfocitos aislados, un eritroblasto y sin megacariocitos. El día 8 comenzó con recuperación clínica y de laboratorio, siendo dada de alta a la dos semanas. El día 50 recibe 15 mCi de radioyodo, y cursa con hipotiroidismo, inició levotiroxina. A los 8 meses se encuentra eutiroidea, asintomática con hemograma y función hepática normal. **Discusión:** Las DAT pueden producir efectos adversos (EA) en 3-5% de los pacientes, sin embargo, EA serios como la agranulocitosis se ve en 0,1 a 0,5%, siendo la AM aún más infrecuente. Su presentación es aguda, por lo cual el control rutinario hematológico no presta utilidad. La mayoría de los casos descritos se presenta como fiebre y odinofagia dentro de los primeros 3 meses de uso de DAT. A pesar de evidenciarse severa hipocelularidad medular, generalmente el pronóstico es favorable, con una sobrevida > 70% y recuperación clínica y celular en 2 a 5 sem. Como mecanismo se plantea toxicidad directa y daño autoinmune que puede dar reacción cruzada con el uso de otra DAT. Su tratamiento comprende la suspensión de DAT y eventual uso de factores estimulantes de colonias, glucocorticoides, terapia inmunosupresora. Para pesquisa precoz, es fundamental educar al paciente usuario de DAT, sobre consultar inmediatamente frente a fiebre y odinofagia.

### P 21 - PARÁLISIS PERIÓDICA HIPOPOTASÉMICA TIROTÓXICA: REPORTE DE UNA SERIE DE CASOS

*Carolina Martínez, Gabriel Mezzano, Pablo Valenzuela. Unidad de Endocrinología, Servicio de Medicina Interna, Hospital DIPRECA.*

La parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica (PPHT) es una complicación del hipertiroidismo de baja frecuencia asociada a población asiática, lo que dificulta el diagnóstico. A continuación se exponen dos casos de PPHT que consultan por paraparesia de EEII, asociados a hipertiroidismo e hipokalemia. Se objetivó el diagnóstico de Enfermedad de Graves en los 2 casos. Se realizó tratamiento de patología tiroidea, logrando remisión completa de los síntomas. **Objetivos:** Presentar dos casos clínicos de PPHT. **Caso 1:** Paciente masculino de 26 años, sin comorbilidades. Consulta en S.U. por paraparesia de EEII de semanas de evolución, con deterioro en las últimas 24 h. Al examen fuerza M3 cuádriceps y arreflexia en 4 extremidades. Exámenes K: 1,8 mEq/Lt. En control destaca palpitaciones, fatigabilidad, temblor de EESS, astenia y baja de peso. Al examen físico: dermatofismo, sin oftalmopatía, miopatía, ni mixedema, tiroides: bocio difuso. Exámenes: TSH: 0,005 uIU/ml, T4L: 5,57 ng/dl, T3: 5,25 ng/ml, K: 4 mEq/Lt. Cintigrama: bocio difuso severo con hiperfuncionamiento global; Captación 24 h: 75% y Ecografía tiroidea: normal. Se trata con tiamazol + betabloqueo y resolución definitiva con I131. **Caso 2:** Paciente masculino 49 años, con hipertiroidismo hace 1 año en tratamiento con

propranolol y PTU. Consulta por paraparesia de EEII, de inicio súbito, que cede espontáneamente; había presentado esta sintomatología en 4 ocasiones posterior al consumo de carbohidratos; en el último episodio consultó en S.U donde se pesa K: 2,5 mEq/lt. Examen físico: dermatografismo, miopatía, temblor fino de EESS, sin mixedema ni oftalmopatía, tiroides aumentada de tamaño, fuerza M5 en las 4 extremidades y reflejos hiporeactivos. Se plantea PPHT por hipertiroidismo; se solicita estudio que muestra TSH 0,015 uU/ml, T4L: 3,96 ng/dl, T4: 16,90 ug/dl, T3: 2,21 ng/ml, K: 3,7 mEq/lt, ecografía tiroidea: bocio nodular; cintigrama tiroideo: nódulo hipocaptante; PAAF: carcinoma papilar tiroideo. Se realiza tiroidectomía total y terapia con I131. **Discusión:** La rápida y masiva redistribución del K al intracelular es dependiente de la bomba Na/K ATPasa la cual es estimulada por hormonas tiroideas de forma directa e indirecta; estimulación del sistema adrenérgico, insulina y ejercicio. **Conclusiones:** Consideramos importante presentar estos casos clínicos dado la baja incidencia de esta enfermedad y la importancia de asociar ambas patologías para lograr el tratamiento específico de esta.

#### P 22 - EVALUACIÓN DE LA PERSISTENCIA DE ANTICUERPOS ANTITIROPEROXIDASA POSITIVOS, EN SUJETOS SIN PATOLOGÍA TIROIDEA PREVIA, DESPUÉS DE 8 AÑOS

*Verónica Araya, Alejandra Lanas, Teresa Massardo, Isabel Berrocal, Edgardo Caamaño, Patricio González.*  
Sección Endocrinología, Centro de Medicina Nuclear, Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción. Hospital Clínico Universidad de Chile.

Se ha descrito que un nivel elevado de anticuerpos anti-tiroperoxidasa (ATPO), confiere un riesgo aumentado de desarrollar hipotiroidismo (2% anual). En el año 2003, determinamos en una muestra de 144 sujetos sin patología tiroidea, los niveles de ATPO y TSH, encontrando ATPO (+) en 45% de los casos. **Objetivos:** Determinar los niveles de TSH, T4 libre, ATPO y presencia de bocio, después de 8 años, en sujetos de una muestra histórica. **Sujetos y Método:** Se contactó telefónicamente a los casos originales, invitándolos a realizarse evaluación clínica y de laboratorio consistente en examen físico general, palpación de tiroides y toma de muestra de sangre para determinación de T4 libre, TSH y ATPO. Se comparó los resultados obtenidos con los valores anteriores, utilizando la misma técnica, determinando que porcentaje de los que tenían ATPO (+) persistían positivos o, evolucionaron a hipotiroidismo y, establecer la situación de los casos ATPO (-). Se consideró significativo  $p < 0,05$ . **Resultados:** Se logró contactar a 75 de los 144 sujetos originales, 2 informaron estar en tratamiento por hipotiroidismo y 60 aceptaron asistir a la evaluación; 37 mujeres/23 hombres, edad  $54 \pm 14$  años. Inicialmente, 34/60 fueron ATPO (+), de estos, sólo 9 (26,5%) persistió (+). Se observó incremento significativo de la TSH en ambos grupos:  $1,86 \pm 1,06$  vs  $2,69 \pm 2,06$  mUI/ml ( $p = 0,006$ ) en los ATPO (+), y  $1,6 \pm 0,8$  vs  $2,3 \pm 1,3$  ( $p = 0,02$ ) en los ATPO (-). La T4L fue  $1 \pm 0,1$  ng/ml en los ATPO (+) y  $0,97 \pm 0,1$  en los ATPO (-) ( $p = NS$ ); 17/34 ATPO (+) presentaba bocio a la palpación vs 8/26 en los ATPO (-). Dos casos ATPO (+) y ningún ATPO (-) tenía hipotiroidismo subclínico inicial. Al control, 8 ATPO (+) y 2 ATPO (-) presentaban hipotiroidismo subclínico. Ningún caso evolucionó a hipotiroidismo clínico. **Conclusión:** Los ATPO pueden negativizarse a lo largo del tiempo, independientemente de los cambios en la TSH o palpación tiroidea. El incremento de TSH a mediano plazo, parece independiente de la presencia de ATPO. Financiamiento: OAI Hospital Clínico Universidad de Chile.

#### P 23 - HIPERTENSIÓN PULMONAR Y ANEMIA: MANIFESTACIONES POCO FRECUENTES DE ENFERMEDAD DE GRAVES. REPORTE DE UN CASO

*Daniela Eugenin, Andrea Sepúlveda, Daniela Ávila, Juan Alberto Luna, María Pía Cid.*  
Hospital Luis Tisné Brousse y Servicio Endocrinología Clínica Santa María.

**Caso clínico:** Mujer 62 años, con antecedentes de Hipertensión arterial, refiere historia de 6 meses de evolución de baja de peso  $\pm 20$  kilos, aumento del tránsito intestinal. Los últimos 2 meses se agregan palpitations, disnea progresiva y edema de extremidades inferiores. Se hospitaliza. Se objetiva Fibrilación auricular, derrame pleural derecho, edema extremidades inferiores, reflujo hepatoyugular. Se realizan exámenes TSH  $< 0,02$  T4L 2,7, anti TRAB  $> 70\%$ , HCTO 30 % VCM normal y normal, cinética de hierro normal, ecocardiograma 2D TT: PSAP 58 mmHg. Al aumentada de tamaño, VI normal, FE 70 %, dilatación de cavidades cardíacas derechas. Se estudio Hipertensión pulmonar: angioTAC tórax normal, ANA (+) 1/160 perfil ENA (-) y se estudio anemia con EDA y colonoscopia normal. Se inicia tratamiento con propiltiuracilo 300 mg/día. Se recontrola con exámenes al mes y medio TSH  $< 0,02$  T4L 0,67, anemia revirtió sin otro tratamiento HCTO 38%. ECOcardiograma 2D PASP 43 mmHg y normalización de cavidades cardíacas derechas. **Discusión:** El hipertiroidismo tiene una prevalencia 0,5-1% en la población general, donde la enfermedad de graves (GD) representa el 80% de las causas. Se manifiesta habitualmente por temblor, irritabilidad, aumento del tránsito intestinal, palpitations. Sin embargo, existen también manifestaciones poco frecuentes del hipertiroidismo como es la anemia y la hipertensión pulmonar, que pudiesen enlentece el diagnóstico. La anemia se presenta en coexistencia con la GD alrededor 33%, puede presentarse aislada o con compromiso de las otras series hematológicas Sin embargo, la anemia GD propiamente tal se caracteriza por mejorar con tratamiento tiroideo, puede ser normocítica o microcítica, se desconoce bien la fisiopatología, se sospecha que es secundaria a una eritropoyesis infectiva por aumento de T3 lo que produciría un VCM disminuido. La hipertensión pulmonar se manifiesta 43% de los pacientes, se caracteriza por mejorar con el estado eutiroides, se postula que el aumento del gasto cardíaco producirá disfunción endotelial y a su vez aumento del metabolismo de las sustancias vasodilatadoras. En nuestro caso se demostró que tanto la anemia, las manifestaciones cardíacas derecha y la hipertensión pulmonar regresaron con al restablecer el estado eutiroides, consideramos es necesario tener presente estas manifestaciones.

#### P 24 - REPORTE DE SEIS PACIENTES CON COMA MIXEDEMATOSO

*F Vásquez, C Pereira, E Tapia, N Crisosto, P Hernández, A Ladrón de Guevara, E Díaz, B Jiménez, G Pérez, M Domínguez.*  
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios.

**Introducción:** El coma mixedematoso (CM) es una afección multisistémica y representa la expresión extrema de hipotiroidismo (HT). Se manifiesta por disfunción del SNC con compromiso respiratorio y cardiovascular asociado a hipotermia. Es importante su diagnóstico precoz dado su alta mortalidad. Es más frecuente en mujeres mayores, con mayor incidencia en invierno siendo los principales factores desencadenantes la hipotermia, infecciones y fármacos. Para confirmar el diagnóstico se requiere la determinación de TSH y T4 libre. En la siguiente tabla se resume la forma de presentación, evolución y tratamiento (tto)

de seis pacientes en que se diagnosticó CM entre los años 2010 y 2012 e ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro hospital.

### Pacientes y Resultados:

Edad/ género	E. conciencia	T°C	FC	Desencadenante	TSH (uU/ml)	T4L (ng/dl)	ttoT4	ttoT3	Complicación	Apache	Resultado
63/ fem	Sopor	35,2	36	No consi- gnado	144	0,06	200 ug vo	no	Pancreatitis	29	Muerto
50/ fem	Sopor	36,2	75	No consi- gnado	43,6	0,2	250 ug ev	30 ug vo	Neumonía	21	Vivo
51/ fem	Coma	28,4	40	ITU	23,3	0,25	500 ug ev	no	Neumonía	24	Vivo
64/ fem	Sopor	35	50	Neumonía	1,62	0,00	200 ug vo	no	No consi- gnado	20	Muerto
79/ fem	Sopor	35	50	Neumonía	23,9	0,4	200 ug vo	30 ug vo	Ileo médico y úlcera gástrica	19	Vivo
72/ masc	Coma	30	40	Fármacos depresores	103	0,37	200 ug vo	30 ug vo	Neumonía	37	Vivo

**Discusión:** En nuestra serie, cinco pacientes tenían antecedente de HT (1° y 2°), el sexto fue un debut de esta enfermedad. El factor desencadenante más frecuente fue el infeccioso. En cuanto al tratamiento todos los pacientes recibieron medidas de soporte vital avanzado y al igual que en la literatura se utilizaron distintos esquemas de reposición de hormona tiroidea (LT4). Según la experiencia recogida de nuestra serie el diagnóstico precoz de CM parece ser el factor más importante para mejorar la sobrevida incluso por sobre las complicaciones asociadas y la vía de administración de LT4. Lo anterior se reflejaría en los niveles de T4 libre de los pacientes que fallecieron. La mortalidad en nuestra serie fue 33%, lo que se encuentra dentro de lo descrito en la literatura (20 a 60%). Esta serie de 6 pacientes resulta de interés dado lo excepcional y catastrófico de esta forma de presentación de HT.

### P 25 - LA METILACIÓN DEL PROMOTOR DEL GEN DE LA 11BETA-HIDROXISTEROIDE DEHIDROGENASA TIPO-2 ES UN FACTOR DE RIESGO EN LA APARICIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

*Cristian A Carvajal<sup>1,3</sup>, Simonetta Friso<sup>1</sup>, Carolina Valdivia<sup>1,3</sup>, Alejandra Tapia<sup>1</sup>, Carmen Campino<sup>1</sup>, Silvia Udali<sup>2</sup>, Patrizia Pattini<sup>2</sup>, Patrizia Guarini<sup>2</sup>, Oliviero Olivieri<sup>2</sup>, Carlos E Fardella<sup>1,3</sup>.*

<sup>1</sup>Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. <sup>2</sup>Medicina Interna, University of Verona, Verona, Italy. <sup>3</sup>Milkenium Institute in Immunology and Immunotherapy, Santiago, Chile.

La hipertensión arterial afecta al 26% de la población mundial. Entre un 15-20% de pacientes hipertensos esenciales tendrían una actividad deteriorada en la enzima 11beta-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (11BHS2), pudiendo activar la cascada mineralocorticoidea a nivel renal. La actividad y expresión de la 11BHS2 puede ser afectada por mutaciones, polimorfismos, y recientemente por modificaciones epigenéticas. **Objetivo:** Evaluar la metilación del promotor de HSD11B2 hipertensos (HT) esenciales adultos y pediátricos, y determinar su asociación con parámetros bioquímicos. **Sujetos y Métodos:** Se obtuvieron muestras DNA/sangre/orina de 64 pacientes, agrupados en 16 HT adultos, 16 adultos normotensos (NT), 16 niños HT y 16 niños NT. Se excluyeron niños y adultos con enfermedades crónicas. Se determinó los niveles de aldosterona, actividad de renina plasmática (ARP), el cortisol (F), la cortisona (E), y metabolitos de excreción urinaria de cortisol (THF, aTHF, y THE). El ADN genómico se aisló de leucocitos periféricos. La PCR metilación específica (MS-PCR) semi-cuantitativa de promotor de HSD11B2, se utilizó para determinar el índice de me-

tilación [met/(met + no-met)]. Las diferencias entre los grupos fueron analizadas con ANOVA (Bonferroni) o U de Mann-Whitney (Dunn). Los datos se expresan como promedio ± SE. **Resultados:** Se encontró que los adultos HT tienen porcentajes más altos de metilación en promotor de HSD11B2 en comparación con los adultos NT (0,154 ± 0,031 vs 0,072 ± 0,011, p < 0,05), mientras tanto los niños HT y NT tienen una metilación baja y similar entre ellos (0,021 ± 0,005 vs 0,052 ± 0,008, pNS). La metilación en los adultos HT también fue más alta que los niños HT y NT (p < 0,05), no así en los NT adultos. Preliminarmente, se observa que la metilación de HSD11B2 en pacientes HT adultos se asocia negativamente con la cortisona urinaria (E ur) (r = -0,601, p 0,013). **Conclusiones:** La mayor metilación en promotor de HSD11B2 en adultos HT que en adultos NT sugiere que existe una ganancia de eventos de metilación asociado al estado hipertensivo, lo cual indirectamente podría reflejar el estado de metilación renal. Más estudios, incluyendo aumento en número de pacientes y análisis de secuencia del promotor HSD11B2, son necesarios para apoyar la metilación del promotor de HSD11B2 como posible marcador epigenético de hipertensión arterial. FONDEF D0811087, FONDECYT 1100356 y P09/016-F IMIL. CAC es becario CONICYT.

### P 26 - CARCINOMA SUPRARRENAL: NUESTRA EXPERIENCIA EN EL MANEJO LAPAROSCÓPICO DE LA PATOLOGÍA

*Octavio Castillo, Ivar Vidal, Vincenzo Borgna, Eduardo Landerer. Centro de Cirugía Robótica y Urología Minimamente Invasiva, Clínica INDISA; Universidad Andrés Bello.*

**Introducción:** El carcinoma suprarrenal (CS) es una neoplasia infrecuente. Pese a que la laparoscopia es la técnica de elección en el manejo de la patología adrenal tumoral benigna, su aplicación en el manejo del CS es altamente controversial. **Objetivo:** Describir nuestros resultados quirúrgicos y oncológicos en el manejo laparoscópico puro del CS. **Material y Métodos:** Realizamos un estudio de cohorte histórico único entre los años 1993 y 2012, incluyendo a todos los pacientes con diagnóstico patológico de CS sometidos a adrenalectomía laparoscópica. Se analizaron las características demográficas, quirúrgicas y seguimiento oncológico de los pacientes hasta mayo de 2012. Los datos son expresados como promedio o mediana en función de la simetría de las variables continuas. **Resultados:** Durante período descrito se realizaron 340 adrenalectomías laparoscópicas; sólo en 13 de ellas se reportó como resultado histopatológico la existencia de un carcinoma suprarrenal. La edad promedio de los pacientes fue de 38 años (rango 12-63 años); siete de los pacientes fueron del sexo masculino (53,8%) y 6 pacientes del sexo femenino (46,2%). La mediana del tiempo quirúrgico fue de 75 min (rango 50-180 min); la mediana del sangrado fue de 20 ml. (rango 0-2.500 ml). El tamaño tumoral promedio fue de 10 cm (rango 5,5-16 cm); el peso tumoral promedio fue de 250 gramos (rango 55-560 g). El 92% de los pacientes presentó márgenes quirúrgicos negativos en el reporte patológico. Sólo 1 paciente (8%) presentó una complicación intraoperatoria (Clavien II) que requirió conversión. La mediana del tiempo de estadía hospitalaria fue de 3 días (rango, 1-14). El seguimiento promedio de la serie fue de 61 meses (rango 4-135 meses). La estimación de supervivencia a 11 años de esta serie, expresada por una curva de Kaplan-Meier, fue del 76%. Cuatro de nuestros pacientes murieron después de un tiempo promedio de 17 meses (rango 4-50 meses) por progresión de la enfermedad. **Conclusiones:** La adrenalectomía transperitoneal laparoscópica es un procedimiento seguro y efectivo en el manejo del carcinoma suprarrenal. Los resultados de esta serie son comparables desde un punto de vista oncológico, a los resultados de la adrenalectomía abierta publicados por otros autores.

## P 27 - CARCINOMA ADRENOCORTICAL EN NIÑOS POR MUTACIÓN DEL GEN TP53: UNA PATOLOGÍA ENDOCRINOLÓGICA. DOS CASOS CLÍNICOS

*Claudia Godoy, Karime Rumie, Angélica García, Patricia Lacourt, María Luisa Alcázar.*  
Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.

**Caso 1:** Niña 4 meses, con aumento de vello corporal, piel hiperpigmentada, fascie cushingoidea y acné. Vello púbico TIII y clitoromegalia (3,6 cm) Lab: aumento de andrógenos y cortisol (Tabla1). TAC: masa suprarrenal izq 5cm. Resección tumoral (etapa I); histología: Carcinoma Adrenocortical (ACT). Mutación TP53 (+) R158H en niña y su madre (de línea germinal heredada). Seguimiento: 18 meses sin recidiva. **Caso 2:** Niña 10 años; 2 meses de aumento de peso. Cara de luna llena y acné. Vello grueso corporal y púbico (TIII). Part 124/75 (p 95-99). Lab: aumento de cortisol y andrógenos (Tabla 1). TAC: masa adrenal izq 9 cm. Resección completa con ruptura de cápsula (Etapa III) + QT (protocolo St Jude 2010). Recidiva local al año: reoperación, RT y Mitotane. TP53 (+) R175H, padres (-) (mutación de novo de línea germinal). **Caso 3:** Niña 15 años, con dolor abdominal y aumento de peso. Eco: masa suprarrenal izq 15 cm. Lab: hiperandrogenismo leve. Resección tumoral no completa (EtapaIII). histología: ACT. Recibe QT. 15 meses de seguimiento sin recidiva. Pendiente TP53. **Discusión:** ACT en niños es raro, (incidencia 0,3/millón); hiperandrogenismo está en 90% y exceso de cortisol en 35%. Sobrevida promedio 54% a 5 años. Según estadísticas debe aparecer 1 caso anual en Chile, y en 2011 hubo 5. Dado la experiencia de Brasil, cuya incidencia es 15 veces mayor que en el mundo, por la alta prevalencia de mutación del gen TP53 supresor de tumor, que predispone a este y otros tumores (leucemia, sarcoma, mama y SNC), se estudió este gen en estas pacientes, siendo (+) en 2 de ellas y la madre de una (pendiente resultado de la 3). Esto indica que requieren seguimiento oncológico y endocrino de por vida.

Tabla 1	Caso 1	Caso 2	Caso 3	VN
Cortisol libre/creat orina 24 h	342	435		7-25 ug/g
ACTH	5,9	5		10-60 pg/ml
Testosterona	814	206	78	< 50 ng/dl
DHEAS	17	4,4		< 4,3 ug/ml
17OH Progesterona	6	3,9	68	< 1,5 ng/ml
Androstenediona		6,4		

## P 28 - MANEJO LAPAROSCÓPICO DEL FEOCROMOCITOMA ADRENAL EN EL EMBARAZO

*Octavio Castillo, Ivar Vidal, Vincenzo Borgna, Eduardo Landerer.*  
Centro de Cirugía Robótica y Urología Mínimamente Invasiva, Clínica INDISA; Universidad Andrés Bello.

**Introducción:** El feocromocitoma adrenal es un tumor extramadamente infrecuente en el embarazo, con una incidencia de 1 en 50.000 mujeres embarazadas. Normalmente es diagnosticado como etiología de hipertensión arterial secundaria del primer trimestre, factor de incremento en el riesgo de morbimortalidad materno-infantil. A pesar de los pocos reportes en la literatura mundial, la resección adrenal laparoscópica es considerada el “estándar de oro” en este contexto. **Objetivos:** Describir nuestra experiencia en el manejo quirúrgico laparoscópico del feocromocitoma adrenal en pacientes embarazadas. **Material y Método:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, entre marzo de 2002 y mayo de 2012. Se identificó a 2 pacientes, las cuales fueron

diagnosticadas como portadoras de una masa adrenal funcionante en presencia de un embarazo del 2° trimestre, quienes fueron tratadas quirúrgicamente mediante una técnica laparoscópica pura. Se registraron las variables demográficas, quirúrgicas y la evolución post-operatoria de las pacientes. **Resultados:** La edad media de las pacientes fue de 23 años (22 y 25 años); el motivo de consulta en ambos casos fue síndrome hipertensivo del primer trimestre de embarazo; la edad gestacional fue de 22 semanas en ambos casos. Una de las pacientes se presentó con óbito fetal in útero previo a la cirugía resectiva adrenal. Los tumores se ubicaron a derecha; el acceso quirúrgico fue laparoscópico transperitoneal; la duración promedio del procedimiento fue de 87,5 min (55 y 120 min), el sangrado intraoperatorio promedio fue de 60 ml (20 y 100 ml), el tamaño tumoral fue de 8,5 cm y de 14 cm. Ninguna de las pacientes presentó complicaciones intraoperatorias ni postoperatorias. El diagnóstico patológico diferido fue feocromocitoma benigno en ambas pacientes. Ambas pacientes evolucionaron sin medicación antihipertensiva. **Conclusiones:** Entre las causas de síndrome hipertensivo del primer trimestre del embarazo debe considerarse al feocromocitoma adrenal. El manejo quirúrgico laparoscópico puro del feocromocitoma en pacientes embarazadas, es una técnica segura y eficiente en el control de la patología en el segundo trimestre del embarazo. El tamaño tumoral no representa un impedimento en el manejo laparoscópico de la patología en manos expertas.

## P 29 - ADRENALECTOMÍA LAPAROSCÓPICA EN TUMORES ADRENALES MAYORES A 8 CM: UN PROCEDIMIENTO TERAPÉUTICO SEGURO EN EL MANEJO DE LA PATOLOGÍA ADRENAL BENIGNA

*Octavio Castillo, Ivar Vidal, Vincenzo Borgna, Eduardo Landerer.*  
Centro de Cirugía Robótica y Urología Mínimamente Invasiva, Clínica INDISA; Universidad Andrés Bello.

**Introducción:** Desde la descripción de Gagner en 1992, la adrenalectomía laparoscópica (AL) se ha transformado en el estándar de oro para el manejo quirúrgico de la patología adrenal benigna, gracias a sus ventajas comparativas por sobre la cirugía abierta tales como la disminución del dolor post operatorio y la disminución del período de convalescencia. Sin embargo, el rol de la laparoscopia en masas de gran volumen es aún controversial. El estado del arte ha establecido como volumen relacionado a una condición de malignidad 6 cm. No obstante, un importante número de pacientes presenta tumores con un tamaño mayor al momento del diagnóstico. **Objetivo:** El objetivo del presente trabajo es comparar la factibilidad técnica, los resultados quirúrgicos, la morbilidad y los resultados a mediano plazo de la AL en la resección de masas tumorales mayores y menores de 8 cm. **Materiales y Métodos:** Entre junio de 1993 y marzo de 2011, un total de 330 pacientes sometidos a una AL en nuestra institución, fueron incluidos en un estudio de cohorte retrospectivo registrándose las variables demográficas, quirúrgicas y el seguimiento clínico. La serie fue dividida en dos grupos: Grupo A: masas menores de 8 cm; Grupo B: masas iguales o mayores de 8 cm. Las variables categóricas fueron comparadas con el test de  $\chi^2$  y las variables numéricas con la prueba de t. **Resultados:** El grupo A estuvo compuesto por 273 pacientes; el grupo B por 55. Ambos grupos fueron demográficamente comparables. Tanto el tiempo operatorio promedio, sangrado intraoperatorio, estancia hospitalaria y el tamaño tumoral fueron mayores en el grupo B ( $p < 0,05$ ). Sin embargo, el número de complicaciones (9 y 3 respectivamente) no mostró una diferencia estadísticamente significativa. **Conclusiones:** La AL es una técnica quirúrgica factible y segura para el manejo de masas adrenales de gran tamaño (mayores de 8 cm).

### P 30 - ADENOMA SUPRARRENAL FUNCIONANTE: CASO CLÍNICO

*Evelyn Krause<sup>1</sup>, Gustavo Cea<sup>1</sup>, Juan Anzieta<sup>2</sup>, J Daniel Carpio<sup>3</sup>, Karina Sotomayor<sup>4</sup>.*

<sup>1</sup>Instituto de Pediatría Facultad de Medicina Universidad Austral de Chile; <sup>2</sup>Servicio Cirugía Infantil, Hospital Regional Valdivia; <sup>3</sup>Servicio Anatomía Patológica Hospital Regional Valdivia; <sup>4</sup>Servicio Pediatría Hospital Base Valdivia.

**Introducción:** Los tumores suprarrenales tienen una incidencia de 0,3/ millón de habitantes, 0,2% de los tumores en pediatría. El 50% son adenomas y se manifiestan generalmente como un tumor funcionante; como un cuadro virilizante o como síndrome de Cushing asociado a hipertensión arterial. **Caso clínico:** Escolar de 10 años, sexo masculino, con antecedente de pubarquia precoz. Consultó por dolor en hipocondrio izquierdo de 1 año de evolución, asociado a náuseas y aumento rápido de peso. Examen físico: P 82 k, T 152 cm, IMC 35, P/A 133/93, obesidad central, "cuello de búfalo", acantosis nigricans, vello corporal normal, estrías blancas escasas, tiroides normal, ginecomastia. Genitales y vello púbico Tanner IV, testes 3cc bilateral. Exámenes: Testosterona total 47 ng/dL (3-68), 17-OH-Progesterona 10 ng/ml, (0,07-1,7), DHEA-S 22,4 ug/dl (80-560), 17-beta estradiol 64,4 pg/ml (< 10), B-HCG < 1,5 mUI/ml (< 6,15), Cortisol AM 81 ng/ml (40-230), CLU de 24 h muestra perdida, Glicemia y ELP normales. Ecografía abdominal: masa sólida probablemente de glándula suprarrenal izquierda. TAC de abdomen: tumoración adyacente al polo renal superior izq 5 x 2,5 cm, de aspecto hipodenso, que comprime pero no invade el resto de los planos vecinos, sin adenopatías intraabdominales. Cintigrafía ósea, TAC tórax y cerebro normales. Tratamiento: Suprarrenalectomía parcial izquierda. Anatomía patológica: formación ovoide de 5,5 x 4 x 3,5 cm, amarillo anaranjado, sólida con algunas áreas quísticas. Histología: neoplasia encapsulada, que conforma estructuras acinares, alveolares, pseudoglandulares y algunas áreas sólidas, cuyos núcleos presentan moderado pleomorfismo y mitosis (3-50/50HPF). Inmunohistoquímica: Vimentina (+), Melan A (+), Pancitoqueratina (+), Ki67: reactividad nuclear intensa en 10% de cel neoplásicas. Biopsia: adenoma adrenocortical izquierdo. Evolución: Cese del dolor abdominal, baja de peso gradual, normalización de PA y de los niveles hormonales. A los 2 meses post cirugía se evidencia testes de 6-8 cc. Seguimiento: con clínica, TAC abdomen y niveles hormonales. **Discusión:** Se presenta caso de un tumor de la corteza suprarrenal productor de andrógenos y glucocorticoides, cuya primera manifestación fue una pubertad precoz periférica (no se estudió) Aunque no contamos con CLU de 24 h, es compatible con Sd Cushing secundario. Es muy importante el seguimiento clínico y de laboratorio de este paciente dado que este tumor puede estar dentro del contexto de un NEM1.

### P 31 - SÍNDROME CARCINOIDE: PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

*Pablo Florenzano, Carlos Reyes, Rafael Tellez, Magdalena Jiménez. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Servicio de Medicina, Hospital Sotero del Río.*

Se presenta el caso de una paciente de 61 años que en 1993 fue operada por una colecistitis aguda. En la cirugía se objetivan nódulos hepáticos y un tumor de íleon distal el cual se reseca y se toman biopsias. Estas muestran un tumor carcinoide con metástasis hepáticas. La paciente no tuvo seguimiento médico posterior. El año 2011 presenta un cuadro de flushing facial y diaforesis profusa recurrente a lo que se agregan episodios de diarrea asociado a sensación de lipotimia y palpitaciones hasta 2 veces por semana. Se hospitaliza en enero de 2012 para estudio.

El examen físico era normal al ingreso, pero en numerosas ocasiones se objetivó episodios no provocados de taquicardia sinusal con hipotensión y flushing facial que responden a administración de volumen. Se estudia con TAC de abdomen que muestra hallazgos compatibles con tumor carcinoide con recidiva infradiafragmática, con imágenes múltiples de metástasis hepáticas y adenopatías retroperitoneales. Se miden niveles de Ácido 5-Hydroxyindoloacético (5-HIAA) en orina que fue de 809 Umol/24 h (normal < 34 Umol/24 h). Se estima que está fuera del alcance terapéutico curativo. Se inicia manejo con Análogos de Somatostatina de liberación prolongada (Octréotide-LAR 20 mg IM cada 4 semanas) con lo que presenta mejoría sintomática significativa. Actualmente, en seguimiento ambulatorio, ha persistido asintomática, en muy buenas condiciones generales. El carcinoide es un tumor neuroendocrino que puede ser maligno, dando metástasis a diversos órganos, pudiendo secretar distintos mediadores. El síndrome carcinoide ocurre habitualmente cuando éste tiene extenso compromiso hepático lo cual no permite la inactivación de los mediadores. Los síntomas característicos del síndrome carcinoide son la diarrea y el flushing siendo menos frecuentes las crisis severas, caracterizadas por hipotensión y taquicardia debido a la secreción masiva de mediadores. El tratamiento ideal es la resección quirúrgica. De no ser posible, el uso de análogos de Somatostatina, como el Octeótride, ha demostrado ser efectivo para el control de la secreción de estos tumores y en parte en disminuir su crecimiento. Estos fármacos son bien tolerados y permiten buen control a largo plazo de la enfermedad. En resumen, presentamos el caso de una paciente con un carcinoide maligno con compromiso hepático y ganglionar, con un síndrome carcinoide característico, en tratamiento con Octréotide LAR, con buen control sintomático.

### P 32 - ESTADO DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISIARIO-ADRENAL EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA POST ETAPA DE INDUCCIÓN

*Patricia Lacourt, H Rumié, L Slaibe, C Godoy, A García, ML Alcázar. Unidad Endocrinología Infantil, Centro Asistencial Dr. Sótero del Río.*

**Introducción:** El uso de glucocorticoides (GC) en forma prolongada y en altas dosis puede suprimir el Eje Hipotálamo-Hipofisiario-Adrenal (HHA) induciendo atrofia adrenal. En la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en niños se utilizan en fase de inducción prednisona 60 mg/m<sup>2</sup>/día por 4 semanas con posterior interrupción en forma escalonada en un período de 9 días. En la práctica clínica esta suspensión es hecha sin evaluación del estado de suficiencia suprarrenal (SS). A la fecha son pocos los estudios que muestren el estado del eje HHA post suspensión GC y su tiempo de recuperación, que puede variar de algunos días hasta meses y en algunos de ellos sólo se mide cortisol basal (CB) y no post estímulo de ACTH, considerado el gold estándar de esta evaluación. **Objetivos:** Evaluar el eje HHA en niños con LLA pre y post fase de inducción, estableciendo la presencia de insuficiencia suprarrenal (IS) secundaria y el momento de su recuperación. Evaluar la utilidad de CB como predictor de SS. **Diseño experimental:** Durante el 2011 y primer semestre de 2012 en niños menores de 15 años en debut de LLA, se realizó cortisol previo tratamiento y al finalizar uso de GC, un test de ACTH microdosis (md) (1 ug) mensual hasta alcanzar un valor post inyección de 18ug/dl (respuesta normal). **Sujetos y Método:** En 8 niños en debut de LLA se realizaron exámenes descritos hasta recuperar SS. Se administró dosis fisiológica de cortisol (12 mg/m<sup>2</sup>/día) en aquellos pacientes insuficientes, con uso de dosis de estrés frente a enfermedades intercurrentes (25-50 mg/m<sup>2</sup>/día). **Resultados:** De los 8 pacientes evaluados, previo a fase de inducción, sólo 1 tenía un valor de CB bajo. Un mes posterior al uso de GC, 7/8 pacientes presentan IS. Al tercer mes 6/8 mantienen este estado y al 6º mes 62,5% (5). Hay 4 pacientes

que llevan 1 año de seguimiento y aún persisten con IS. Evaluados utilizando CB como único parámetro se habría catalogado erróneamente como suficientes a 4/8 pacientes. **Conclusiones:** Un alto porcentaje de los niños con LLA presenta IS posterior al tratamiento de inducción y este valor disminuye muy lentamente pudiendo llegar a un 62,5% aún 6 meses post suspensión de GC. Esta situación puede ser sub-valorada si se utiliza sólo CB y no test de ACTH en la evaluación del eje HHA por lo que se recomienda su utilización en forma rutinaria para evitar esta frecuente e importante complicación de la terapia oncológica.

### P 33 - LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES NO DIFIEREN ENTRE NIÑOS PREPÚBERES Y PÚBERES

*Francisca Grob, Mario Zanolli de S, Andrea Araya del P, Diego Carrillo, Andreina Cattani, Hernán García, Claudia Godoy, Pilar Orellana, Alejandro Martínez- Aguayo. Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.*

**Introducción:** La enfermedad de Graves (EG) es rara en niños, se diagnostica con mayor frecuencia en adolescentes. Se ha sugerido que la presentación clínica en niños prepúberes sería más severa con respecto a los púberes. **Objetivo:** Nuestro objetivo fue determinar si existen diferencias en la presentación de la EG entre estos dos grupos de edad. **Métodos:** Se compararon características clínicas y bioquímicas al diagnóstico de la EG en 27 niños prepúberes (mediana, Q1-Q3) (7, 5,7 a 9,3 años) con 31 pacientes puberales (12,7; 10,9-14). Se revisó en forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes diagnosticados entre los años 1992 y 2011 en la Pontificia Universidad Católica de Chile. **Resultados:** Al momento del diagnóstico, el 46,5% de los pacientes eran prepúberes. Las edades variaron entre los 2,9 y 17,1 años (10,35 años; 6,92- 13 años,  $p < 0,0001$ ), relación mujeres a hombres 4,1. La talla (SDS) (mediana, Q1-Q3) [(0,67; -0,52-1,86) vs (0,32; -0,12-0,87),  $p = NS$ ] y el IMC (DS) [(0,18; -0,97 a 0,75) vs (0,18; -0,82-0,62,  $p = NS$ )] no difirieron entre los prepúberes y púberes. Las presentaciones clínicas más frecuentes entre los dos grupos fueron bocio difuso (96,3 vs 96,6%);  $p = NS$ ), hiperactividad (63 vs 41,9%,  $p = NS$ ), movimientos intestinales frecuentes (48,1 vs 51,6%;  $p = NS$ ), trastornos del sueño (54,6% 44,4 vs  $p = NS$ ) y palpitaciones (37 vs 48,4%,  $p = NS$ ). Las manifestaciones oculares más frecuentes fueron exoftalmos (48,1 vs 58,1%,  $p = NS$ ) y retracción palpebral (14,8 vs 16,1,  $p = NS$ ). Los valores de TSH (UI/ml) [(0,01; 0,01-0,03) vs (0,01; 0,01 a 0,02),  $p = NS$ ], T4 libre (ng/dL) [(2,44; 1,61-5,43) vs (3,42 ; 2,18 a 6,35),  $p = NS$ ] y T3 (ng/dL) [(401,9; 258,5 a 644,8) vs (410, 223-572),  $p = NS$ ] no presentaron diferencias. **Conclusiones:** No observamos diferencias en la presentación de la EG entre pacientes prepúberes y púberes. Los síntomas neuropsiquiátricos tales como trastornos de hiperactividad y el sueño, junto con exoftalmos son características comunes en los niños con EG.

### P 34 - CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN PEDIATRÍA: SERIE DE 6 CASOS

*Vivian Gallardo, Francisca Ugarte, Anahí Yizmeyian , Carolina Garfias, Antonio Barrera, Soledad Villanueva, Carolina Sepúlveda. Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital Exequiel González Cortés.*

**Introducción:** El cáncer diferenciado de tiroides (DTC) en niños es poco frecuente y presenta diferencias importantes con los adultos. En los últimos años hemos visto un aumento de estos casos en pediatría. **Objetivo:** Describir serie de 6 casos de DTC en pediatría entre los años 2003 y 2011. **Resultados:** 6 pacientes de sexo femenino, promedio de edad 11,6 años  $\pm$  1,9 (8,5-13,4), 4 consultaron por aumento de volumen

cervical anterior, 1 por adenopatía cervical y 1 por masa submaxilar indurada, en las 2 últimas el diagnóstico inicial fue probable linfoma. En el estudio inicial 5/6 pacientes tenían evidencia de metástasis ganglionares y 3/6 con metástasis pulmonares, en la evolución 1 paciente desarrolló compromiso ganglionar y pulmonar. La tiroglobulina inicial fue de  $998,3 \pm 1.865,9$  (86,5 a 4.330). La punción con aguja fina de nódulo tiroideo fue diagnóstica en 4 y negativa en 2 casos: uno se re-punciónó y en el otro se biopsió un ganglio. En todas se realizó tiroidectomía total y en 5/6 vaciamiento ganglionar cervical. Con respecto a las complicaciones 3/6 presentaron hipocalcemia transitoria asintomática y 1/6 quedó con disfonía permanente por lesión de recurrente laríngeo. El estudio histológico arrojó carcinoma papilar en 5 casos (1 con variante folicular) y 1 carcinoma mixto foliculo-papilar. Cuatro presentaban nódulo único y 2 compromiso tiroideo multifocal y en 2 casos hubo asociación con tiroiditis crónica. Se confirmó compromiso metastásico en ganglios extraídos en la cirugía en 5/5 casos. Cinco de 6 pacientes recibieron I131 (100 a 200 mCi) entre 27 y 150 días post tiroidectomía (1 requirió TSH recombinante), 1/6 frente a una recidiva, 2 recibieron una 2° y 1 una 3° dosis. Una paciente requirió 3 cirugías por metástasis ganglionares. El seguimiento promedio es de 34,2 meses (rango de 10 a 79 meses), 1 presentó enfermedad recurrente, actualmente 3 tienen enfermedad persistente y 3 pacientes se consideran libres de enfermedad, con examen físico (-) y niveles suprimidos de tiroglobulina. **Conclusiones:** El DTC se presenta en pediatría de manera más agresiva en comparación con los adultos, con compromiso metastásico (inicial o recurrente) ganglionar en el 100% y pulmonar en el 66,6% de los casos.

Año DG	Edad DG	TNM	Dosis I-131 (mCi)	Seguimiento (meses)	Libre de enfermedad
1 2003	10 a 2 m	T3N0M0	200 (5° año)	79	Sí
2 2008	12 a 9 m	T4N1bM1	150/150	48	No
3 2009	11 a 11 m	T4N1bM1	200/150/150	40	No
4 2010	8 a 7 m	T4N1bM1	100	15	Sí
5 2011	13 a	T4N1bM0	150	12	No
6 2011	13 a 5 m	T4N1aM0	150	10	Sí

### P 35 - ¿FRACCIÓN EXCRETADA DE SODIO: UN NUEVO COMPONENTE DEL SÍNDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA?

*Carolina Loureiro, Carmen Campino, Marlene Aglony, Rodrigo Bancalari, Hernán García, Cristián Carvajal, Carlos Fardella, Alejandro Martínez-Aguayo. Departamentos de Endocrinología Pediátrica y Endocrinología. Pontificia Universidad Católica de Chile.*

La ingesta de sal tiene efecto en la presión arterial (PA) y en el síndrome metabólico (SM). En población pediátrica existe escasa evidencia de la asociación que existe entre ellos. **Objetivos:** Evaluar la asociación entre la fracción excretada de sodio (FeNa-12 h) con los componentes del SM: razón cintura/talla, sensibilidad a la insulina, presión arterial y perfil lipídico. **Sujetos y Métodos:** Se estudiaron 291 niños, 49,1% mujeres, edad (mediana [Q1-Q3]) = 11,7 [9,4-13,3] años. Se calculó el índice de presión arterial sistólica y diastólica (IPAS & IPAD) usando PA observada/percentil 50 PA. Se extrajeron muestras de sangre para medir Na, creatinina, perfil lipídico y HOMA-IR. Simultáneamente se recolectó orina nocturna de 12 h (7:00 PM a 7:00 AM) para medir Na y creatinina. Se calculó FeNa-12h. Las asociaciones fueron analizadas con Rho's Spearman. **Resultados:** FeNa-12 h se correlacionó positivamente con la razón cintura/talla; (Rho = 0,129;  $p = 0,029$ ), IPAS (Rho = 0,133;  $p = 0,024$ ), IPAD (Rho = 0,209;  $p < 0,001$ ), TG/HDL-

Col (Rho = 0,149; p = 0,014) y HOMA-IR (Rho = 0,137; p = 0,020). **Conclusión:** FeNa-12 h se asoció con los componentes del SM. Esta asociación observada en población pediátrica podría ser relevante en el desarrollo de hipertensión arterial así como también de enfermedad cardiovascular y daño renal en la adultez. FONDECYT 1100356, FONDEF D0811087 Millennium Nucleus on Immunology and Immunotherapy P07/088-F.

### P 36 - SÍNDROME AUTOINMUNE POLIGLANDULAR EN PEDIATRÍA: CASO CLÍNICO

*Paola Riffo, Karina Sotomayor.*  
Endocrinología Infantil, Instituto de Pediatría Universidad Austral de Chile.

**Introducción:** El síndrome autoinmune poliglandular (SAP) se caracteriza por el compromiso de múltiples glándulas endocrinas que pueden presentarse hipofuncionantes en forma simultánea. El mecanismo autoinmune es el más frecuente y, dependiendo del conjunto de glándulas comprometidas, se han propuesto tipos característicos de SAP. **Caso clínico:** Adolescente de 11 años, sexo masculino, sin antecedentes de importancia, es derivado con el diagnóstico de Hipotiroidismo con TSH de 99 uUI/mL. Madre refiere cuadro de 3 meses de evolución, caracterizado por astenia, adinamia, anorexia, baja de peso, mareos, náuseas, dolor abdominal matinal, constipación e hiperpigmentación de encías y palmas. Examen físico: P 47,5 k, T 154 cm, IMC 20 pc79, FC80x', P/A100/60. Decaído, enflaquecido, piel seca, frialdad distal, hiperpigmentación de encías, palmo-plantar y de abdomen, tiroides AVO difuso, vello púbico Tanner I, genitales Tanner III, testes 8-9 cc. Hipótesis diagnóstica: adolescente eutrófico, bocio difuso hipotiroideo, Obs tiroiditis de Hashimoto, Obs insuficiencia suprarrenal crónica ¿enfermedad de Addison?, Obs SAP-II. Exámenes: cortisol AM 1,5 mcg/dl (4,2-38,4), ACTH > 1.250 pg/ml (9-65), T4 libre 0,61 ng/dl, TSH > 100 uUI/mL, Ac anti TPO 211,6 UI/ml (0,5-34), Ac anti TGB 389,5 UI/ml (10-115), Glicemia 92 mg/dl, Ca 10,4 mg/dl, P 5,3 mg/dl, Na 138 mEq/L, K 4,6 mEq/L, Cl 103 mEq/L, ARP 17,8 ng/ml/h (0,9-5,2), DHEA-S 0,3 mg/ml (0,8-5,6). Anticuerpos antiadrenales pendientes. Tratamiento: Levotiroxina 50 mcg/día, Hidrocortisona 11 mg/m<sup>2</sup>/día, Florinefá 0,05 mg/día. Evolución: anímicamente mejor, aumento de apetito, menor hiperpigmentación de encías, normalización tamaño tiroides, progresión desarrollo puberal y disminución de los niveles hormonales. **Discusión:** Si bien el SAP-I es el tipo más frecuente en pediatría, la presencia de insuficiencia suprarrenal crónica asociada a tiroiditis de Hashimoto, en ausencia de candidiasis mucocutánea y de hipoparatiroidismo, hacen planteable el diagnóstico de SAP-II en nuestro paciente. Es fundamental el seguimiento clínico y de laboratorio, y la educación a la madre sobre signos de alerta que hagan sospechar la presencia de otra endocrinopatía asociada, siendo la más frecuente la DM1.

### P 37 - SÍNDROME POLIGRANDULAR AUTOINMUNE: CARACTERIZACIÓN GENÉTICO MOLECULAR

*María Eugenia Willshaw, Roberto Wiener, Guillermo del Campo, Lidia Espinosa.*  
Servicio de Pediatría y Servicio de Endocrinología, Hospital Militar.

Paciente (F), Nacida 12/02/2004, 37 S., PN 2.890 g, TN 46 cm. Madre Celíaca, Padre enfermedad de Graves. 2008 AC Antiendomiso +, Antitransglutaminasa +, biopsia duodenal normal. 2009 DM1, ACS ICA +, IAA -, GAD - IA2 +, Péptido C 0,74 ng/ml (0,81-385), AC AntiTPO 145,0 (-60), Anti TG 135,0 (-60), TSH 1,72, T4 libre 1,3, T4 8,9, T3 1,90, AC Antitransglutamisa 100,0 (-25), Endoscopia Digestiva Alta enfermedad celíaca, biopsia: atrofia vellositaria MARSH IIIA. 2010: Se

hace HLA DQ2B1 - DQ5 B1. Diciembre de 2010 Tirotoxicosis Clínica TSH 0,004, T3 2,45, T4 12,4, T4L 1,53. Evolución: progreso pondoestructural adecuado, buen control metabólico de diabetes e hipertiroidismo tratado con Tiamazol. A los 18 meses, estando eutiroides se suspende el Tiamazol, dieta sin sacarosa, sin gluten e insulina glargina y ultra rápida. AC Antisuprarrenal neg. Hermana mayor debuta con tiroiditis autoinmune. Caracterización Genético Molecular Familiar, realizada en Barbara Davis Center, University of Colorado. **Comentarios:** Caso poco habitual en edad pediátrica sin compromiso suprarrenal. Estudio familiar coincidente con SPG2. Estudio Genético Molecular:

	FN	GADA (< 20)	IA-2 (< 5)	MIAA (< 0,011)	ZnT8RW (< 0,02)	TGIGa (< 0,049)	HYD21 (0,15)	IFNa (< 0,044)
Caso	12/02/2004	582	294	0,897	0,356	0,106	0,002	-0,001
Padre	02/05/1958	8	0	0,002	0,001	-0,002	0,012	0,001
Madre	04/02/1966	0	2	0,005	-0,001	0,015	-0,004	-0,006
Hermana	16/10/2000	5	1	0,008	0,009	0,026	0,019	-0,012

### P 38 - CAMBIOS EN EL PERFIL DE PARAMETROS DE INFLAMACIÓN SUBCLÍNICA EN PÚBERES VERSUS PREPÚBERES DE UNA POBLACIÓN DE NIÑOS SANOS

*Clarita Ferrada, Hernán García, Alejandro Martínez, Marlene Aglony, Carolina Ávalos, Carolina Loureiro, Lilian Bolte, Cristian Carvajal, Carmen Campino, Rodrigo Bancalari, Carlos Fardella.*  
Unidad de Endocrinología Pediátrica, Departamento de Endocrinología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Introducción:** Se postula que la pubertad persé generaría un estado de inflamación subclínica, pero hay pocos estudios bien diseñados que lo demuestren. **Objetivos:** Evaluar si existe diferencia en los niveles de parámetros inflamatorios (PI) en niños sanos púberes vs prepúberes. **Sujetos y Métodos:** Se examinó 113 niños de 10,59 ± 2,82 años eutróficos, normotensos y sanos al momento del examen, 55,8% mujeres, 58,4% púberes. La evaluación incluyó antropometría, presión arterial, estadio puberal según Tanner y se determinó: FNTα, Interleuquina 6 y 8, PAI-1, Adiponectina, PCR ultrasensible y se analizó si existían diferencias para cada parámetro según edad, género y púberes vs prepúberes. **Análisis estadístico:** Análisis descriptivo, percentiles, regresiones lineales simples y comparación de promedios con T de student. **Resultados:** Tabla. **Conclusiones:** Se encontraron diferencias significativas sólo en los niveles de adiponectina y PAI-1, sugiriendo que estos son los exámenes más sensibles a los cambios puberales. Los valores de PI establecidos en esta población pediátrica sana pueden servir como referencia. Rangos de referencia de parámetros inflamatorios en una población normal.

Parámetro	Total		Prepúberes		Púberes		P value
	Percentil 50	Rango intercuartilico	Percentil 50	Rango intercuartilico	Percentil 50	Rango intercuartilico	
Factor de necrosis tumoral (FNTα) pg/ml	17,32	(12,6-24,23)	17,32	(13,12-24,23)	17,46	(11,56-24,24)	0,74
Interleuquina 6 (IL6) pg/ml	11,85	(8,33-14,6)	12,62	(8,45-15,55)	11,68	(7,96-14,51)	0,53
Interleuquina 8 (IL8) pg/ml	19,45	(16,04-28,21)	18,72	(16,41-25,28)	20,14	(15,53-30,07)	0,51
PCR ultrasensible (PCRus) mg/l	0,29	(0,2-0,77)	0,26	(0,2-0,68)	0,34	(0,2-0,82)	0,73
Factor inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI I) ng/ml*	12,76	(7,7-19,65)	8,51	(5,66-15,68)	14,72	(10,22-22,56)	0,0006*
Adiponectina ug/ml *	13,4	(11,1-17)	14,2	(12,6-18,2)	12,65	(9,6-15,3)	0,015*

\*Diferencia estadísticamente significativa.

### **P 39 - TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA EN LACTANTE DE 10 MESES: PRESENTACIÓN COMO PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA**

*Patricia Lacourt, Carolina Avalos, Hernán García, Karime Rumié.  
Hospital Sótero del Río, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Mujer de 10 meses, sin antecedentes mórbidos previos. Consulta por telarquia y vello púbico (VP) desde los 6 y 8 meses. Examen físico: mamas y VP Tanner III, masa abdominal izquierda 10 cm, flujo vaginal, y crecimiento exagerado. Edad ósea: Recién Nacido de Término. Exámenes: Estradiol 457,9 pg/mL, LH < 0,5 mUI/mL, FSH 0,66 mUI/mL, Testosterona 25 ng/dL, Androstenediona 1,06 ng/mL, LDH 2.690 U/L, resto normales. Ecografía pelviana: masa abdominopelviana 11,7 x 8,2 x 11 cm, sólidoquística, bien delimitada en relación con ovario izquierdo, útero: 7 cm. Se realiza salpingooforectomía izquierda. Histología: Tumor células de la granulosa tipo juvenil. Evolucionó con mejoría clínica, de laboratorio y normalización de velocidad de crecimiento. El ovario puede desarrollar tumores (TO) de variada histología, como los del estroma-cordones sexuales, y dentro de éstos, los de células de la Granulosa (TCG). Los TO ocurren raramente, sobretodo en niños. Sólo 0,1% de TO y 5% de los TCG ocurren en niños, siendo su presentación principalmente como Pubertad Precoz periférica. Se debe sospechar ante una masa anexial con componente sólido. Los TCG pueden clasificarse en los subtipos adulto y juvenil. El pronóstico de éstos últimos es excelente luego de la salpingooforectomía, si la afectación es exclusiva del ovario. La telarquia prematura puede ser signo inicial de un hiperestrogenismo no fisiológico, por lo que debe seguirse cuidadosamente.

### **P 40 - EFECTO DE LA NUTRICIÓN NEONATAL EN LA ASOCIACIÓN ENTRE EL GEN FTO Y OBESIDAD EN NIÑOS CHILENOS**

*Jorge Sapunar, Natalia Ulloa, Sylvia Asenjo, Andrea Gleisner, Katia Sáez, Benilde Riffo, Sergio Muñoz.  
Centro de Excelencia CIGES Universidad de La Frontera. Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina. Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción.*

**Introducción:** Riffo y colaboradores (2011) confirmaron la asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO con obesidad en escolares de la Región del Bío-Bío. Por otra parte, la desnutrición neonatal ha sido propuesta como un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico en el mismo grupo etario. Es posible que la nutrición neonatal actúe en el desarrollo de trastornos nutricionales por exceso y alteraciones metabólicas en los niños, afectando la expresión de FTO. **Objetivo:** Establecer si el estado nutricional neonatal afecta la asociación entre el polimorfismo rs9939609 de FTO y obesidad en escolares. **Método:** Re-análisis del estudio de casos y controles Riffo y colaboradores, obteniendo los datos de la muestra (136 niños eutróficos y 238 obesos entre 6-11 años) para calcular el Índice Ponderal Neonatal (IPN). Posteriormente, se generó la variable IPN < percentil 10 de acuerdo a la curva SOCHIPE. Se realizó un análisis estratificado evaluando el efecto de rs9939609 en el riesgo de obesidad en sujetos con desnutrición neonatal (IPN < p10) y sin desnutrición neonatal (IPN > p10). Finalmente, se realizó un modelo de regresión logística múltiple para incluir el efecto del sexo. **Resultados:** El riesgo de obesidad en los sujetos con rs9939609 (Homo y heterocigotos) respecto al

Wild type fue 1,46 (IC 95% 1,13-1,67). Al considerar sólo a los sujetos con IPN > p10 el OR fue 1,41 vs el OR 1,87 de los sujetos con desnutrición neonatal (IPN < p10). El test de M-H fue significativo para la interacción. El modelo de regresión logística evidenció que la interacción era mayor en el sexo masculino. **Conclusiones:** La desnutrición neonatal parece afectar la asociación entre rs9939609 y obesidad en escolares.

### **P 41 - MANIPULACIÓN GENÉTICA DE APO A-I, APO A-II Y SR-BI NO AFECTAN EL METABOLISMO GLUCÍDICO EN EL RATÓN**

*M Fernanda Awad, Ludwig Amigo, Attilio Rigotti.  
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Los pacientes con diabetes mellitus (DM) presentan alteraciones significativas en el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Estudios recientes sugieren que estos cambios en las partículas de HDL podrían contribuir a la patogénesis de la DM tipo 2 (DM2), regulando la cantidad y la función de células  $\beta$  pancreáticas. Específicamente, la deficiencia de HDL dependiente de mutaciones nulas del transportador ABCA1 se asocian a disfunción de las células  $\beta$  en ratones y en humanos. En este contexto, se puede plantear que otros genes relacionados con el metabolismo de colesterol HDL (p.e., las apolipoproteínas A-I y A-II y el receptor de HDL) podrían estar involucrados en la regulación del metabolismo de la glucosa in vivo.

**Objetivo general:** Evaluar si la manipulación genética de apo A-I y A-II y de SR-BI tienen un impacto en la homeostasis de la glucosa in vivo en el ratón. **Diseño experimental/Materiales y Métodos:** Para este estudio se utilizaron ratones machos adultos alimentados con dieta standard provenientes de tres modelos experimentales de ratón (knock-out de apo A-I y SR-BI y transgénico de apo A-II) con cambios en los niveles de colesterol HDL. Para evaluar el efecto de estos genes sobre el metabolismo de la glucosa, se analizaron las glicemias basales y post-sobrecarga mediante la administración de una solución de glucosa (2 g/kg de ratón) intraperitoneal y el análisis del curso temporal de la glicemia (0 min, 30 min, 60 min, 120 min post-carga). **Resultados:** Se detectó una diferencia significativa en los niveles de colesterol plasmático total y HDL en los ratones knock-out de apo A-I y SR-BI y transgénico de apo A-II en comparación con sus respectivos controles. Sin embargo, no se observan alteraciones en las glicemias basales ni post-sobrecarga en estas cepas de ratones en comparación con el grupo control. **Conclusiones:** Usando dieta control, los genes que codifican para apo A-I, A-II y SR-BI no modifican el metabolismo de la glucosa en el ratón. Se requieren estudios adicionales para evaluar si estos genes modulan la homeostasis glucídica frente a una dieta inductora de insulinoresistencia. Financiamiento Proyecto FONDECYT #1110712.

### **P 42 - SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y PREVENCIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA: VÍA DE SEÑALIZACIÓN INVOLUCRADA**

*Daniel González-Mañán, Rodrigo Valenzuela, Diego Escudero, Daniel Hasson, Gladys Tapia.  
Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Universidad de Chile.*

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) abarca un conjunto de patologías caracterizadas por la acumulación anormal de triglicéridos en los hepatocitos (esteatosis hepática), como conse-

cuencia de un desbalance entre la captación/síntesis *de novo* de ácidos grasos y la beta-oxidación y/o exportación de lipoproteína hepáticas. En este sentido, el receptor activado por proliferadores peroxisomales (PPAR)- $\alpha$ , factor de transcripción que regula la expresión de genes de enzimas involucradas en la beta-oxidación mitocondrial y peroxisomal de ácidos grasos, es activado por los ácidos grasos omega-3 eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), por lo que éstos podrían contribuir a la prevención de la esteatosis. Este trabajo evaluó el efecto de EPA+DHA sobre la expresión de PPAR- $\alpha$  (RT-PCR) y acil-CoA oxidasa (ACOX) y carnitil-aciltransferasa (CAT)-I (Western Blot) en la prevención de la esteatosis frente a una dieta alta en grasa. Ratones machos C57BL/6J (n = 9 por grupo) fueron alimentados durante 12 semanas con dietas (i) control (20% proteínas, 70% carbohidratos, 10% lípidos); (ii) control más EPA+DHA (200 mg/kg/día), (iii) alta en grasa (20% proteínas, 20% carbohidratos, 60% lípidos), (iv) alta en grasa más EPA+DHA. El grupo (iii) presentó una disminución significativa ( $p < 0,05$ , ANOVA unifactorial y test de Newman Keuls) en los niveles de PPAR- $\alpha$ , ACOX y CAT-I respecto al grupo (i), en cambio el grupo (iv) no mostró diferencias respecto a los grupos controles. En la prevención de la esteatosis hepática inducida por una dieta alta en grasa, participaría el PPAR- $\alpha$  vía la acción prolipolítica de ACOX y CAT-I. Financiado por FONDECYT 1110043.

### P 43 - PREVENCIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA Y DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN RATONES SUPLEMENTADOS CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3: ACTIVACIÓN DE AKT Y JNK

*Camila Dossi, Pedro Leiva, Amanda D'Espessailles, Gladys Tapia.*  
Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

**Introducción:** El consumo de una dieta alta en grasa en ratones produce estrés oxidativo, resistencia a la insulina, estado proinflamatorio, estrés oxidativo y esteatosis hepática, efectos que son prevenidos mediante la suplementación dietaria de ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA). La resistencia a la insulina se asocia a la disminución en la vías de señalización de esta hormona, que se acompaña de un aumento anormal en la activación de quinasa N-terminal de jun (JNK), enzima que fosforila al sustrato del receptor de insulina (IRS) hepático en serina, en vez de tirosina, alterando de esta forma la señalización normal y disminuyendo la activación de Akt. El EPA y DHA actuarían favoreciendo la sensibilidad a la insulina y previenen la esteatosis, ya que son ligandos del factor de transcripción PPAR- $\alpha$ , de acción prolipolítica y disminuyendo al factor SREBP, de acción prolipogénica. **Objetivo:** Evaluar el efecto de la suplementación con EPA y DHA en las vías de señalización Akt y JNK en la prevención de la esteatosis y de la resistencia a la insulina en ratones alimentados con dieta alta en grasa. **Material y Métodos:** Ratones macho cepa C57BL6J (n = 9) alimentados durante 12 semanas con dieta i) control (20% proteínas, 70% carbohidratos, 10% lípidos); ii) control más EPA y DHA (200 mg/kg/día); iii) alta en grasa (20% proteínas, 20% carbohidratos y 60% lípidos) y iv) alta en grasa más EPA y DHA. Se evaluó los niveles de fosforilación de Akt y JNK mediante Western Blotting. **Resultado:** El grupo iii) presentó una disminución significativa en los niveles de Akt fosforilado y un aumento significativo de los niveles de JNK fosforilado ( $p < 0,05$ ; ANOVA unifactorial y Test Newman-Keuls) respecto al grupo i). El grado de fosforilación de Akt y JNK no variaron respecto a controles en el grupo alimentado con dieta alta en grasa y suplementado con EPA + DHA (grupo IV). **Conclusión:** La suplementación con EPA y DHA en dosis de 200 mg/Kg/día en ratones

alimentados con dieta alta en grasa mantiene la fosforilación Akt y JNK, lo que indicaría una normalización de la vía de señalización de la insulina. Financiado por FONDECYT 1110043.

### P 44 - LA DEFICIENCIA DE AGPAT2 DETERMINA DIFERENCIACIÓN ADIPOGÉNICA DEFECTUOSA Y ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN ANORMAL DE LA GOTA LIPÍDICA EN FIBROBLASTOS EMBRIONARIOS DE RATÓN

*Kelly Cautivo, Víctor Cortés.*  
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Introducción:** La diferenciación adipocitaria (adipogenesis) no ha sido caracterizada completamente *in vivo*. 1-acilglicerol-3-fosfato O-aciltransferase (AGPAT) 2 cataliza la conversión de ácido lisofosfatídico a ácido fosfatídico en la síntesis de glicerolípidos y sus mutaciones causan lipodistrofia congénita generalizada. Para determinar las causas de la lipodistrofia se caracterizaron los eventos transcripcionales y la biogénesis de la gota lipídica en fibroblastos embrionarios de ratón (FER) *Agpat2*<sup>-/-</sup> sujetos a estimulación adipogénica. **Diseño experimental:** Diferenciación adipogénica *in vitro* de FER cultivados. **Materiales y Métodos:** FER fueron generados desde embriones 13.5 dpc. La adipogenesis fue inducida con 1 mM 3-isobutil-1-metilxantina, 1  $\mu$ M dexametasona, 10  $\mu$ g/ml insulina y 10  $\mu$ M rosiglitazona. El contenido de triglicéridos (TAG) y ácido fosfatídico (PA) fue determinado por métodos bioquímicos e inmunológicos. La morfología de las gotas lipídicas fue evaluada por tinción con Oil Red O y microscopía confocal. PPAR $\gamma$ , c/EBP- $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$ , perilipina, seipina, ATGL, beclina y ATG12 fueron determinados por inmunoblot y/o inmunofluorescencia confocal. Factores de transcripción adipogénicos fueron cuantificados por qPCR. **Resultados:** La inducción adipogénica determina gotas lipídicas de menor tamaño y abundancia en FER *Agpat2*<sup>-/-</sup>. Los TAG son menores pero el PA es mayor en estas células. Los factores adipogénicos PPAR $\gamma$ , c/EBP- $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$  están reducidos a nivel de transcrito y proteína. ATGL y perilipina también están reducidos. Seipina es indetectable a nivel de proteína. La distribución subcelular de perilipina es anormal, con múltiples agregados no asociados a lípidos neutros. Las proteínas controladoras de la autofagia ATG12 y beclina presentan niveles significativamente reducidos en FER *Agpat2*<sup>-/-</sup>. **Conclusiones:** AGPAT2 es necesaria en la diferenciación adipogénica normal. Su ausencia causa acumulación anormal de lípidos, morfogénesis defectuosa de la gota lipídica y disregulación de la remodelación celular autofágica, determinando, posiblemente, muerte celular acelerada.

### P 45 - NIVELES DE COLESTEROL E HIDROXIMETIL GLUTARIL CoA REDUCTASA EN LA PREVENCIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA INDUCIDA POR DIETA ALTA EN GRASA MEDIANTE SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3

*Stefanie Chalmers, María Ignacia Zapata, Elizabeth Leiva, Patricia Varela, Gladys Tapia.*  
Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Universidad de Chile.

**Introducción:** Una dieta alta en grasa desregula el metabolismo de lípidos y carbohidratos, induciendo resistencia a la insulina, esteatosis hepática y alteración del perfil lipídico, efectos que son prevenidos mediante la suplementación con ácidos grasos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), derivados del ácido alfa-linolénico. EPA

y DHA, son capaces de disminuir los niveles de SREBP, factor de transcripción prolipopéptico y de activar a PPAR-alfa, factor de transcripción de acción prolipopéptico, favoreciendo así, la mantención de la homeostasis y la prevención de dichos cuadros. **Objetivo:** Evaluar el efecto de la suplementación con EPA y DHA, sobre los niveles de HMGCoA Reductasa hepática y colesterol plasmático, en la prevención de la esteatosis hepática inducida por dieta alta en grasa. **Material y Métodos:** Ratones machos C57BL/6J (n = 9 por grupo), alimentados por 12 semanas con dieta: (i) control (20% proteínas, 70% carbohidratos, 10% lípidos); (ii) control más EPA+DHA (200 mg/kg/día); (iii) hipergrasa (20% proteínas, 20% carbohidratos, 60% lípidos); (vi) hipergrasa más EPA+DHA (200 mg/kg/día). Se evaluó la esteatosis hepática (histología y grasa total), resistencia a la insulina (HOMA), niveles de HMGCoA reductasa hepática fosforilada y no fosforilada (Western Blot), y colesterol plasmático (mg/dl). **Resultados:** El grupo (iii) desarrolló esteatosis hepática, y aumentos significativos ( $p < 0,05$ , ANOVA unifactorial y Test de Newman Keuls) en los niveles de HMGCoA reductasa desfosforilada, colesterol, glicemia, insulinemia e índice HOMA-IR, respecto al grupo control (i), alteraciones que, a excepción del colesterol plasmático, no se observaron significativamente en el grupo (iv). **Conclusión:** La prevención de la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática inducida por una dieta alta en grasa, se acompaña de una disminución significativa en los niveles de la HMGCoA reductasa, sin efectos sobre el colesterol plasmático. Financiado por FONDECYT 1110043.

#### P 46 - ACCIÓN PREVENTIVA DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA INFLAMACIÓN INDUCIDA POR UNA DIETA ALTA EN GRASA EN RATÓN

Verónica Jara<sup>1</sup>, Daniel González-Mañán<sup>2</sup>, Amanda D'Espessailles<sup>2</sup>, Gladys Tapia<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Centro Médico San Joaquín, Pontificia Universidad Católica de Chile, <sup>2</sup>Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Universidad de Chile.

**Introducción:** Una dieta alta en grasa induce resistencia a la insulina y esteatosis hepática, efectos que se acompañan de una disminución en los niveles de los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), ambos ácidos grasos omega-3. Estos efectos son prevenidos mediante la suplementación con EPA y DHA, ambos derivados del ácido alfa-linolénico y de conocida acción antiinflamatoria. EPA y DHA, son ligandos que activan al factor de transcripción PPAR-alfa, de acción antiinflamatoria ya que secuestra a p65, subunidad del factor proinflamatorio NF-kB y además aumenta la expresión de la proteína CAT-1, lo cual lleva a un aumento de la beta-oxidación y en consecuencia una disminución de los ácidos grasos circulantes.

**Objetivo:** Evaluar la prevención del estrés oxidativo y la inflamación inducida por una dieta alta en grasa mediante la suplementación dietaria con EPA y DHA. **Métodos:** Ratones machos C57BL/6J (n = 9 por grupo), alimentados por 12 semanas con dieta: (i) control (20% proteínas, 70% carbohidratos, 10% lípidos), (ii) control más EPA+DHA (200 mg/kg/día), (iii) alta en grasa (20% proteínas, 20% carbohidratos, 60% lípidos), (iv) alta en grasa más EPA+DHA. Se evaluó (i) el estrés oxidativo mediante la determinación hepática del glutatión reducido y oxidado, carbonilación de proteínas y los niveles plasmáticos de isoprostanos; (ii) la inflamación sistémica mediante los niveles plasmáticos de interleuquina (IL) 1-beta, IL-6 y TNF-alfa. **Resultados:** Los animales que recibieron dieta alta en grasa aumentaron significativamente los niveles de estrés oxidativo e inflamación ( $p < 0,05$ , ANOVA unifactorial y Test de Newman Keuls), en cambio el grupo que recibió dieta alta en grasas más EPA+DHA no mostró diferencia significativa

con los grupos control. **Conclusión:** La suplementación con EPA y DHA previene la inflamación sistémica y el estrés oxidativo inducido por una dieta alta en grasa. En esta prevención es fundamental la activación del factor de transcripción PPAR-alfa, vía unión de sus ligandos EPA y DHA. Financiado por FONDECYT 1110043.

#### P 47 - DESARROLLO DE UN MODELO DE OBESIDAD PREGESTACIONAL Y MACROSOMÍA FETAL EN RATONES

G Martelo, L Berkowitz, D Busso, A Rigotti, P Olmos.

Departamentos de Nutrición, Diabetes y Metabolismo y de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Introducción:** Aunque la causa más importante de macrosomía fetal es la Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), el estricto control glicémico parece no ser suficiente para prevenirla. Existen evidencias que indican que el sobrepeso de las madres antes del embarazo podría estar involucrado en el desarrollo de macrosomía fetal. En nuestro hospital, las embarazadas con DMG y sobrepeso pregestacional tienen una frecuencia de macrosomía 2,4 veces mayor que las embarazadas sin sobrepeso, a pesar de un óptimo control glicémico. **Objetivo general:** Para evaluar si la dislipidemia gestacional asociada a obesidad pregestacional influye en el desarrollo de macrosomía fetal, nos hemos propuesto desarrollar un modelo murino de obesidad pregestacional independiente o asociada a diabetes gestacional. **Diseño experimental y Metodología:** Se utilizaron en este estudio ratones C57BL/6 hembras de 6 semanas de edad, de genotipo silvestre o bien heterocigotas para una mutación en el gen del receptor de leptina (leprdb/+), las cuales desarrollan espontáneamente diabetes gestacional. Las ratonas fueron alimentadas por 7-9 semanas con una dieta rica en grasas (60% de calorías de grasa) para generar obesidad (DO) o con una dieta control (10% de calorías de grasa) (DC), y luego colocadas con machos para el apareamiento. La gestación se interrumpió al día embrionario E15, y se pesaron los fetos individualmente. En plasma materno se midió glicemia en ayunas, tolerancia a la glucosa y niveles de colesterol plasmático total y fracciones de lipoproteínas, aisladas por cromatografía de filtración, por métodos enzimáticos. **Resultados:** La DO produjo un incremento promedio del 30% del peso corporal de las ratonas silvestres y Leprdb/+ (obesidad pregestacional) en comparación con el grupo control, sin afectar su fertilidad. Las ratonas silvestres con obesidad pregestacional no desarrollaron diabetes gestacional, y aun así se observó macrosomía fetal en sus crías ( $p < 0,001$ ). Las ratonas obesas no presentaron en E15 un incremento en los niveles de colesterol total o en fracciones de lipoproteínas. **Conclusiones:** Logramos montar un modelo en ratones de obesidad pregestacional asociada a macrosomía fetal, e independiente de diabetes o hipercolesterolemia gestacionales. Este modelo permitirá analizar si anomalías en el metabolismo lipídico de madres obesas (aumento de triglicéridos, ácidos grasos libres) conducen al desarrollo de macrosomía fetal.

#### P 48 - CAPACIDAD ANTIOXIDANTE DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD EN MODELOS DE DIABETES MELLITUS EN RATÓN

M Fernanda Awad, Susana Contreras, Ludwig Amigo, Verónica Quiñones, Nicolás Santander, Dolores Busso, Attilio Rigotti.

Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Los niveles plasmáticos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se asocian en forma inversa con el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Además de su participación en el proceso de

transporte reverso de colesterol, las HDL exhiben otras propiedades funcionales beneficiosas para el organismo como su capacidad antioxidante. En este contexto, se puede plantear que distintas condiciones fisiopatológicas (p.e., diabetes mellitus) pueden afectar negativamente las propiedades funcionales de las HDL, incluyendo su acción antioxidante. **Objetivo general:** Evaluar la capacidad antioxidante de las HDL presentes en modelos experimentales de diabetes tipo 1 y 2. **Diseño experimental/Materiales y Métodos:** Se utilizaron ratones C57BL6 machos de 6 semanas de edad, en los cuales se indujo diabetes tipo 1 mediante el uso de estreptozotocina, droga que destruye las células  $\beta$  del páncreas, o diabetes tipo 2 mediante co-administración de nicotinamida para contrarrestar parcialmente el efecto de la estreptozotocina junto con el uso de una dieta que induce insulinoresistencia. Se determinaron los niveles plasmáticos de glucosa basal y post-sobrecarga, colesterol total y lipoproteico, ICAM y la expresión hepática de genes relacionados con el metabolismo de HDL mediante western blot y qRT-PCR. Las partículas de HDL se aislaron mediante cromatografía de filtración molecular para evaluar su actividad antioxidante mediante un ensayo fluorescente de oxidación *in vitro*. **Resultados:** Los ratones diabéticos presentaron aumento en los niveles de colesterol plasmático, alteraciones en el perfil de colesterol lipoproteico, cambios en los niveles de expresión hepática de apo A-I, ABCA1 y SR-BI e incremento en los niveles séricos de ICAM comparado con sus controles. En relación al objetivo central, este estudio demostró que las partículas de HDL de los ratones con diabetes mellitus tipo 1, pero no tipo 2, tienen su capacidad antioxidante significativamente disminuida en comparación a los controles. **Conclusiones:** La diabetes mellitus tipo 1 en el ratón se asocia a un deterioro significativo de la capacidad antioxidante de las HDL. La validación de estos resultados en pacientes diabéticos permitiría plantear un nuevo mecanismo mediante el cual esta enfermedad predispone a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y considerar nuevas estrategias terapéuticas para el manejo del riesgo cardiovascular asociado a la diabetes. Financiamiento: FONDECYT #1110712.

### P 49 - CASO CLÍNICO: TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA ASOCIADO A HIPERANDROGENISMO FEMENINO RÁPIDAMENTE PROGRESIVO

*Adriana Doren<sup>1</sup>, Constanza Ralph<sup>1</sup>, Paulina Villaseca<sup>2</sup>, Jorge Brañez<sup>1</sup>, Rodrigo Macaya<sup>1</sup>.*

*División de Obstetricia y Ginecología<sup>1</sup>, Departamento de Endocrinología<sup>2</sup>, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

En mujeres, el hiperandrogenismo súbito y rápidamente progresivo con niveles altos de testosterona, sugiere un tumor ovárico o adrenal productor de andrógenos. La mayoría de los tumores ováricos funcionales son estromales o de los cordones sexuales. En jóvenes, el tumor ovárico secretor de andrógenos más frecuente es el tecoma; sin embargo, el tumor de células de la granulosa (TCG) es el tumor funcional más prevalente y se manifiesta con aumento de estrógenos circulantes. Reportamos ahora un caso de TCG expresado por hiperandrogenismo. CASO: Paciente de 21 años, con desarrollo puberal normal, terapia anticonceptiva y metformina desde los 17 años por diagnóstico presunto de SOP y resistencia a la insulina, que consulta por sangrado intermitente de 5 meses de evolución y aparición de acné. Examen físico: acné leve sin hirsutismo ni otros hallazgos, virgen. Laboratorio: TT: 177,4 ng/dL, SHBG: 25,5 nmol/L, IAL: 24,1; 17-OH-P basal normal; TTGO normal, insulina basal: 3,3 uUI/mL y 71,2 uUI/mL post carga de glucosa (bajo Metformina). Al mes refiere rápido aumento de pelo corporal y ecografía pelviana describe: tumor ovárico izquierdo

sólido heterogéneo de 53 x 37 x 43 mm, con bordes bien delimitados. Se resecó laparoscópicamente y el diagnóstico histopatológico fue tumor de células de la granulosa. Siendo la terapia de estos tumores exclusivamente quirúrgica, se procedió a completar el tratamiento con una salpingo-ooforectomía ipsilateral y etapificación quirúrgica, descartándose enfermedad residual en el anexo y en ganglios paraaórticos y pelvianos. La evolución postoperatoria fue con regresión rápida del hiperandrogenismo y de andrógenos circulantes: TT 38,1 ng/dL, SHBG 38 nmol/L e IAL 3,5. La paciente recuperó menstruaciones regulares y no hay evidencia tumoral hasta la fecha. **Discusión:** Existen pocos casos reportados en la literatura de TCG que se manifiestan por hiperandrogenismo. Una posible explicación para este escenario es que exista un defecto en la producción de aromatasa en las células de la granulosa, asociado a la habilidad de las células intersticiales de producir testosterona. Si bien la mutación del FOXL2 (gen codificador de un factor de transcripción crítico para el desarrollo de las células de la granulosa) se ha asociado a la patogenia de los TCG, no ha sido logrado demostrar una desregulación en la expresión del FOXL2 o del SOX9 como factor causal de la virilización inusualmente observada en este tipo de tumores.

### P 50 - HIPERPLASIA DE CÉLULAS DE LEYDIG Y HEMANGIOMA CAPILAR TESTICULAR ASOCIADOS A GINECOMASTIA: REPORTE DE UN CASO

*Félix Gabriel Lezcano G<sup>1</sup>, Pamela Trejo<sup>2</sup>, Claudia Campusano<sup>3</sup>, Sergio Guzman K<sup>4</sup>, Pablo Zoroquiain<sup>1</sup>.*

*<sup>1</sup>Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. <sup>2</sup>Post Becada Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile. <sup>3</sup>Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

**Introducción:** La Hiperplasia de células de Leydig es infrecuente existiendo sólo 250 casos descritos. En alrededor del 20 al 40% de ellos existe además ginecomastia. De acuerdo a lo revisado el presente sería el primer caso de hiperplasia de células de Leydig con hemangioma capilar como entidad mixta. **Caso clínico:** Hombre de 73 años de edad con antecedentes de seminoma tratado con orquiectomía izquierda más radioterapia en 1977; portador además de hipertensión arterial, hipotiroidismo y fibrilación auricular en terapia anticoagulante. Consultó en diciembre de 2010 por aumento de volumen mamario izquierdo de un año de evolución, levemente sensible, sin otros síntomas. Al examen físico destacó índice de masa corporal de 27 y botón mamario izquierdo de 3cm de diámetro, sensible, sin secreción. Testículo derecho atrófico, sin nódulos. La mamografía corroboró ginecomastia verdadera. En el estudio de laboratorio destacó:  $\beta$ hCG indetectable, LH normal, testosterona total 450 ng/dL (132-892 ng/dL), estradiol 43 pg/mL (8-43 pg/mL),  $\alpha$ Fetoproteína 5,6 (hasta 5,5 ng/ml), TSH 4,8 mIU/L (hasta 4,5 mIU/L), hemograma y perfil bioquímico normales, TAC de abdomen y pelvis sin alteraciones y ecografía testicular derecha que evidenció lesión focal sólida, ipoecogénica, con flujo vascular central y periférico (Doppler-Color) de 6 mm, resto del parénquima sin alteraciones. Se realizó resección del nódulo testicular que correspondió histopatológicamente a un hemangioma capilar lobulado e hiperplasia de células de Leydig. **Comentario:** La hiperplasia de células de Leydig y el hemangioma capilar son lesiones benignas, su asociación con ginecomastia está dada por la producción de andrógenos por parte de las células de Leydig y su posterior aromatización. Se ha demostrado que células de Leydig normales y tumorales expresan factor de crecimiento endotelial vascular derivado de células endocrinas (EG-VEGF) lo que

podría explicar la presentación conjunta con hemangioma capilar. El manejo establecido para los tumores testiculares es la orquiectomía radical, por lo que la diferenciación de lesiones benignas como estas se torna importante para poder plantear una conducta más conservadora en estos casos.

#### **P 51 - SCREENING GENÉTICO DEL SÍNDROME DE KALLMAN EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO**

*Rodrigo Bancalari, Mark McCabe, Louise Gregory, Youli Hu, Pierre-Marc Bouloux, Mehul Dattani.*  
*University College London/ Institute Child Health.*

**Introducción:** El hipogonadismo hipogonadotropo (HH) se caracteriza por una alteración en la secreción de gonadotropinas, por lo cual no se puede iniciar la pubertad en forma normal. Cuando esta condición se asocia a anosmia se denomina Síndrome de Kallman (SK). Es interesante evaluar si las alteraciones genéticas involucradas en el SK están presentes en pacientes con HH y función olfatoria normal. Diseño experimental: Cohorte observacional. **Objetivos:** Realizar estudio de los genes; *KAL1*, *FGFR1*, *FGF8*, *PROKR2*, *PROK2* y *WDR11* en 37 pacientes con HH. Material y método: Se evaluaron 33 hombres y 4 mujeres, el promedio de edad fue de  $18,8 \pm 7,2$  años, al momento del diagnóstico se realizó examen físico (estados de Tanner) y se determinó los valores de hormona luteinizante (LH) y foliculo estimulante (FSH) posterior al test de LHRH. En cada paciente se realizó la reacción de polimerasa en cadena (PCR) y análisis de secuencia directa. Posterior a lo cual en las variantes encontradas se realizó estudio funcional *in vitro*. **Resultados:** El promedio de peak de LH fue  $2,08 \pm 1,48$  IU/L. Un paciente hombre resultó con una mutación heterocigota en el gen *FGFR1* (c.2059G > A, p.G687R) en el cual el estudio *In silico* predijo ser funcionalmente deletéreo, para esta mutación no se dispone de ensayo para realizar el estudio funcional. Otros 2 pacientes hombres presentaron mutaciones heterocigotas en el gen *KAL1*, el primero con una mutación missense (c.257G > A, p.C86Y) y el segundo una mutación nonsense (c.1267C > T, p.R423X). Se realizó estudio funcional de las variantes del gen *KAL1* usando luciferasa como reporte no encontrando diferencias al comparar con el gen wild type *in vitro*. **Conclusiones:** Encontramos 3 mutaciones en pacientes que presentaban SK, ningún paciente con función olfatoria normal presentó mutaciones en estos genes. Es interesante que ninguno de los pacientes con mutaciones en el gen *KAL1* mostró alteraciones en el estudio funcional con nuestro ensayo, sin embargo, es el único método que existe actualmente para realizar el estudio funcional del gen *KAL1* según nuestro conocimiento. Tampoco se puede descartar la interacción con otro gen que pueda explicar el fenotipo de estos pacientes, situación que no ocurre en nuestro ensayo y sí puede ocurrir *in vivo*.

#### **P 52 - SÍNDROME DE KALLMANN POR MUTACIÓN FGFR1 HETEROCIGOTO Y TACT3R HETEROCIGOTO**

*C Valdés, X Gaete, P Merino, R García, N Unanue.*  
*IDIMI, Hospital San Borja Arriarán.*

**Introducción:** El hipogonadismo hipogonadotropo congénito (HHC), puede presentarse de manera aislada o formando parte del Síndrome de Kallman (SK). El SK se caracteriza por HH y anosmia, causado por alteración en la migración y localización de las neuronas productoras de GnRH desde la placa olfatoria al hipotálamo, por mutación de los genes *KAL1*, *FGFR1*, *PROK2*, *PROK2R* y *FGF8*. Por otro lado,

el HH aislado puede ser causado por mutaciones en genes que modulan la secreción de GnRh, entre los que están *TACT3* y *TACT3R*, causantes de déficit severo de gonadotropinas y ausencia de pubertad espontánea, pero sin compromiso del olfato. **Caso clínico:** Escolar de 14 años derivado por obesidad y trastorno conductual, con historia de criptorquidia bilateral operada e hiposmia. Al examen físico destaca talla en p38, IMC de 27,5 (p97), adiposidad central, ginecomastia y ausencia de desarrollo puberal: testes de 2 cc bilateral y pene filiforme de 4,3 cms (< -2DS). Vello axilar (-), vello púbico (-). Laboratorio: edad ósea acorde y gonadotropinas bajas (FSH: 1,2 ; LH: < 0,6 U/l). RNM de hipófisis muestra ausencia nervios olfatorios y displasia giro recto, sugieren SK. Estudio molecular: mutación *FGFR1* heterocigoto y *TACT3R* heterocigoto A los 15 años se inicia inducción de la pubertad, con testosterona im. en dosis crecientes, logrando mejoría en la masa muscular, fuerza y ánimo, aparición de caracteres sexuales secundarios con aumento en la velocidad de crecimiento (10 cm en un año) y crecimiento del tamaño del pene de 4,3 a 8,5 cm. **Conclusión:** Presentamos paciente que presenta dos mutaciones heterocigotas, una en *FGFR1* y otra en *TACT3R*, gen más pequeño causante de HH congénito aislado (no asociado a anosmia), que se presenta clínica y anatómicamente como síndrome de Kallman clásico. Esto nos sugiere a importancia de realizar estudio molecular en pacientes con pubertad retrasada.

#### **P 53 - EFECTO DE UN INHIBIDOR DE AROMATASA EN LOS NIVELES DE TESTOSTERONA DE UN PACIENTE PORTADOR DE SÍNDROME DE KALLMAN CON MUTACIÓN DE KAL-1 Y PROK2**

*Rafael Ríos<sup>1,3</sup>, Paulina M Merino<sup>2</sup>, Cristián Jesam<sup>4</sup>, Luigi Devoto<sup>4</sup>, Verónica Mericq<sup>4</sup>, Ariel Fuentes<sup>4</sup>.*  
*Departamento de Endocrinología HSB<sup>A1</sup>, Departamento de Pediatría<sup>2</sup>, Campus Centro<sup>3</sup>. Instituto de Investigaciones Materno-Infantil<sup>4</sup>, Universidad de Chile.*

Se presenta un caso de Hipogonadismo Hipogonadotropo (HH), con mutación *KAL-1* y *PROK2*, para demostrar el efecto modulador de un inhibidor de aromatasa CYP 19 en la función residual hipotalámica. Paciente de 42 años, resultado de embarazo de término, pn = 3.000. Consultó a los 4 años por criptorquidia bilateral, realizándose orquidopexia. Reevaluado a los 16 años por retraso puberal se le inició inducción de caracteres sexuales secundarios con testosterona (T), terapia que recibió hasta los 20 años. A los 38 años consulta por infertilidad secundaria a azospermia. Se constata Anosmia, y se plantea HH por clínica y por exámenes. Reinicio terapia con T 150 mgr cada 15 días, con buena virilización. Concomitantemente se constata Obesidad y diabetes Mellitus tipo 2. Dado su deseo de fertilidad realizó inducción de espermatogénesis con FSH recombinante por 9 meses, sin resultados positivos. En el 2009 además se realiza estudio de su HH más anosmia resultando: *KAL1* c739c > t r2477X homocigoto y *PROK2* c181A > G M61V heterocigoto. Finalmente, logra paternidad con donación de semen. Consulta nuevamente en 2011 en endocrinología con suspensión de más de un año de terapia con T, obesidad y Diabetes mal controlada, con peso = 117 kg, pa 110/70, vello púbico Tanner II, Testes de < 4 ml bilateral. Se le indica régimen, testosterona undecanato (Nebido®) 1.000 mgr cd 3 meses, más metformina 850 cd 1 2h y glibenclamida 5 mgr al día. Evaluación de control post terapia con T, muestra niveles de T bajo 300 mg/dl y síntomas asociados, más una elevación de estradiol, se decide indicar letrozole oral 2 mgr cd 2 días, más la T, con el fin de reducir los niveles de estradiol, y ver si existe elevación de T. Se observa que luego de 3 meses con esta terapia eleva la T sérica y baja estradiol, sin cambios en LH ni FSH. **Conclusión:** Se

demuestra un efecto del inhibidor de aromatasa cyp19 en el aumento de T, determinado por la disminución de Estradiol a nivel periférico tisular, probablemente sin efecto hipotalámico.

		2011-2012 (sin T)	3-2012 (sólo T)	8-2012 (T +Letrozole )
LH	uU/ml	0,07	0,67	0,07
FSH	uU/ml	0,07	0,59	0,3
Testosterona	n g/ml	10	208	300,4
Estradiol	p g/ml	11,8	64	12
SHBG	mM/lt	6,1	8,3	8,1
Hb glicosilada	%	8,3	6,1	6,2

### P 54 - FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA OVÁRICA EN CICLOS DE FECUNDACIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD (FIV)

*Rodrigo Carvajal, Hugo Veis, Doron Vantman, Armando Cortínez, Antonio Carvajal, Francisco Alba, Cristian Miranda, Carmen Romero, David Vantman*

Unidad de Medicina Reproductiva. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

La infertilidad afecta a un 15% de las parejas y un porcentaje de las pacientes requerirán de tratamientos de Fecundación Reproducción Asistida *in vitro* (FIV). Se han buscado elementos que permitan predecir la respuesta ovárica frente a la estimulación con gonadotropinas y de esta manera optimizar recursos. El objetivo del trabajo es determinar variables que se correlacionan con la recuperación ovocitaria de posteriores ciclos FIV. Se reclutaron en forma prospectiva 104 pacientes infértiles que serían sometidas a un programa de FIV. En el día 2 de un ciclo menstrual previo espontáneo se les administró 10ug/kg de a-GnRH Lupron® (Test de Luprón®), tomando determinaciones basales y a las 24h de estradiol (E2), LH y FSH. Adicionalmente se analizaron variables clínicas como edad, volumen ovárico (VO) y Número de Folículos Antrales (NFA). Se definió como pobre respuesta ovárica (POR) aquellas pacientes que en el FIV se recuperaron  $\leq 3$  ovocitos y por el contrario, adecuada respuesta ovárica (ARO)  $\geq 4$  ovocitos recuperados. Los datos se presentan como media  $\pm$  DE, se compararon ambos grupos mediante t-student o Mann-Whitney y se realizó un análisis multivariado de Stepwise para determinar las variables que mejor correlacionan con ovocitos recuperados. Además, se realizaron curvas de ROC para determinar puntos de corte para la mayor sensibilidad y especificidad de estas variables. Se consideró significativo un  $p < 0,05$ . El promedio de edad fue  $37 \pm 4$  años; FSH-basal  $8,7 \pm 8$  uUI/ml; AFC  $4,9 \pm 3$ ; VO  $4,5 \pm 2$  ml; E2-basal  $128 \pm 104$  nmol/lt, E2-24 h  $320 \pm 202$  nmol/lt y del total de pacientes 37 (35%) tuvo POR. Hubo diferencias significativas entre ambos grupos para las variables edad, FSH basal, VO, AFC y E2 basal y a las 24 h. El análisis multivariado correlacionó significativamente con ovocitos recuperados a las variables: edad ( $p = 0,018$ ), NFA ( $p = 0,003$ ), % de incremento de E2 ( $p = 0,016$ ) y LH a las 24 h ( $p = 0,003$ ). Las curvas AUC de las curvas de ROC para edad fue: 0,69 ( $p = 0,006$ ), AFC: 0,78 ( $p = 0,001$ ), VO: 0,75 ( $p = 0,003$ ) y % Incremento de E2 AUC: 0,79 ( $p = 0,001$ ). Concluimos que la edad, Volumen Ovárico, Recuento de Folículos Antrales y el test de a-GnRH (Luprón), evaluado como porcentaje de incremento de E2 y LH a las 24 h, son variables que deben considerarse al momento de decidir un esquema de estimulación ovárica y de informar sobre el pronóstico reproductivo de nuestras pacientes.

### P 55 - CASO CLÍNICO: DESORDEN DEL DESARROLLO SEXUAL 45,X/46,XY DISGENESIA GONADAL MIXTA FENOTIPO FEMENINO

*Patricia Godoy<sup>1</sup>, Ximena Gaete<sup>1,2</sup>, Nancy Unuane<sup>1,2</sup>.*

<sup>1</sup>IDIMI Universidad de Chile. <sup>2</sup>Hospital Clínico San Borja Arriarán.

**Introducción:** El síndrome de Turner (ST) es un desorden genético frecuente (1: 2.000 RNV mujeres) que afecta múltiples sistemas. El diagnóstico se confirma con cariotipo, pudiendo presentarse con 45,X (50%), alteraciones estructurales o en forma de mosaico con % variable dependiendo de los tejidos estudiados. Un 5% presenta cromosoma Y o parte de éste, con espectro fenotípico amplio, con o sin virilización, que conlleva riesgo aumentado (7%) de desarrollar gonadoblastoma. **Caso clínico:** Paciente de 2 años que consulta por talla baja severa. Antecedente RNT AEG, peso 2.720 gr, talla 47 cm, sin patología perinatal. Evolucionó con desarrollo psicomotor normal. Examen físico destaca: peso 10,1 Kg (-3,05 DE), talla 81 cm (-3,45 DE), envergadura 84 cm, genitales femeninos prepuberales sin signos de virilización. Exámenes generales, absorción, eje somatotropo, testosterona, eje tiroideo normales y edad ósea acorde. Ecocardiograma y ecotomografía abdominal normal, RNM abdominopélvica: útero normal para la edad, no se visualizan anexos. Cariotipo en 50 mitosis 45,X/46,XY y FISH de los cromosomas X e Y con un 95% de 20 metafases con centrómero X y gen SRY. **Conclusión:** Presentamos paciente con ST, cariotipo 45,X/46,XY, sin signos de virilización que podría explicarse por mosaicismo gonadal distinto o gónadas disgenéticas tempranas. Este hallazgo sugiere la búsqueda activa de cromosoma Y en pacientes con ST, incluso sin signos de virilización.

### P 56 - PERFIL METABÓLICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO, DURANTE DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA REPRODUCTIVA

*Amanda Ladrón de Guevara<sup>1,2</sup>, Bárbara Echiburú<sup>2</sup>, Nicolás Crisosto<sup>1,2</sup>, Cecilia Pereira<sup>1</sup>, Francisco Pérez-Braco<sup>3</sup>, Teresa Sir-Petermann<sup>1,2</sup>.*

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina, Hospital San Juan de Dios; <sup>2</sup>Laboratorio de Endocrinología Sede Occidente; <sup>3</sup>Laboratorio de Genómica Nutricional, Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una disfunción endocrino-metabólica que se presenta desde etapas tempranas de la vida y condiciona un mayor riesgo de síndrome metabólico (SM). **Objetivo:** Caracterizar el perfil metabólico, insulino sensibilidad y secreción insulínica en mujeres SOP (mSOP) durante la etapa reproductiva temprana (18-35 años = G1), tardía (36-44 años = G2) y perimenopausia (45-55 años = G3). **Pacientes y Métodos:** Se incluyeron 105 mSOP (criterios de Rotterdam, fenotipos A, B y C) y 143 mujeres controles (mC), distribuidas en 3 grupos: G1: mSOP = 59 vs mC, n = 68; G2: mSOP n = 36 vs mC n = 42; G3: mSOP n = 10 vs mC n = 15. Se consignaron características clínicas y antropométricas. Se realizó PTGO con medición de glucosa e insulina y se calculó: HOMA-IR, ISI-composite, HOMA-beta, índice insulinogénico y área bajo la curva de glucosa e insulina. Se determinó perfil lipídico en la muestra basal y se evaluó la presencia de SM (ATPIII modificado). **Resultados:** La edad, el IMC, la antropometría y la glicemia basal fueron comparables entre mSOP y mC en los 3 grupos. La glucosa post carga fue aumentando con los años en el grupo SOP. Las mSOP de G1 y G2 mostraron: mayor porcentaje de hipertensión arterial, colesterol total ( $> 200$  mg/dl) y triglicéridos ( $> 150$  mg/dl) en comparación a las mC. En la tabla se muestran las medianas y rangos de los principales parámetros analizados y frecuencia de SM.

	G1		G2		G3	
	Control	SOP	Control	SOP	Control	SOP
ISI compo- site	5,4 (1,2-23)	4,3* (0,4-11)	6,3 (1,5-21)	4,4* (0,8-12)	5,3 (1,6-8)	3,6 (0,7-4,6)
Homa beta	236 (41-4.420)	256* (60-1.226)	177 (41-545)	163 (26-448)	162 (76-337)	148 (48-321)
Índice insu- linogénico	31 (1,8-835)	29,7 (1,1-479)	26,9* (0,7-117)	17,3 (1,4-85)	30 (11,9-91)	22,2 (6-120)
AUC ins	5.972 (1.627- 26.269)	7.107* (2.752- 39.221)	4.527 (975- 15.214)	8.745* (2.662- 33.392)	5.372 (3.263- 14.730)	8.539 (1.637- 31.880)
SM (%)	10	25*	19	39*	14	20

\*p < 0,05. **Conclusión:** La sensibilidad insulínica disminuye con la edad siendo más acentuado en las mSOP. La secreción insulínica disminuye con la edad y se hace comparable entre las mSOP y mC en edades tardías. El SM es mayor en las etapas reproductivas temprana y tardía en el grupo SOP y se iguala al grupo control en la perimenopausa. Financiado por proyecto Fondecyt 1110864 y proyecto SOCHED 2009-05.

#### P 57 - SENSIBILIDAD DIFERENCIAL EN EL TESTÍCULO FETAL A LA EXPOSICIÓN PRENATAL A UN EXCESO DE TESTOSTERONA

*Sergio E Recabarren<sup>1</sup>, Pedro Pablo Rojas-García<sup>1</sup>, Mónica Recabarren<sup>1</sup>, Albert Carrasco<sup>1</sup>, Daniel Sandoval<sup>1</sup>, Felipe Díaz<sup>1</sup>, Alejandra Vorpal<sup>1</sup>, Teresa Sir-Petermann<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Laboratorio de Fisiología y Endocrinología Animal. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Concepción, Chillán. <sup>2</sup>Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Escuela de Medicina Occidental, Universidad de Chile.

Al igual que en la hembra, la exposición prenatal a exceso de testosterona (EPT) en machos también puede ser el origen de alteraciones que pueden hacerse evidentes a diferentes edades postnatales. Hemos demostrado, en un modelo ovino, que la EPT causa una notable disminución en el volumen del eyaculado, en el número y motilidad de espermatozoides y en la circunferencia escrotal, en adultos. Además, produce un aumento en el número de células de Sertoli, y un menor número de células germinales, lo que explicaría el menor recuento de espermatozoides. A nivel molecular, la EPT causa una mayor expresión del receptor de FSH (FSHR) en el testículo. Quisimos evaluar si estas alteraciones se inician durante el desarrollo fetal y si se presentan diferencias con machos controles. Tratamos a un grupo de madres ovinas Suffolk-Down con 30 mg de T a los 30-90 días de preñez, y luego con 40 mg de T a los 90-120 días de preñez, 2 veces por semana. Un día después de la última dosis de T, las madres se anestesiaron y los fetos se extrajeron y se pesaron (grupo machos-T). Los fetos de madres tratadas con aceite vegetal se usaron como control (grupo machos-C). Se colectó sangre fetal y se extrajeron los testículos, los cuales se pesaron y se dividieron en dos mitades, una para posterior análisis de la expresión del ARNm mediante PCR en tiempo real del receptor de FSH (FSHR), receptor de andrógeno (AR) y Hormona AntiMulleriana (AMH), y la otra mitad en solución Boiun para posterior análisis morfométrico. Los pesos corporales fetales fueron similares, lo mismo que el peso testicular. La concentración de testosterona fue significativamente mayor en machos-T fetales (0,08 ± 0,035 ng/mL), que en los machos-C fetales (0,014 ± 0,004 ng/ml). A diferencia de lo observado en edades postnatales, el número de células de Sertoli y germinales resultaron ser similares en ambos grupos, al igual que el diámetro tubular, el área de los túbulos seminíferos y en el área intersticial. A nivel molecular, en los machos-T hubo mayor

expresión del ARNm del FSHR, lo cual concuerda con lo observado en la etapa adulta. Adicionalmente encontramos que la expresión del AR y de la AMH fue mayor en machos-T que en machos-C. Estos resultados sugieren que en el testículo fetal existen vías sensibles a la exposición a EPT, y que se evidencian tempranamente en la vida fetal, como lo que ocurre con el FSHR, AR y AMH, a diferencia de lo observado con el tejido germinal y de células de Sertoli. Fondecyt 1090031.

#### P 58 - RESULTADOS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA EN PÉRDIDA DE PESO Y COMORBILIDADES EN SEGUIMIENTO PROMEDIO DE 2 AÑOS

*María Isabel González, Franco Innocenti, Paula Cabrera, Carla Con-  
tente, Carla Innocenti, Erika Lermada, Rosa Moisan, Eugenia Mi-  
randa.*

*Unidad de Obesidad; Clínica Sanatorio Alemán Concepción.*

**Objetivo:** Mostrar resultado de seguimiento promedio de 2 años de pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica (CB) en pérdida de peso, remisión de las comorbilidades asociadas y complicaciones. **Material y Método:** Pacientes sometidos a CB de gastrectomía tubular (GT) y By Pass Gástrico (BPG); entre 1/2007 y 6/2012. Se presenta % de éxito de CB al año según criterios de BAROS (*Bariatric Analysis and Reporting Outcome System*), % de sobrepeso perdido (%SP) a 6 meses y al año, evolución del IMC; evolución del HOMA; % de remisión de diabetes según criterios de la ADA; % remisión de las comorbilidades y % de complicaciones. **Resultados:** Se realizaron 89 CB en obesos; 78,7% mujeres y 21,3% hombres, 49,4% obesos leves, 32,6% severos y 18% mórbidos. Edad 38 años (18-69) Como comorbilidades, 27% era diabético tipo 2 (DM2); 27% era prediabético (PD) y el 46 % tenía sólo insulinoresistencia con tolerancia a la glucosa normal. EL 87,6% tenían hígado graso (HG), 65,2% esteatohepatitis no alcohólica (EHNA); 53,9% hipercolesterolemia (HC), 48,3% hipertrigliceridemia (HT) y 42,2% hipertensión arterial (HTA). Se efectuaron 68,5% GT y 31,5% BPG. El 97,8% de las cirugías fueron laparoscópicas. El promedio de seguimiento fue de 1,9 años (0,1-5). La cirugía fue exitosa en 96,6%; el % SP fue de 78,5% a 6 meses y de 82,9% al año. El IMC bajó de 36,5 inicial a 27,3, 26,6, 25,9, 26,4, 26,3 y 26,1 Kg/m<sup>2</sup> a 6 meses, 1, 2, 3, 4 y 5 años respectivamente con p < 0,005. El HOMA se redujo de 5,6 inicial a 1,8, 1,6, 1,8, 1,9 a los 6 meses, 1,2 y 3 años respectivamente con p < 0,005. De los DM2 seguidos por más de 1 año; el 71,4% presentó remisión; 42,9% total, 28,6% parcial, el 28,6% no presentó remisión. De los PD seguidos por más de 1 año, 94,1% logró una tolerancia a la glucosa normal al año. El HG remitió en 100%, la EHNA en 91,4%, la HT en 86%, la HTA en 73,8% y la HC en 63,4%. La tasa de complicaciones fue de 2,2%, el % de reoperaciones por complicaciones fue de 1,1%. La mortalidad fue 0%. **Conclusiones:** La CB es exitosa en 96,6% de los pacientes obesos, el mayor %SP de 82,9% se presentó al año. El HOMA bajó de 5,6 a 1,6 al año. La CB permite remisión de la diabetes en 71,4%, el HG, la EHNA y la HT remiten en más del 85% de los casos. El % de complicaciones es de 2,2% y la mortalidad es 0%.

#### P 59 - CIRUGÍA BARIÁTRICA EN REMISIÓN DE DIABETES, INSULINORESISTENCIA E INSULINOSECRECIÓN EN OBESOS DIABÉTICOS

*María Isabel González, Franco Innocenti, Paula Cabrera, Carla Con-  
tente, Carla Innocenti, Erika Lermada, Rosa Moisan, Eugenia Miranda.  
Unidad de Obesidad; Clínica Sanatorio Alemán Concepción.*

**Objetivo:** Mostrar % de éxito de la cirugía bariátrica (CB); % de sobrepeso perdido (%SP) a 6 meses y 1 año. % de remisión de diabetes y evolución de control metabólico, insulinoresistencia e insulino-

creción en obesos diabéticos tipo2 (DM2) **Material y Método:** Se estudian 24 obesos con DM2 ,con CB de By Pass Gástrico (BPG) y Gastrectomía tubular (GT); Se presenta % de éxito de la cirugía según criterios de BAROS (*Bariatric Analysis and Reporting Outcome System*) al año y el % de sobrepeso perdido (%SP) a 6 meses y al año. Se evalúa % de remisión total y parcial de DM2 según criterios de la ADA. Se presenta evolución del control metabólico (HbA1C, glicemia de ayuno); de la insulinoresistencia (HOMA, insulinemia de ayuno) y de la insulino secreción (HOMA  $\beta$ ). **Resultados:** Se presentan 24 obesos con DM2, edad 46,6 años (19-69); duración de diabetes = 3,75 años (0,1-14), 79,2% mujeres, 20,8% hombres, 79,2% con antidiabéticos orales y 20,8% con insulina. El 50% obesos leves, 33,3% severos y 8,3% mórbidos. IMC inicial = 36,4 Kg/m<sup>2</sup> (30,9-54,6). La evaluación prequirúrgica mostró HbA1C = 7,29%; glicemia ayuno = 130,4 mg/dl, Insulinemia ayuno (sin terapia con insulina) = 22,3 uUI/ml, HOMA=7,27, HOMA  $\beta$  = 140,5. Se realizan entre 11/2008 y 2/2012 17 GT y 7 BPG laparoscópicos. Seguimiento promedio de 2,1 años, % SP a 6 meses = 76,1% y al año = 81,2%; El IMC bajó a 27,6, 26,8, 27,3 y 27,7 Kg/mt 2 a 6 meses, 1, 2 y 3 años respectivamente (p < 0,005). La cirugía fue exitosa en 91,7%. En los diabéticos con seguimiento mayor a 1 año, la diabetes presentó remisión en 71,4%, total en 42,9% y parcial en 28,6%, sin remisión en 28,6%. La HbA1C inicial de 7,3% bajó a 5,9, 6,0, 6,1 y 6,1% a 6 meses 1,2 y 3 años respectivamente (p < 0,005). La glicemia de ayuno bajó de 130,4 mg/dl inicial a 88, 85, 85, y 87 mg/dl a 6 meses, 1, 2 y 3 años respectivamente (p < 0,005). El HOMA inicial bajó de 22,3 a 2,2, 2,0, 2,7 a 6 meses, 1 y 2 años (p < 0,005) y a 2,5 a 3 años (p < 0,01). El HOMA  $\beta$  no aumentó significativamente. **Conclusiones:** La CB en diabéticos obesos fué exitosa en 91,7 %, lográndose un %SP máximo de 81,2% al año Se logra remisión de la diabetes en 71,4%. Mejora significativamente el control metabólico, disminuye significativamente la insulinoresistencia sin cambios significativos en la insulino secreción.

### P 60 - NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA Y MICROALBUMINURIA EN PACIENTES DM2 ASINTOMÁTICOS CORONARIOS CON SEGUIMIENTO MEDIANTE PERFUSIÓN MIO-CÁRDICA

*Francisco Cordero, Teresa Massardo, Isabel Berrocal, Rodrigo Jaimovich, Hernán Prat, Verónica Araya.*  
Unidad Endocrinología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La neuropatía autónoma o periférica (NP) es una complicación relativamente invalidante en pacientes con diabetes mellitus (DM2). La microalbuminuria (MA) es marcador precoz de daño renal y se relaciona con aumento de riesgo cardiovascular (CV). La isquemia silente puede conducir a disfunción sistólica como primer hallazgo y ser previa a otras complicaciones. **Objetivo:** Estudiar la perfusión miocárdica en pacientes DM2 asintomáticos coronarios con seguimiento de 3 años y correlacionar con NP y MA. **Método:** Se evaluaron 32 asintomáticos coronarios sin onda Q electrocardiográfica (61  $\pm$  7 años; 59% varones) con DM2 conocida > 5 años de de evolución (promedio 12 años); todos con al menos otro factor de riesgo CV. Se midió perfil sérico; proteína C reactiva ultrasensible (usPCR) y MA. Fueron sometidos a SPECT Tc<sup>99m</sup>-Sestamibi en ejercicio y reposo con test de Bruce inicialmente y con control a 3 años. Se realizó test de Michigan (TM) para detección de neuropatía (TM total anormal: > 2/10 puntos incluyendo características de pies al examen físico). Se utilizó r de Parson y kappa de Cohen (k). **Resultados:** Los parámetros a los 3 años fueron: IMC 29  $\pm$  4 kg/m<sup>2</sup>; Colesterol total, HDL y LDL 185  $\pm$  40, 44  $\pm$  11, 108  $\pm$  33 mg/dL, respectivamente; triglicéridos 164  $\pm$  106 mg/dL; creatinina 0,91  $\pm$  0,48 mg/dL;

glicemia en ayunas 174  $\pm$  67 mg/dL; HbA1c 8,7  $\pm$  2,2% (43% < 7,5%); MA 77  $\pm$  195 mg/l; usPCR 7,3  $\pm$  7 mg/L. La correlación con TM entre autoevaluación y examen físico fue 0.579 (p = 0,0006) aunque ambas puntuaciones con tiempo de DM tuvieron p = ns. Quince pacientes tenían pies normales y uno amputaciones distales; 10 tuvieron TM > 2. Hubo MA en 10 casos (> 30 mg/L) y usPCR elevada en 4. El SPECT basal fue positivo para isquemia silente en 34% inicialmente y en 28% a los 3 años (p = ns) con defectos de perfusión transitorios de leve y moderada intensidad y sólo 1 grande fijo. El 75% de los pacientes con niveles elevados de usPCR presentó también MA, neuropatía y/o isquemia silente. La concordancia entre anomalías de perfusión miocárdica y presencia de NP fue 59%. La concordancia entre anomalías de perfusión miocárdica y MA fue 62% y entre NP y MA 72%. **Conclusión:** En nuestro grupo de pacientes DM2 asintomáticos coronarios, casi un tercio presentan isquemia miocárdica silente persistente y NP, así como compromiso renal. Se encontró concordancia entre estos resultados, teniendo mayor fuerza la asociación NP y MA. Financiado por CRP OIEA 13636.

### P 61 - DIABETES COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE HEMOCROMATOSIS

*Maritza Atkinson, Macarena Arias, Maite Candia, Fernando Bello, Mónica Romero.*  
Unidad Endocrinología, Hospital Las Higueras, Talcahuano.

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad genética frecuente, caracterizada por aumento en la absorción de hierro intestinal. La diabetes y otras complicaciones debidas a la infiltración de hierro en distintos órganos han disminuido gracias a la sospecha clínica precoz y apoyo de técnicas diagnósticas más precisas como el estudio genético. Se presenta caso clínico de paciente cuya primera manifestación de HH fue diabetes. **Caso clínico:** Hombre de 57 años, previamente sano, con antecedentes familiares de diabetes, consulta por cansancio, polidipsia, nicturia de un mes de evolución, sin baja de peso ni otros síntomas asociados. Examen físico: buen estado general, piel morena, IMC: 24 signos vitales y examen general normales. Laboratorio glicemia: 144 mg/dl, GOT 77 UI/dl, GPT UI/L 18, Creatinina 0,91 mg/dl, hemograma normal, HbA1C 6,9%. Se diagnóstica Diabetes Mellitus y se inicia metformina 850 mg/día. Control al mes: glicemia ayunas 100 mg/dl y post desayuno de 134 mg/dl, HbA1c 7,1, GOT 75 UI/L, GPT 136UI/L 136, GGT 231 UI/L, ecografía abdominal: esteatosis hepática heterogénea ¿Daño hepático crónico?. Por sospecha de hemocromatosis se pide ferritina, cuyo valor fue de 858 ng/ml, repetida: 923 ng/ml. Se solicita estudio de mutación HFE que evidencia mutación heterocigota para la mutación C282Y, con lo que se confirma el diagnóstico de HH. **Discusión:** La HH es una enfermedad autosómica recesiva. Afecta al 0,3% de la población, especialmente masculina. Se caracteriza por aumento de la absorción de hierro intestinal, que lleva a su acumulación en distintos órganos, principalmente hígado, corazón, articulaciones y glándulas endocrinas (páncreas, hipófisis y tiroides) provocando su disfunción. La diabetes, como complicación, se presenta actualmente en un 10 a 20% de los casos, se explicaría por aumento del stress oxidativo e inducción de apoptosis pancreática. El diagnóstico de HH se basa en una alta sospecha clínica, saturación de transferrina y ferritina elevada y estudio genético, el que ha ido desplazando a la biopsia hepática. La mutaciones más frecuente en población caucásica son la mutación homocigota C282Y (80%) y la mutación heterocigota C282Y/H63D (5-10%). Estudios en Chile, como en otros países latinoamericanos, evidencian que la mayoría de los países no tienen estas mutaciones típicas. El diagnóstico precoz y tratamiento oportuno ha permitido que el pronóstico sea favorable, con una menor incidencia de complicaciones.

## P 62 - DEBUT DE DIABETES MELLITUS SECUNDARIA A PANCREATITIS CRÓNICA EN PACIENTE DE 20 AÑOS

*Maite Candia, Macarena Arias, Maritza Atkinson, Fernando Bello. Unidad Endocrinología, Hospital las Higueras, Talcahuano.*

La diabetes mellitus (DM) secundaria a pancreatitis crónica (PC) es una causa infrecuente de hiperglicemia. El 40-60% de los pacientes con PC presenta DM. Esta ocurre cuando hay extenso daño pancreático, y generalmente con PC de larga evolución. Se presenta caso atípico de debut de DM secundaria a PC en hombre joven. **Caso clínico:** Paciente de 20 años, masculino. Consulta por segunda opinión con respecto al diagnóstico reciente de diabetes, por TTGO realizado en el contexto de chequeo por dolor abdominal. Sus valores fueron: glicemia ayunas (GA) 109 mg/dl y post carga (PC) de 219 mg/dl. Inició Metformina 850/día hace 1 mes. Como antecedente destaca dolor abdominal recurrente desde la infancia, con uno o dos episodios al año que requerían hospitalizaciones, el último, hace dos meses, se catalogó como pancreatitis aguda. No hay antecedentes familiares de diabetes. Sin historia de sobrepeso, ingesta de fármacos, ni consumo de alcohol. Realiza actividad física regularmente. Examen físico: IMC de 23, sin signos de insulinoresistencia, resto normal. Nuevo TTGO: GA 98 mg/dl, PC 211 mg/dl, insulina basal 4 y post carga 32, HbA1c 5,8%, perfil hepático, lipídico y creatinina normales. Estudio de diabetes secundaria descartó diabetes autoinmune. TAC de abdomen: atrofia pancreática y dilatación del Wirsung en casi toda su extensión, lo que se interpretó como pancreatitis crónica. RNM confirmó el diagnóstico, descartó otras alteraciones. Se mantuvo con medidas no farmacológicas por dos meses, control de HbA1c 5,5% y GA 97mg/dl. Se indica hemoglucotest aislados y controles periódicos en endocrinología y gastroenterología con resultado de IgG4 y elastasa fecal. **Discusión:** El 15% de los casos de PC se manifiesta inicialmente como DM. Esta se define como un proceso fibrótico e inflamatorio irreversible que afecta la función pancreática. El 60% es secundaria a alcoholismo, el 30% idiopática y el resto se debe a etiologías diversas como autoinmune, fibrosis quística, anomalías congénitas o metabólicas, entre otras. La edad promedio de presentación en hombres es 46 años, aunque, cuando es idiopática su distribución etárea es bimodal (peak a los 19 y 56 años). Se presenta caso de DM causada por PC cuya etiología probablemente es idiopática. Frente a la presentación atípica de DM es importante descartar causas poco frecuentes como la PC.

## P 63 - EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO DE ALTA INTENSIDAD Y SOBRECARGA EN PARÁMETROS DE SALUD METABÓLICA EN MUJERES SEDENTARIAS, PRE-DIABÉTICAS CON SOBREPESO U OBESIDAD

*Cristian Álvarez<sup>1a</sup>, Rodrigo Ramírez<sup>2b</sup>, Marcelo Flores<sup>3,4c</sup>, Cecil Zúñiga<sup>5d</sup>, Carlos Celis-Morales<sup>6d</sup>.*

<sup>1</sup>Centro de Salud Familiar de Los Lagos, Chile. <sup>2</sup>Universidad de Los Lagos, Chile. <sup>3</sup>Universidad de Melbourne, Australia. <sup>4</sup>Universidad San Sebastián, Chile. <sup>5</sup>Universidad de Newcastle, UK.

**Objetivo:** Evaluar el impacto de 3 programas de AF sobre variables antropométricas y metabólicas en mujeres con riesgo metabólico. **Diseño experimental:** Estudio longitudinal compuesto por cuatro grupos experimentales distribuidos de forma aleatoria. **Métodos:** Se reclutaron 43 mujeres sedentarias, pre diabéticas (Glicemia 100-126 mg/dl) y con sobrepeso (IMC > 25 m/kg<sup>2</sup>), las cuales fueron asignadas a 4 grupos: carreras interválicas de alta intensidad (PI, n = 12),

sobrecargas (PS, n = 8), grupo combinado (PI+PS, n = 10) y grupo control (GC, n = 13). Los grupos intervenidos completaron 12 semanas de ejercicio físico supervisado. Pre y post intervención se realizaron evaluaciones antropométricas (peso, talla, IMC, masa grasa), metabólicas (presión arterial, insulina, glucosa y HOMA<sub>IR</sub> en ayuno) y de rendimiento físico (test UKK). **Resultados:** Posterior a la intervención no se observaron cambios en las variables antropométricas y de composición corporal. Sin embargo, se observaron reducciones significativas a 72 h post intervención en glicemia (5,4%; 16,6%), insulinemia (18,6%; 43,4%) y HOMA<sub>IR</sub> (24,1%; 55,4%) en el grupo PI y PS, respectivamente. No se encontraron cambios en el grupo PI + PS y en el GC. **Conclusiones:** La aplicación de programas de intervención con ejercicio físico como PI y PS, mejoran significativamente el control glicémico y aumentan la insulino sensibilidad en pacientes con riesgo metabólico. **Palabras clave:** Ejercicio; sedentarismo; insulino resistencia y obesidad.

## P 64 - ADAPTACIONES METABÓLICAS AGUDAS Y CRÓNICAS INDUCIDAS POR ACTIVIDAD FÍSICA DE ALTA INTENSIDAD EN MUJERES HIPERGLICÉMICAS E HIPERCOLESTEROLÉMICAS

*Cristian Álvarez Lepin<sup>1a</sup>, Rodrigo Ramírez Campillo<sup>2b</sup>, Marcelo Flores Opazo<sup>3c</sup>, Carlos Henríquez Olguín<sup>4c</sup>, Christian Campos<sup>5d</sup>, Carlos Celis-Morales<sup>6e</sup>.*

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias de la Actividad Física, Universidad San Sebastián, Valdivia, <sup>2</sup>Departamento de Ciencias de la Actividad Física, Universidad de Los Lagos, Osorno. <sup>3</sup>Departamento de Fisiología del Ejercicio, Universidad de Melbourne, Australia.

**Objetivos:** El objetivo del presente estudio fue investigar los efectos agudos y crónicos de un programa de actividad física de carreras de alta intensidad utilizando sobre variables de salud antropométricas y metabólicas en mujeres pre-menopáusicas, con hiper/normoglicemia e hiper/normocolesterolemia. **Diseño Experimental:** Estudio longitudinal con pre y post test, de muestra aleatoria distribuida en cuatro grupos experimentales. **Material y Métodos:** Cuarenta sujetos mujeres premenopáusicas (n = 40), con sobrepeso y obesidad (IMC ≥ 25 y ≤ 35 kg/m<sup>2</sup>), con/sin hiperglicemia e hipercolesterolemia, fueron asignadas a cuatro grupos, hiperglicémicas (H, n = 10), hiperglicémicas/hipercolesterolémicas (HH, n = 10), normoglicémicas (N, n = 10) y normoglicémicas/hipercolesterolémicas (NH, n = 10). Variables antropométricas (peso, IMC, perímetro de cintura, cuatro pliegues de tejido adiposo y dos perímetros musculares) fueron medidas antes, a las 6 y 12 semanas y las variables metabólicas glucosa en ayunas, colesterol total, LDL, HDL y TG medidos antes y post 24 y 48 h. **Resultados:** El peso corporal e IMC se modificaron en un mínimo grado en rango en todos los grupos en rango (3 a 4,6 y 2,9 a 4,5%) respectivamente. Se presentaron significativas mejoras en la reducción del tejido adiposo subcutáneo en el pliegue subescapular en 3 de 4 grupos en rango (9,8 a 20%). La glucosa en ayuna Post<sub>48hrs</sub> disminuyó significativamente en todos los grupos, aunque en mayor grado en los sujetos hiperglicémicos (H 12,5, HH 18,2% vs N 1 y NH 9,5%). El perfil lipídico mejoró en mayor grado en sujetos hipercolesterolémicos en relación a los otros grupos (HH 12,1 y NH 10,9% vs. H 1,1 y N 1,1%). **Conclusiones:** Programas de actividad física de bajo volumen y alta intensidad pueden colaborar al control de la lípidos y carbohidratos en sujetos con alteración metabólica, pudiendo ser una terapia alternativa para usuarios de la salud pública. **Palabras clave:** Alteración metabólica, actividad física, ejercicio de alta intensidad.

### P 65 - SOCIOLOGÍA DE LA SALUD: INTEGRACIÓN DE LA COTIDIANIDAD DE LOS PACIENTES HACIA LA FORMACIÓN DE UNA VISIÓN HOLÍSTICA DE LA PATOLOGÍA PIE DIABÉTICO

*Nina Rojas, Viviana Canessa.*

*Diabetes, Hospital Regional Concepción GGB.*

La DM 2, una de las enfermedades crónicas con las más altas tasas de crecimiento en el mundo, genera sin duda una alteración en la cotidianidad de quien la padece. Esto, sumado a su origen multifactorial, forma un escenario propicio para que dicha enfermedad sea abordada no sólo desde la medicina, sino también desde sociología. **Objetivo:** Generación de una visión "desde dentro" de la DM, y su complicación *pie diabético*, en pacientes atendidos en Unidad de Pie Diabético en un Hospital de Atención Terciaria de Salud, siendo los ejes principales de la investigación los actores sociales involucrados, su subjetividad y el contexto. **Diseño:** Siguiendo las premisas de las metodologías cualitativas es que se optó por una investigación de corte descriptivo y de acercamiento a la realidad en cuestión por sobre la generación de datos estadísticos y generalizables. Así, durante el proceso más que valerse de los actores involucrados, se busca construir en conjunto datos e información que permitan un mejor reflejo su realidad. **Sujetos y Métodos:** Para lograr el objetivo se realizaron entrevistas en profundidad y "observaciones participantes" a la atención médica a los pacientes atendidos en la Unidad ya mencionada. Se realizó la observación de 60 atenciones médicas, de los cuales 26 pacientes presentaban las características para ser entrevistados. Algunos decidieron no ser parte del proceso, realizándose finalmente un total de 7 entrevistas. **Resultados:** Tras los análisis se pudo percibir la profunda alteración que la DM y sus complicaciones genera en el pleno desarrollo de todas las esferas de la vida cotidiana del paciente. Además, se percibieron divergencias entre la visión sobre la enfermedad que poseen los integrantes del cuerpo médico y la que sostienen los propios pacientes. **Conclusiones:** Uno de los principales hallazgos dice relación con el alto grado de desinformación con que los pacientes viven su enfermedad, lo que lleva a la adopción de prácticas no adecuadas a su condición y las consecuentes complicaciones que se derivan. Por otra parte, se aprecia un fuerte sentimiento de rabia contra la diabetes y con el carácter heredable de ésta, llegando incluso a sentir culpa y miedo de ser heredada a sus descendientes, quienes la mayoría de las veces cumplen un rol fundamental en el cuidado de su persona. Así mismo, en la mayoría de los casos se evidenció un profundo sentimiento de inutilidad por el alto grado de dependencia que implica esta patología.

### P 66 - LIPODISTROFIA EN DIABETES MELLITUS 1: ESTRATEGIAS PARA SU MANEJO

*E.U. Lissett Slaibe, Karime Rumie, Patricia Lacourt, Claudia Godoy, A García, M Alcázar, Ps Berríos.*

*Unidad de Endocrinología y Diabetes Infantil, Complejo Asistencial Dr. Sotero del Río.*

**Introducción:** La lipodistrofia (LP) es una complicación de la administración de insulina. Su aparición está relacionada con los insumos y abuso del sitio de inyección. Entre septiembre y diciembre de 2011 el 44,2% del total de los niños en control (147) presentaron algún grado de LP, podría estar asociada a otros factores: psicológicos su diabetes y sociales que influyen en la elección del sitio de punción, además de los insumos y educación. **Objetivo general:** Conocer factores biopsicosociales que influyen en la aparición de la LP. **Objetivos específicos:**

**Objetivos:** Conocer impacto de un modelo psicoeducativo para disminuir la LP. **Material y Métodos:** Estudio prospectivo, se reclutaron 39 pacientes con LP. Se efectuó una pauta de cotejo para evaluar técnica de punción y entrevista psicológica dirigida a buscar factores que influyen en la aparición de LP. Entre enero y julio de 2012 se motivaron a asistir a controles en dupla con enfermera y psicóloga. Se aplicó modelo psicoeducativo con técnicas teórico-prácticas correspondientes a corrección de errores en técnica, desensibilización sistemática y refuerzo positivo con el fin de aumentar la confianza en sí mismo y disminuir LP. **Resultados:** El 51,3% (20) de los reclutados era sexo masculino y el 48,7% (19) femenino. La edad promedio fue de  $10,8 \pm 4,02$  años de edad y un promedio de 8 años con DM1. El 72% (28) no rota sitios de punción y de éstos el 100% presenta una técnica en ángulo de 90°. En aquellos que si presentaban rotación del sitio el 55% lo hace en ángulo de 45°. En relación a factores psicosociales el 95% presenta temor a usar un nuevo sitio de punción. El 77% abusa del sitio para no exponerse a crítica social y ser discriminado. Una vez realizada la intervención se observa que el 82% de niños mejora su LP y sólo el 18% mantiene algún grado de ella,  $p < 0,001$ . **Conclusión y Discusión:** Contar con insumos adecuados para realizar una buena técnica de administración de insulina no es suficiente para disminuir la LP. Se requiere de educación constante en la técnica y se deben abordar factores psicosociales que pueden ser la base del problema. El control en dupla entre enfermera y psicóloga parece ser una eficiente estrategia para abordar este tipo de temáticas u otras que signifiquen la búsqueda de cambios conductuales y de adherencia al tratamiento.

### P 67 - CARACTERIZACIÓN DE EVENTOS HIPOGLICÉMICOS EN PACIENTES CONTROLADOS EN UN POLICLÍNICO DE DIABETES

*Regina Vargas, María José Jiménez, Verónica Bilbao.*  
*Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile.*

**Objetivos:** Caracterizar los eventos de hipoglicemia pesquisados en pacientes diabéticos durante su control ambulatorio en policlínico de diabetes, y en pacientes referidos con síntomas sugerentes de hipoglicemia. **Diseño experimental:** Estudio descriptivo, prospectivo. **Material y Método:** 1) Entre enero de 2011 y julio de 2012 se registraron todas las hipoglicemias (hemoglucotest) que presentaron los pacientes durante control ambulatorio en policlínico de diabetes, y en aquellos pacientes con síntomas sospechosos de hipoglicemia independiente de la especialidad a la que acudía a control. Hipoglicemia definida como glicemia capilar menor o igual a 70 mg/dl. Todas las hipoglicemias fueron registradas y tratadas por enfermera del policlínico, según protocolo preestablecido, y supervisadas por equipo de diabetología. Todos los pacientes fueron sometidos a una encuesta acerca de síntomas, terapia habitual y causa posible de hipoglicemia. **Resultados:** 41 pacientes presentaron hipoglicemia, el 53,6% son mujeres. Edad promedio de 66,4 años (16 a 88 años). Treinta y ocho pacientes diabéticos tipo 2, 2 pacientes diabéticos tipo 1 y 1 paciente con resistencia a la insulina. Hubo 45 eventos de hipoglicemia. Glicemia promedio de 60,8 mg/dl (41 a 70). En 4 pacientes hubo más de un evento. En 2 eventos hubo glicemia  $< 50$  mg/dl; 53,4% de los eventos hipoglicémicos fue asintomático. De los sintomáticos, 22,2% tienen síntomas adrenérgicos, 20% neuroglucopénicos y 4,4% ambos. El promedio de glicemia en los que presentaron síntomas fue de 59,3 mg/dl (49-67) y en los asintomáticos fue de 62 mg/dl (41-70), diferencia estadísticamente no significativa ( $p = 0,14$ ). Los síntomas adrenérgicos más frecuentes fueron la sudoración y el temblor, ambos en 6 casos y el neuroglucopénico fue visión borrosa en 5 eventos. En 7 casos, el evento fue por ayunas y en 19 casos por baja ingesta.

El 56% estaba en tratamiento con Insulinoterapia, el 22% con hipoglicemiantes orales y 17% con ambos. Las causas probables de hipoglicemias fueron: el 40% atribuidas a baja ingesta, 20% al ayuno, 4% otras causas, y en 36% sin causa conocida. **Conclusiones:** El 53,4% de las hipoglicemias fueron asintomáticas y, fundamentalmente, ocurrieron en pacientes tratados con insulina. La presencia de síntomas no se relacionó con los valores de glicemia capilar. La causa principal reportada fue la falta o disminución en la ingesta, lo que obliga realizar un programa educativo al respecto.

#### **P 68 - CALIDAD DE VIDA Y SUS DETERMINANTES EN PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2**

*Catalina Tobar, Carolina San Martín, Berta Garrido, Carmen Fariás, Juliana Bastías.*  
*Hospital Naval Almirante Nef.*

**Introducción:** Los portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) tienen una menor calidad de vida (CV) respecto sus pares no diabéticos, pero se desconoce cuáles son los factores determinantes de este fenómeno. **Objetivos:** Determinar qué factores se asocian al nivel de CV entre los pacientes portadores de DM2. **Diseño experimental:** Estudio de corte transversal. **Sujetos y Métodos:** Entre los adultos con DM2 consultantes en un policlínico de diabetología en el período marzo-abril de 2012, se aplicó la encuesta Euro-Qol (versión para Chile), que evalúa el impacto en la CV global mediante una escala visual análoga, y en 5 esferas (movilidad, autocuidado, actividades, dolor y angustia). De la ficha médica se obtuvieron datos demográficos y clínicos. Se obtuvo la aprobación del comité de ética local. El análisis se realizó mediante un modelo de regresión lineal multivariado. Se estudió la presencia de colinealidad, interacciones y cumplimiento de los supuestos de la regresión. **Resultados:** De 417 pacientes consultantes, 217 respondieron la encuesta. Un 56,2% fueron mujeres, el tiempo de evolución promedio de la enfermedad fue de 12,6 años; la media de hemoglobina glicosilada fue 7,6%. Un 53,9% tenía daño de órgano blanco (retinopatía, nefropatía o neuropatía). El puntaje en la escala visual análoga promedio fue de 72,4 puntos. El modelo multivariado considera las variables movilidad, dolor, angustia, actividades, complicaciones de la diabetes y hemoglobina glicosilada, con un coeficiente de determinancia de 0,57. **Conclusiones:** El modelo obtenido explica el 57% de la variabilidad del impacto global de la DM2 sobre la CV, medida por la escala visual análoga; los esfuerzos para mejorar la CV en estos pacientes deben ir a la mejoría de estos 6 puntos.

#### **P 69 - CALIDAD DE VIDA Y DIABETES**

*Vielka E Agreda A, Luis H Agreda P, Gustavo A Delgado R, Acero Jonna.*  
*Red de Diabetes; I.V.S.S Puerto Cabello, Estado Carabobo, República Bolivariana de Venezuela.*

La diabetes mellitus es un desorden metabólico de etiología multifactorial, caracterizado por hiperglucemia sostenida debido a: resistencia periférica de la insulina, disfunción secretora de esta hormona o ambas. Lo que con lleva al trastorno metabólico de los carbohidratos, lípidos y proteínas; en un largo plazo lesiones variables macro y microvasculares, especialmente en ojo, riñón, corazón y endotelio, por tal condición al ser una enfermedad crónica, progresiva e incapacitante con lleva en muchos casos, al deterioro de la calidad de vida. **Objetivo:** Determinar el nivel de la calidad de vida de los pacientes diabéticos. **Metodología:** Estudio cualitativo, descriptivo de corte trasversal, prospectivo; muestra 500 pacientes a quienes se les aplica previo consentimiento escrito el cuestionario versión en español de calidad de vida. elementos

incluyentes: mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 mínimo de dos años de evolución y se excluye: menores de 18 años de edad, diabéticos tipo 1, embarazadas, < 2 años de diagnóstico con la patología. **Resultados:** De 500 pacientes participante; el 65% 326 de ellos son mujeres y el resto 174 son hombres. En cuanto al grado de satisfacción de estos pacientes ante la patología se obtuvo: que el 72% represento todos aquellos quienes se consideraron más o menos satisfecho con el tiempo invertido para: control, revisión y determinación de los niveles de glicemia, de igual forma la concepción de la terapéutica farmacológica basadas en insulinas, indicaron estar muy satisfechos con muy poco dolor asociado al cumplimiento continuo y la no farmacológico como: la dieta y el ejercicio el 63% se encuentra muy insatisfecho. En cuanto a la visión psicosocial el 52% presenta deterioro de la imagen corporal y con frecuencia asociado al trastorno del sueño, algunas veces y con más o menos satisfacción es la actividad sexual condición que lo aleja de su pareja y sin olvidar la poca importancia que le dan estos pacientes a la asistencia a actividades como fiestas, viajes y reuniones familiares probablemente en muchos casos el 80% muy pocas veces da a conocer en publico su padecimiento ni cumplir el régimen de nutrición bajo la concepción de ser diabético. Finalmente, al compararse con otras personas de su edad consideran llevar una vida regular sólo el 49% y resto pobre sumergido en la tristeza. **Conclusión:** Sólo aquel que la padece sabe que no es sólo fármacos, la clave es integración y empatía.

#### **P 70 - ATAQUE CEREBROVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS**

*María Constanza Abarca, Rocío Contreras, Rodrigo Rivas.*  
*Clínica Alemana Temuco.*

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de diabetes mellitus en pacientes ingresados al servicio de urgencia en Clínica Alemana de Temuco por Ataque cerebro vascular (ACV), entre abril de 2010 a septiembre de 2011. **Paciente y Métodos:** Es un estudio retrospectivo, incluye 13 pacientes del servicio de urgencia diagnosticados al alta de ACV, se les aplico criterios de selección para definir ACV y Diabetes Mellitus. **Resultados:** La prevalencia del ACV tipo isquémico fue menor en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos (23% vs 76,9%). De los pacientes diabéticos, 2 de ellos fueron diagnosticados en el momento de la hospitalización, todos los pacientes diabéticos tenían hipertensión arterial y el 67% de ellos alteraciones en el perfil lipídico. **Conclusiones:** El 23% de la población con ACV tuvo diagnóstico de Diabetes Mellitus. El ACV tipo isquémico fue más frecuente en los pacientes no diabéticos. En los pacientes diabéticos el ACV ocurre más frecuentemente en aquellos con más tiempo de enfermedad en los que la diabetes contribuye a aumentar el daño vascular, pero además presentan otras patologías que contribuyen a este daño, como hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y dislipidemias. **Palabras clave:** Ataque Cerebrovascular, Ataque cerebrovascular isquémico.

#### **P 71 - PREVALENCIA DE DETERIORO SICOORGÁNICO EN PACIENTES PORTADORES DE ENFERMEDADES CRÓNICAS**

*Carla Contente, María Isabel González.*  
*Clínica Sanatorio Alemán Concepción.*

**Objetivo:** Estudiar la asociación de deterioro cognitivo con enfermedades crónicas como diabetes tipo 2, prediabetes, dislipidemia e hipertensión arteria. **Material y Método:** Se realiza evaluación de deterioro cognitivo aplicando Test de inteligencia de Weschler, Test abreviado de memoria de Weschler, Mini Mental State Examination (MMSE), Frontal Assesment Battery (FAB) y se descarta depresión

con Test de Depresión de Yesavage. Se considera deterioro con los 3 test de deterioro alterados y el test de depresión negativo. Se estudia la asociación de deterioro sicoorgánico con las patologías mencionadas

**Resultados:** Se estudiaron 52 pacientes; promedio de edad 66,8 años (45-80); 67,3% mujeres y 32,7% hombres. El 51,9% eran diabéticos tipo 2, 11,5% prediabéticos y el 36,5% tenían tolerancia a la glucosa normal. No hubo diferencia significativa en la prevalencia de deterioro cognitivo en los 3 grupos de tolerancia a la glucosa; 66,7% en diabéticos, 66,7% en prediabéticos y 70% en pacientes con tolerancia normal a la glucosa. El 75% de los pacientes eran hipertensos y el 80,8% eran dislipidémicos; no hubo diferencia en la prevalencia de trastorno cognitivo entre diabéticos (66,7%), hipertensos (61,5%) y dislipidémicos (66,7%). Los pacientes con 3 patologías simultáneas presentaron una mayor prevalencia de deterioro cognitivo = 78,2% **Conclusiones:** No se encontró relación entre alteración de la tolerancia a la glucosa y la prevalencia de deterioro cognitivo. Tampoco se encontró diferencias entre las distintas patologías estudiadas y la prevalencia de deterioro. La coexistencia de las 3 patologías estudiadas: diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia se asocia a un alto porcentaje (78,2%) de deterioro sicoorgánico.

## P 72 - LOS NIVELES HORMONALES TIROIDEOS MATERNOS SON DIFERENTES DE ACUERDO AL CRITERIO UTILIZADO PARA DEFINIR POBLACIÓN NORMAL Y EN RELACIÓN AL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

**Lorena Mosso<sup>1</sup>, Alejandra Martínez<sup>1</sup>, María Paulina Rojas<sup>2</sup>, Paula Margozzini<sup>3</sup>, Sandra Solari<sup>4</sup>, Trinidad Lyng<sup>5</sup>, Juan Andrés Ortiz<sup>6</sup>, Jorge Carvajal<sup>6</sup>.**

Departamentos de <sup>1</sup>Endocrinología, <sup>2</sup>Medicina Familiar, <sup>3</sup>Salud Pública, <sup>4</sup>Laboratorios Clínicos, <sup>5</sup>Estudiante Medicina, <sup>6</sup>Obstetricia y Ginecología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Objetivo:** No existe consenso acerca de cómo definir la población de referencia para determinar los valores normales en embarazadas. Nuestro objetivo fue determinar el nivel de hormonas tiroideas de acuerdo a diferentes criterios de población de referencia en el primer trimestre de embarazo en embarazadas chilenas. **Metodología:** Estudio prospectivo de embarazadas en primer trimestre de gestación única, ingresadas consecutivamente a control prenatal en 3 centros de salud familiar del área Sur-Oriente de Santiago. Se excluyeron antecedentes de enfermedad tiroidea y usuarias de drogas que alteren la función tiroidea. Se obtuvieron niveles de TSH, T4 total, T4 libre (T4L) y antiTPO. Se generaron 4 poblaciones: A: Total de embarazadas; B: TPO (-); C: Normopeso, con TSH < 10 y con hormonas periféricas normales. D: Población C pero TSH normal (< 4,2 UI/ml). Se consignó mediana, percentil 2,5 (p2,5) y percentil 97,5 (p97,5) mediante Statistix 8.0. **Resultados:** 1.565 mujeres ingresaron, 994 en primer trimestre, 865 fueron invitadas, 127 excluidas, 720 completaron el proceso. Edad promedio 25,4 ± 6,6 años y edad gestacional 8,8 (± 2,4) semanas. Los n poblacionales fueron: A: 720, B: 647, C: 292 y D: 274 sujetos. Los valores de función tiroidea se presentan en la tabla 1 y las diferencias de acuerdo a IMC en tabla 2.

**Tabla 1. Nivel de hormonas tiroideas en las diferentes poblaciones**

Población	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Examen	TSH				T4				T4libre			
P 2,5	0,13	0,11	0,13	0,13	6,69	6,70	6,83	6,88	0,83	0,86	0,91	0,92
Mediana	2,03	1,96	2,04	2,04	9,45	9,50	9,6	9,60	1,13	1,13	1,16	1,16
P 97,5	6,89	5,91	5,73	3,83	14,0	13,98	14,07	14,12	1,50	1,47	1,5025	1,52

**Tabla 2. Hormonas tiroideas de acuerdo al IMC**

IMC	n	TSH	T4	T4libre	%TPO
< 18,5	13	1,87*	12,1*	1,47*	0*
18,5 - 24,99	328	2,47	9,87	1,17	8,84
25 - 29,99	229	2,67*	9,46*	1,11*	10,92
≥ 30,0	148	2,56*	9,36*	1,08*	12,84*

La mediana y el p2,5 para TSH; además de T4 y T4L no difieren significativamente de acuerdo al criterio utilizado. Sin embargo, el p97,5 para TSH es significativamente diferente de acuerdo al criterio considerado para definir población de referencia. Las pacientes con bajo peso y las obesas tienen valores diferentes de hormonas tiroideas, por lo cual el IMC tendría una influencia en este parámetro. Por lo tanto, dado la relevancia de TSH como marcador de funcionalidad tiroidea, nuestros hallazgos, nos permiten sugerir que es necesario una revisión y un acuerdo internacional para definir los puntos de cohorte de TSH en embarazadas y que el IMC debe ser considerado.

## P 73 - TIROIDITIS SILENTE RECURRENTE, PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

**Valeria Suazo, María Fernanda Sepúlveda, Eugenio Arteaga.**

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

**Introducción:** La tiroiditis silente forma parte del espectro de enfermedades autoinmunes de la tiroides y su presentación clásica es trifásica (tirotoxicosis, hipotiroidismo, eutiroidismo), no asociada a dolor. Representa el 1% de las tirotoxicosis. La recurrencia está descrita de manera infrecuente. **Caso clínico:** Hombre 72 años, sin antecedentes familiares de patología tiroidea. Inicia controles en Endocrinología en año 1998, habiéndose documentado 4 episodios de tiroiditis silente clásica (con tirotoxicosis asociada a captación de I<sup>131</sup> suprimida). Post cuarto episodio inicia levotiroxina 25 ug/d por hipotiroidismo subclínico persistente (2005). Consulta en noviembre de 2011 por fatigabilidad, baja de peso de 1,4 kg de 2 semanas de evolución. Al examen físico destaca FC 64 lpm, tiroides de 30 g. aumentada de consistencia, no sensible y leve diaforesis palmar. Los exámenes son compatibles con 5to episodio de tiroiditis silente por lo que se suspende levotiroxina. La tabla 1 muestra los exámenes de los últimos dos episodios. Alcanzado el eutiroidismo y con captación de I<sup>131</sup> de 20,8% se administra 15 mCi I<sup>131</sup>. A las 6 semanas se detecta hipotiroidismo (TSH 10,9 uUI/mL y T4 5,9 ug/dL y se inicia sustitución con levotiroxina. **Comentario:** Existen pocos casos publicados en relación a recurrencia de tiroiditis silente, fenómeno que se ha asociado a la expresión de determinadas tipos de HLA (asociación familiar), alta ingesta de yodo, uso de fármacos (litio, sunitinib, interferon a) y baja ingesta de selenio. Existen múltiples anticuerpos involucrados en esta recurrencia, que no están disponibles en nuestro medio. El tratamiento definitivo recomendado es yodo radioactivo o cirugía.

	2004	2009	2010	2011	2011	2012
TSH	0,3- 4,2 uUI/mL	0,02	2,4	6,79	5,23	0,007 16,8
T4	4,6-12 ug/dL		7,2	7,3	6,8	
T4L	0,93-1,7 ng/dL	1,9			3,02	0,86
T3	60-180 ng/dL	132		76,4	153	75,1
AATPO < 12 UI/mL		2		2	1	
TG	2-22 ng/mL	32,4				
AATG <34 UI/mL		16		10	9	
TRAb < 1 UI/L		1,1			< 1	
Tto c/T4		25 ug	50 ug	75 ug	\$	1131

#### **P 74 - MIOPATÍA ASOCIADA CON HIPOTIROIDISMO AGUDO SEGUIDO A TERAPIA CON RADIOYODO POR ENFERMEDAD DE GRAVES EN UN ADOLESCENTE**

*Ana Céspedes, Claudia Alarcón, Fernando Bello, Tania Martínez, Laura Campos.*

*Hospital Las Higueras de Talcahuano, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.*

**Introducción:** La miopatía relacionada a hipotiroidismo ha sido observada en adultos y niños con amplio espectro de manifestaciones, que van desde mialgia a rhabdomiolisis con compromiso renal. Entre el 50 al 90% de los pacientes con hipotiroidismo presenta elevación de CK en valores que no supera las 1.000 UI/l. La miopatía aguda asociada a hipotiroidismo secundario a terapia con radioyodo en enfermedad de Graves es infrecuente en adultos y sólo un caso ha sido reportado en niños. **Caso clínico:** Adolescente, sexo femenino de 14 años, portadora de Enfermedad de Graves diagnosticada en marzo del 2012. Presentaba bocio, clínica de hipertiroidismo, TSH de 0,02 mUI/ml y T4 libre de 7,77 ng/dl, Ac Antiperoxidasa 1.550 UI/ml, Ac antitiroglobulina 1307 UI/ml (VR positivo > 180 UI/ml). Tratada con metimazol 10 mg/ 12 h y Propanolol 40 mg/día. A los 17 días de iniciado el tratamiento presentó reacción alérgica cutánea persistente, que se atribuyó a metimazol, por lo que se suspendió a los 29 días de su inicio. Once días más tarde recibió terapia con radioyodo. Seis semanas posterior a radioyodo, las hormonas tiroideas se encontraban en rangos de hipotiroidismo con TSH 0,02 mUI/ml y T<sub>4L</sub> 0,42 ng/dl. La paciente presentaba aumento de peso de 5 kilos y relataba somnolencia diurna, gran fatigabilidad, mialgias, debilidad intensa y edema en extremidades inferiores. Se hospitalizó. Los exámenes de laboratorio mostraron: CK total 4.911 UI/l, CKMB 62 UI/l, Fósforo 5,2 mg/dl, Na 141 meq/l, K 4,4 meq/l, Cl 105 meq/l, Creatinina 0,35 mg/dl. Fue manejada con hidratación abundante y se inició Levotiroxina 100 mcg/día. La paciente evolucionó con mejoría clínica progresiva. A los 28 días de iniciado el tratamiento con levotiroxina sólo presentaba mialgia proximal de extremidades con T4 libre de 1,36 ng/dl, TSH 11,58 mUI/ml y con una CK total de 346 UI/l. **Discusión:** La miopatía aguda asociada a hipotiroidismo que sigue a tratamiento con radioyodo por enfermedad de Graves es rara. Presentamos una paciente adolescente en que la miopatía fue sospechada, se confirmó y se trató corrigiendo el hipotiroidismo.

#### **P 75 - CORRELACIÓN DEL ÍNDICE CAS (SCORE DE ACTIVIDAD CLÍNICA) ENTRE ENDOCRINÓLOGO Y OTALMÓLOGO EN LA EVALUACIÓN DE LA OFTALMOPATÍA DE GRAVES**

*Alejandra Lanas, Neil Saldías, Francisco Cordero, Marcela Barberan, Fernando Osorio, Daniela Eisen, Ivone Lara, Daniela Ávila.*  
*Unidad Endocrinología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.*

**Introducción:** La Oftalmopatía de Graves (OG) corresponde a la manifestación extratiroidea más habitual de la Enfermedad de Graves. Su diagnóstico y manejo constituye un desafío y se recomienda el manejo multidisciplinario. El consenso del Grupo Europeo de Oftalmopatía de Graves (EUGOGO) recomienda la utilización del índice CAS (Score de Actividad Clínica) para la valoración de la actividad inflamatoria ocular. Esta herramienta es utilizada tanto por oftalmólogos y endocrinólogos y no existen estudios en nuestro medio que evalúen su aplicación. **Objetivos:** Realizar una correlación del índice CAS entre el puntaje estimado por el endocrinólogo y el oftalmólogo en un equipo multidisciplinario de manejo de la OG. **Método:** Estudio prospectivo. Se aplica de manera independiente el índice CAS a pacientes con OG por 1 oftalmólogo y 3 endocrinólogos. Se calcula el índice de Kappa

para la correlación entre observadores. Se utiliza el programa estadístico STATA 10. **Resultados:** Se incluyen 34 pacientes evaluados por ambos especialistas. El 82,4% (n = 28) son de sexo femenino. La edad promedio es de 39 (± 13,2) años. Un 42,4% presenta OG activa definida por CAS ≥ 3. En cuanto a la severidad de la oftalmopatía, 24 pacientes presentan OG leve, 8 moderada a severa y 1 OG con riesgo visual. Se encuentra un 79,4% de concordancia. El índice de correlación Kappa es 0,72 con p < 0,001. **Conclusiones:** Se encontró un adecuado nivel de correlación en el índice CAS aplicado por endocrinólogo y oftalmólogo en pacientes con OG.

#### **P 76 - TRATAMIENTO DE OFTALMOPATÍA DE GRAVES CON DEXAMETASONA INTRATIROIDEA**

*María Teresa Mosquera, Raúl A Paolucci, Javier I Baltasar.*  
*Hospital Seccional E. Canosa Puerto Santa Cruz. Provincia de Santa Cruz, Argentina.*

Se exponen los efectos del tratamiento de una paciente de 24 años afectada de Oftalmopatía de Graves con dexametasona intratiroidea. La paciente presentó un síndrome hipertiroideo 10 meses antes, los valores de las hormonas tiroideas fueron: TSH 0,01 UI/l (< 4,0), T4 libre 2,45 ng/ml (< 2,0), AcATG 626 UI/ml (< 115), AcTPO 226 UI/ml (< 5,61); fue medicada con metimazol 30 mg/día. A los 6 meses, recibiendo metimazol 20 mg/día, clínicamente eutiroidea, con valores de hormonas tiroideas: TSH 0,09 UI/l, T4 libre 0,84 ng/ml se expresó una oftalmopatía bilateral. Fue derivada para su evaluación, presentó exoftalmos unilateral, proptosis > 3 mm de ojo derecho; y ptosis palpebral izquierda total, diagnosticada como parálisis muscular periódica del elevador del párpado; parálisis descriptas en tirotoxicosis con presencia de mutación genética de receptor de canales de potasio, los anticuerpos TRAb 8,8 (< 1,75 U/l); se diagnosticó Oftalmopatía de Graves. Se inició tratamiento con dexametasona intratiroidea, 4 mg/2 ml, en cada lóbulo, inyectada con guía ecográfica, una vez por semana y se mantuvo el metimazol 2,5 mg/día. A la semana hubo reducción del exoftalmos y movilidad del párpado izquierdo con elevación hasta la mitad de la hendidura palpebral. A los 30 días, se logró elevación total del párpado, mejoría del exoftalmos, desaparición de quemosis. A los 3 meses se obtuvo remisión de oftalmopatía con oclusión total y desaparición de retracción del párpado derecho, y apertura total de ojo izquierdo; los valores de hormonas tiroideas fueron TSH 2,27 uUI/ml, T4 1,25 ng/dl, TRAb 0,99 U/l; se suspendió dexametasona intratiroidea, se mantuvo metimazol 2,5 mg/día. La tolerancia clínica fue excelente. El tratamiento con metimazol 2,5 mg/día y controles periódicos se realiza durante dieciocho meses. 1. Mao XM et al. Prevention of relapse of Graves' disease by treatment with an intrathyroid injection of dexamethasone. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:4984-91. 2. Ryan DP et al. Mutations in potassium channel Kir 2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. Cell 2010; 140: 88-98. 3. Yun Hu et al. Function of regulatory T-cells improved by dexamethasone in Graves' disease. European J Endocrinol 2012; 166: 641-6.

#### **P 77 - EXPERIENCIA PRELIMINAR CON ESQUEMA DE 12 SEMANAS DE BOLUS DE METILPREDNISOLONA BAJAS DOSIS EN ORBITOPATÍA DE GRAVES MODERADA A SEVERA**

*Fernando Osorio, Alejandra Lanas, Ivone Lara, Daniela Eisen, Neil Saldías, Francisco Cordero, Claudio Liberman.*  
*Departamento de Endocrinología, Hospital Clínico Universidad de Chile.*

**Introducción:** En el Hipertiroidismo por Enfermedad de Graves la Orbitopatía (OG) clínica es una complicación que afecta a menos del 15% de los pacientes, siendo la mayoría de los casos de carácter leve.

Sin embargo, y a pesar de ser una excepción de un 3-5%, los casos con compromiso moderado a severo son un verdadero desafío terapéutico. Recientes publicaciones proponen en el enfrentamiento el uso de Bolus de Metilprednisolona (B-MP) en dosis menores a las habituales, espaciadas y prolongadas por 12 semanas, junto al requisito fundamental de trabajo colaborativo multidisciplinario. **Objetivo:** Comunicar la experiencia preliminar con el uso de un esquema de B-MP de dosis bajas por 12 semanas en pacientes con OG Moderada a Severa. **Materiales y Método:** Se evaluó, trató y realizó seguimiento por equipo de Endocrinología y Oftalmología a los pacientes, utilizando la escala de actividad (CAS) y clasificación de severidad de EUGOGO, con una ficha de registro de uso común. Adaptamos del esquema sugerido por Zang, Ponto y Kahaly, un protocolo de B-MP de 500 mg ev una vez por semana por 4 semanas y luego 250 mg ev por 8 semanas, los 4 primeros de administración en hospitalización abreviada y los 8 siguientes ambulatorios (total 4 gramos de MP dosis acumulativa). **Resultados:** En 5 pacientes tratados, el promedio de CAS previo a tratamiento fue de 4,5. Observamos una favorable respuesta al tratamiento, progresiva y sostenida, y que se consolida en el seguimiento posterior a suspender B-MP. El promedio de CAS a las 12 semanas fue de 1,5. No se reportaron efectos adversos significativos, y destacamos especialmente que el incremento de peso fue nulo o mínimo, condición muy diferente a la observada con el uso del esquema tradicional de prednisona oral 1 mg/kg, en la experiencia previa de los especialistas participantes. **Conclusiones:** Estimamos que el uso de B-MP en dosis significativamente menores a las tradicionales, espaciadas y por tiempo prolongado, logra efecto final al menos similar, sino superior, comparado con esquema de prednisona oral, y con menores efectos adversos. El esquema es factible de utilizar en forma completamente ambulatoria, bien tolerado y con buena adherencia por los pacientes.

### P 78 - ESTUDIO ECOGRÁFICO DE TIROIDES EN PACIENTES CON ACROMEGALIA

*Elisa Millar, Jesús Véliz, René Díaz, David Rojas, Marisol García, Sergio Brantes, Nelson Wohlk.*  
Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente. Instituto de Neurocirugía. Aseño.

**Introducción:** La acromegalia se caracteriza por una excesiva producción de GH e IGF1, esto se asocia a una mayor prevalencia de neoplasias benignas y malignas que en individuos sanos. Se ha descrito mayor volumen, mayor incidencia de nódulos y cáncer de tiroides. **Objetivo:** Determinar la incidencia y morfología de bocio en 103 pacientes con acromegalia. Correlacionar el volumen tiroideo y el tamaño de nódulos tiroideos, con tiempo de evolución de enfermedad, nivel de GH e IGF1. **Pacientes y Método:** Se evaluaron 103 pacientes en control por acromegalia desde el año 2003 a la fecha (29 hombres y 74 mujeres), edad promedio al diagnóstico de enfermedad de 44,8 años ( $\pm 13,4$ ). Se realizó ecografía tiroidea con un ecógrafo Toshiba, con transductor lineal de 10 MHz por un mismo operador entrenado. Se obtuvieron antecedentes clínicos y de laboratorio de las fichas clínicas. Todos los pacientes fueron evaluados por endocrinólogo. GH e IGF1 se realizaron por quimioluminiscencia. Se calculó el volumen tiroideo con la fórmula de la elipse. Se realizó análisis estadístico mediante correlación de Pearson. **Resultados:** 66% presentó macroadenoma hipofisario. Un 63% de las mujeres y 59% de los hombres tenían bocio (volumen > 18 mL en hombres y > 13 mL en mujeres), 51 (49,5%) presentaron nódulo tiroideo. De ellos 37 (72,5%) eran mayor de 10 mm (4-60). Se realizaron 31 punciones: 1 (3,2%) no diagnóstica, 27 (87%)

benigna y 3 (9,6%) sugerente de lesión folicular. Seis pacientes con nódulos mayores de 10 mm no se puncionaron por su aspecto coloideo en la ecografía. De los 3 pacientes con punción de lesión folicular, uno se operó, resultó hiperplasia nodular coloidea y los otros 2 aún no han sido tiroidectomizados. El tiempo de evolución de la enfermedad, niveles altos de GH e IGF1 se correlacionaron con mayor volumen tiroideo ( $p = 0,023$ ,  $p = 0,033$  y  $p = 0,381$  respectivamente); no así con mayor tamaño de los nódulos tiroideos. **Conclusiones:** Observamos una correlación positiva entre tiempo de evolución de acromegalia, nivel de GH e IGF1 con mayor volumen tiroideo. Encontramos en la mitad de los pacientes alguna lesión nodular en tiroides, siendo un 9,6% sugerente de lesión folicular. Esto a pesar de ser similar a la población general permite señalar la necesidad de realizar estudio ecográfico dirigido a los pacientes con acromegalia. Finalmente, a diferencia de otras series no encontramos mayor frecuencia de cáncer tiroides.

### P 79 - HIPERINSULINISMO CONGÉNITO: REPORTE DE CASO

*Claudia Bertrán<sup>1</sup>, Adriana Incer<sup>1</sup>, Virginia Páez<sup>2</sup>, Karina Sotomayor<sup>2</sup>.*  
<sup>1</sup>Instituto de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile; <sup>2</sup>Endocrinología Infantil, Instituto de Pediatría Universidad Austral de Chile; <sup>3</sup>Endocrinología Infantil, Hospital Regional Valdivia.

**Introducción:** Hiperinsulinismo congénito (HC) es la causa más común de hipoglicemia persistente, con una importante heterogeneidad clínica, histológica y genética. Incidencia 1/30.000-50.000 recién nacidos. Secundario a alteración de células  $\beta$  del páncreas, se produce secreción incontrolada de insulina, que se manifiesta generalmente como una hipoglicemia de difícil manejo. **Historia clínica:** Recién nacido término, masculino, a las 7 h de vida presentó episodios de apnea asociados a cianosis perioral; cedió con estimulación; 39 h de vida: segundo episodio de cianosis, HGT 23 mg/dL; se manejó con cargas ascendentes de glucosa (hasta 13,2 mg/kg/min). Se inició tratamiento antibiótico e hidrocortisona. Examen físico: sólo hiperpigmentación escrotal. Hemograma, gases arteriales, calcemia, punción lumbar, ácido láctico, amonemia, PCR, ECG y Rx tórax normales; cultivos negativos; cortisol elevado; 17-OH-Progesterona normal; cetonuria (-). Muestra crítica con glicemia 39 mg/dL: insulina 16 UI/mL. TAC abdomen: área hipervascularizada 13 mm diámetro LII hepático y RNM: pequeño hemangioma. Se mantuvo con altas cargas glucosa y reinició alimentación enteral continua. Persistió con hipoglicemias de difícil control. Derivado a Hospital San Borja Arriarán para completar estudio. Glicemia 43 mg/dL, insulina 1,5 UI/mL, cortisol 23,5 ug/dL, GH 8,1 ng/mL, amonio, lactato, TSH/T4 normales; Test de glucagón positivo (glicemia 123 mg/dL). Diagnóstico: hipoglicemia sintomática por hiperinsulinismo. Se inició tratamiento con Diazoxide e Hidroclorotiazida; por no presentar buen control, se cambió a Octreotide. Regresó a Valdivia, se logró ampliar intervalo alimentación a 3 h y mantener niveles estables glicemia. Gastrostomía por lactante vomitador. Rx EED: RGE GII-III, se trató con Cirugía de Nissen. Estudio genético: mutación en alelo paterno KCNJ11 (canal de potasio Kir6.2). Evolucionó con hipoglicemia de difícil manejo. Pancreatectomía subtotal (85%) a los 19 meses de vida. Biopsia: nesidioblastosis difusa. Posteriormente, estabilización metabólica permitió suspender octreotide. Actualmente, preescolar eutrófico, buen desarrollo psicomotor, se alimenta parcial por boca y mantiene normoglicemias. **Discusión:** La muestra crítica constituye la herramienta fundamental para aclarar la causa de toda hipoglicemia en el niño. El diagnóstico y manejo precoz de la hipoglicemia persistente es mandatorio para evitar secuelas, siendo las de tipo neurológicas las más severas.

## P 80 - ACONDROPLASIA EN EL PREMATURO EXTREMO

Carolina Valdés<sup>1</sup>, Nancy Unanue<sup>1,2</sup>, Jeannette Linares<sup>1</sup>, Ximena Gaete<sup>1,2</sup>.  
<sup>1</sup>IDIMI, Universidad de Chile. <sup>2</sup>Hospital San Boja Arriarán.

**Introducción:** La acondroplasia es la principal causa de talla baja desproporcionada, causada por mutación del gen FGFR3. En el recién nacido prematuro, el cuadro clínico clásico que permite plantear este diagnóstico, principalmente talla baja, hipotonía, frente prominente, pueden no ser evidentes las primeras semanas de vida e incluso ser asignados a la condición de prematuridad. **Caso clínico:** Recién nacido pretérmino de 28 semanas adecuado para la edad gestacional. Peso de nacimiento: 1.246 g (0,38 DS), talla: 36 cm (-0,5 DS) CC: 27,5 cm (0,13 DS). Hijo de padres jóvenes sanos, no consanguíneos. Evoluciona con múltiples patologías derivadas de su condición de prematuridad extrema. Durante hospitalización, a los 2 meses de edad cronológica, llama la atención acortamiento proximal de extremidades asociado a un mal incremento ponderal, por lo que se solicita evaluación por genética. Al examen físico destaca fontanela anterior amplia, frente abombada, nariz en silla de montar, cuello y tórax corto. Extremidades superiores e inferiores simétricas, con acortamiento rizomélico. Relación segmento superior/inferior: 2,5. Estudio radiológico informa hallazgos compatibles con Acondroplasia. Ecografía cerebral muestra dilatación astas frontales y ventrículos bilateral no hipertensiva. Fosa posterior normal. Ecocardiograma Normal. Se solicita estudio genético molecular para gen FGFR3: *El paciente es heterocigoto para la mutación G380R-G1138A.* **Conclusión:** La acondroplasia en el paciente prematuro puede presentarse con un fenotipo poco evidente, sin embargo, la evolución y el patrón de crecimiento con alteración de segmentos, nos debe hacer sospechar activamente la enfermedad.

## P 81 - SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT MANIFESTADO COMO GIGANTISMO EN UN NIÑO

Patricio Romero, Hernán García.  
Departamento de Endocrinología Pediátrica. Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Caso clínico:** Paciente de sexo masculino actualmente de 8 años 10 meses, embarazo fisiológico, RNT 38 sem AEG, PN: 3.070 g y talla: 49 cm. Consulta a los 7 años por aumento de volumen facial izquierdo progresivo desde los 3 años. La primera evaluación realizada por maxilofacial destaca asimetría facial, con aumento de volumen maxilar izquierdo palpable y ptosis palpebral izquierda. TAC de cerebro muestra una displasia ósea fibrosa en la base de cráneo, hacia izquierda con compromiso del conducto auditivo ipsilateral, sin alteraciones hipofisarias visibles. Cintigrama óseo demostró aumento de la actividad osteoblástica en región maxilar izquierda compatible con displasia fibrosa, confirmado con biopsia ósea. En evaluación endocrinológica destacaba peso de 46,1 kg (p99) y talla de 139,8 cm (p99 +2,83 DE), IMC 23,58 (p99), siendo su talla diana de 166,5 (p7). Piel sin manchas café con leche, genitales y vello Pubiano tanner I, con testículos de 2cc. Examen de mutación de Proteína G (-), Rx edad ósea de 11 años (+ 2 años), IGF-1: 712 ng/mL (VN: 64-345), IGFBP3: 6,7 ug/mL (VN: 1,6-6,5) y test de tolerancia a la glucosa para supresión de GH con valor más bajo de 3,32 ng/mL, Resonancia Magnética Silla turca sin alteraciones. Se diagnosticó Gigantismo Hipofisiario y se inició tratamiento con análogos de somatostatina (Sandostatin® LAR). **Discusión:** Distinto a lo observado en nuestro paciente, el diagnóstico de gigantismo hipofisiario en pediatría puede ser difícil, ya que no se ha establecido un punto de corte para el test de supresión de GH, ni valores de referencia de IGF-1 por edad ósea o grados de Tanner. Al no haber acceso a cirugía por lesión ósea y falta de tumor identificado, los análogos de

Somatostatina son la mejor alternativa de tratamiento a pesar de su alto costo, ya que frenan la secreción de hormona de crecimiento, pero no la displasia ósea fibrosa que tiene un curso independiente, con mayor morbilidad, que requiere evaluación de compromiso visual, auditivo y neurológico.

## P 82 - CASO CLÍNICO: SÍNDROME DE SILVER RUSSELL CON TRISOMIA 7 EN MOSAICO EN FIBROBLASTOS

Patricia Godoy<sup>1</sup>, Nancy Unanue<sup>1,2</sup>, Giannina Franco<sup>3</sup>, Paula Vásquez<sup>3</sup>, Fanny Cortés<sup>4</sup>.  
<sup>1</sup>IDIMI Universidad de Chile. <sup>2</sup>Hospital Clínico San Borja Arriarán. <sup>3</sup>Laboratorio de Genética Clínica Las Condes. <sup>4</sup>Clínica Las Condes.

El síndrome de Silver-Russell (SSR) es una enfermedad genética infrecuente (1: 100.000 RNV), caracterizada por retraso severo de crecimiento de origen prenatal, con macrocefalia relativa, facie triangular, frente prominente, escleras azules, clinodactilia del 5° dedo. El 50% presenta asimetría de huesos largos. Afecta igual a hombres y mujeres y la mayoría son esporádicos. En un estudio etiológico se han identificado diferentes causas: falta de expresión de genes con impronta de la región 11p15.5 (40%); disomía uniparental materna de la región 11p15 (casos esporádicos); duplicación 11p15 (1-2%); disomía uniparental materna del cromosoma 7 (10%). En estos últimos casos se describe un fenotipo más leve y una mejor respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (HC). Se presenta paciente femenina, producto del 2° embarazo de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares. Una hermana sana. Embarazo con síntomas de parto prematuro y RCIU. Parto cesárea a las 38 semanas. PN: 1850 g (< p2); TN: 42 cm (-5 DE); CC: 31,5 cm (< p5). Evoluciona con mal incremento ponderal, inapetencia y retraso de lenguaje expresivo. Derivada a los 18 meses para descartar enfermedad metabólica, llama la atención fenotipo compatible con SSR, con asimetría de EEII. Destaca especialmente trastorno pigmentario de piel con manchas lineales hipo e hiperpigmentadas. Se plantea diagnóstico de SSR. Exámenes: hemograma con anemia leve, glicemia, perfil bioquímico, perfil lipídico, anticuerpos antitransglutaminasa y test del sudor normales; IGF1 levemente disminuida, IGFBP3, hormonas tiroideas, cortisol plasmático normales Edad ósea retrasada. Ecocardiograma y ecografía renal normales. Por trastorno pigmentario se solicita estudio cromosómico en fibroblastos que muestra cariotipo 47,XX+7 (10)/46,XX (30). Cariotipo en linfocitos: 46,XX. Estudio de microsátelites en células de mucosa bucal: DUP materna cromosoma 7. A los 3 años inicia HC 0,15 UI/Kg con excelente respuesta, talla actual en p50. A los 5 años inicia cuadro de dolor inguinal derecho intermitente. TAC abdominal evidencia masa ovárica derecha. Se suspende HC. Cirugía mostró quiste ovárico simple torcido; se realiza salpingooforectomía derecha. En pacientes con SSR es importante establecer la etiología para instaurar precozmente el tratamiento, predecir respuesta a HC y realizar el asesoramiento genético correspondiente.

## P 83 - ESTADO INFLAMATORIO Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN OBESIDAD INFANTIL

Jorge Orias, Paulina Bustos, Katia Sáez<sup>2</sup>, Michelle Vinet<sup>1</sup>, Sylvia Asenjo<sup>1</sup>.  
Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad Farmacia, <sup>1</sup>Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, <sup>2</sup>Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción.

La obesidad actualmente se define como un estado de inflamación sistémica de bajo grado que involucra diferentes mediadores inflamatorios. **Objetivo:** Evaluar el estado inflamatorio en niños portadores de sobre-

peso u obesidad y su relación con resistencia a la insulina. El diseño del estudio fue prospectivo y transversal. La población comprendió 82 escolares con sobrepeso ( $IMC \geq$  percentil 90 < percentil 95) u obesidad ( $IMC \geq$  percentil 95), edad promedio  $11,5 \pm 1,6$  años. Se midió circunferencia de cintura y composición corporal por impedanciometría. Se evaluaron parámetros del metabolismo glucídico y lipídico. La resistencia a la insulina según índice HOMA-IR. Los parámetros inflamatorios interleuquina 6 (IL-6) y adiponectina se cuantificaron por ELISA. La alanina-aminotransferasa (ALT) y proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) se midieron por método espectrofotométrico (Cobas C111, Roche). En los escolares con sobrepeso y obesidad se encontró que la insulinemia y el HOMA-IR se correlacionaron positivamente con el IMC, porcentaje de grasa total, circunferencia de cintura, presión sistólica y diastólica, colesterol total y triglicéridos. Del total de escolares, 59 (63%) presentaron elevados niveles de insulinemia (mayor  $15\text{mU/mL}$ ). En 75 escolares (84,3%) se encontró niveles disminuidos de HDL-colesterol. Al comparar al grupo de escolares con sobrepeso y con obesidad se observaron diferencias significativas en la presión sistólica ( $113,3$  vs  $119,5$ ), presión diastólica ( $61,9$  vs  $66,8$ ) y la PCRus ( $0,7$  vs  $1,7\text{mg/L}$ ). La PCRus de  $1,7 \pm 1,6\text{ mg/L}$  es indicativo de riesgo cardiometabólico moderado en los escolares obesos, marcador inflamatorio que en el total de niños se relacionó positiva y significativamente con IMC Z-score, porcentaje de grasa total, circunferencia de cintura y ALT. La IL-6 que alcanzó una concentración de  $21 \pm 14\text{ ng/mL}$  se correlacionó significativamente con insulina, HOMA-IR, colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos en el total de escolares con sobrepeso y con obesidad. En los escolares obesos, la adiponectina fue de  $18,3 \pm 6,5\text{ }\mu\text{g/mL}$  y se asoció negativa y significativamente con el peso, insulina, HOMA-IR y ALT. Al agrupar según valores de HOMA-IR al total de escolares con sobrepeso y obesidad, se encontró que la PCRus presentó una tendencia a aumentar y la adiponectina a disminuir en aquellos niños con  $\text{HOMA-IR} \geq 5$ . **Conclusión:** Niños portadores de sobrepeso u obesidad con resistencia a la insulina presentan una alteración de la condición inflamatoria.

### P 84 - DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE 30 CASOS PEDIÁTRICOS DE DEFICIENCIA CONGÉNITA DE HORMONAS HIPOFISIARIAS MÚLTIPLES

*Carolina Mendoza, Alejandro Martínez-Aguayo, P Romero, Patricia Lacourt, Hana Karime Rumie, Andreina Cattani, Hernán García, Claudia Godoy.*

*Departamento Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.*

**Objetivos:** Describir la presentación clínica e imágenes hipotálamo hipofisarias de pacientes pediátricos con diagnóstico de deficiencia congénita de hormonas hipofisarias múltiples (DHHM). **Método:** Análisis retrospectivo de fichas clínicas de pacientes con DHHM. **Resultados:** Se analizaron los datos de 30 pacientes. El 53% fue diagnosticado en período de recién nacido (RN), el resto del grupo se diagnosticó a los 4,8 años (rango 0,1-12,6). El 60% fueron de sexo masculino. Los síntomas más frecuentes de presentación fueron hipoglicemia 43%, talla baja 23%, alteraciones del SNC 13%. Entre los RN, 75% presentó hipoglicemia, 19% malformación del SNC, y un caso hiperbilirrubinemia colestásica. Al momento del diagnóstico 47% tenían dos, 43% tres, y 10% cuatro deficiencias hormonales. Un 10% presentó otros déficits durante el seguimiento. Los más frecuentes fueron Hormona de crecimiento (GH) (77%) y Tiroides (77%), 63% presentó hipocortisolismo, 23% hipogonadismo y 17% diabetes insípida. En el grupo de RN el déficit de GH y cortisol estaba presente en 81% de los casos. Se

dispuso del informe de RNM cerebral de 26 niños, 77% fueron anormales. El hallazgo más frecuente fue hipoplasia de adenohipofisis asociada a neurohipofisis ectópica (35%), el resto fue aracnoidecele, displasia septo-óptica (DSO), agenesia cuerpo calloso, quiste de Rathke, holoprosencefalia (HPE) y anomalías vasculares. En RN el 62% de las RNM cerebrales fueron anormales, lo más frecuente fue hipoplasia de adenohipofisis con neurohipofisis ectópica (38%), los otros 3 casos eran 1DSO, 1HPE y 1 agenesia de cuerpo calloso. **Conclusiones:** El DHHM es un cuadro poco frecuente, que debe sospecharse en RN con hipoglicemia o malformaciones del SNC. En el niño mayor debe descartarse ante el diagnóstico de talla baja por déficit de GH. A pesar que los déficits hormonales más frecuentes fueron GH y TSH, debe realizarse estudio seriado de todos los ejes hormonales hipofisarios ya que un 53% presentaban 3 o más déficits y 10% aparece durante el seguimiento. El 77% de los estudios imagenológicos resultaron alterados, siendo la hipoplasia de adenohipofisis asociada a neurohipofisis ectópica la alteración más frecuente, por lo que resulta necesario realizar una RNM con énfasis en silla turca en todos los casos en que se sospeche un DHHM.

### P 85 - RESISTENCIA A LA INSULINA, ÁCIDOS GRASOS LIBRES Y ESTRÉS OXIDATIVO EN OBESIDAD INFANTIL

*Karen Toledo, Paula Bustos, Katia Sáez<sup>2</sup>, Mario Aranda<sup>1</sup>, Sylvia Asenjo<sup>2</sup>. Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad Farmacia, <sup>1</sup>Laboratorio de Estudios Avanzados de Fármacos y Alimentos, Facultad de Farmacia, <sup>2</sup>Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, <sup>3</sup>Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción.*

La resistencia a la insulina asociada a obesidad puede generar alteraciones del perfil de ácidos grasos libres y del equilibrio de factores oxidantes y antioxidantes involucrados en el estrés oxidativo, condición metabólica escasamente estudiada en niños. **Objetivo:** Evaluar el efecto de la resistencia insulínica en niños y adolescentes obesos sobre el perfil de ácidos grasos libres (AGLs) y estrés oxidativo. El diseño del estudio fue prospectivo y transversal. La población comprendió 51 escolares obesos ( $IMC \geq$  percentil 95), edad promedio  $11,7 \pm 1,6$  años (27 niñas y 24 niños). Se midió circunferencia de cintura y composición corporal por impedanciometría. Se evaluaron parámetros del metabolismo glucídico y lipídico. La resistencia a la insulina según índice HOMA-IR. El perfil plasmático de AGLs comprendió la cuantificación de ácidos grasos saturados (mirístico, palmítico, esteárico) e insaturados (oleico, linoleico) mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC). La evaluación del estrés oxidativo incluyó la medición de grupos carbonilos en plasma, glutatión en células mononucleares de sangre periférica y capacidad antioxidante total del plasma por métodos espectrofotométricos. La resistencia a la insulina en niños obesos se correlacionó significativamente ( $p < 0,01$ ) con el IMC z-score, percentil del IMC, porcentaje de masa grasa y circunferencia de cintura. La resistencia a la insulina se correlacionó negativamente con los AGLs totales ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, en aquellos niños con  $\text{HOMA-IR} \geq 5,0$  se encontró menor concentración de ácidos grasos insaturados, sin diferencia en los ácidos grasos saturados, por lo tanto, la razón insaturados/saturados fue significativamente menor. Aquellos con  $\text{HOMA-IR} \geq 5,0$  presentaron mayor oxidación de proteínas expresada por aumento de la concentración de grupos carbonilos ( $1,47 \pm 0,10\text{ nmol/mg proteína}$ ). La concentración promedio de glutatión en células mononucleares, representante de la condición antioxidante celular, fue de  $32,8 \pm 17,4\text{ }\mu\text{M}$  y no se correlacionó con resistencia insulínica. La capacidad antioxidante total se correlacionó significativamente con resistencia insulínica ( $r =$

0,33,  $p < 0,05$ ) y con los parámetros lipídicos. **Conclusión:** La resistencia a la insulina en niños obesos se asocia con cambios desfavorables del perfil de AGLs determinado por disminución de los AGLs insaturados. La carbonilación de proteínas corresponde a un marcador precoz del estrés oxidativo en aquellos con mayor resistencia insulínica.

#### **P 86 - EL DISPOSITIVO ENDOSCOPICO DE BYPASS DUODENOYEUINAL COMO TRATAMIENTO PARA LA OBESIDAD EN ADOLESCENTES. REPORTE DE CASO**

*F Muñoz, F Pimentel, A Escalona, D Turiel, C Gómez.  
Pontificia Universidad Católica de Chile.*

**Introducción:** La obesidad es una pandemia alrededor del mundo que afecta a pacientes de todas las edades. Nuestro país presenta una alta prevalencia de obesidad en niños y adolescentes la cual ha ido progresivamente en aumento. El tratamiento quirúrgico de la obesidad en adolescentes aún es controversial debido al impacto que desencadena una cirugía radical en esta población y la efectividad de una cirugía en el seguimiento a largo plazo. El dispositivo de bypass duodeno yeyunal es una endoprotesis de instalación endoscópica cuyas ventajas con respecto a la cirugía consiste en ser un procedimiento menos invasivo y reversible. En adultos ha demostrado su efectividad en la pérdida de peso y normalización de comorbilidades luego de 12 meses de implantado. El objetivo de esta trabajo es presentar el primer caso de tratamiento de obesidad con dispositivo endoscópico de BPDY en adolescente luego de 12 meses de implantado el dispositivo. **Caso clínico:** Paciente sexo femenino, de 14 años de edad, obesa desde los seis, con múltiples intentos de baja de peso con dieta sin resultados, consulta para evaluación de tratamiento quirúrgico de su obesidad. Evaluada por equipo multidisciplinario, se indica tratamiento con dispositivo de BPDY. Las medidas al ingreso fueron talla 169 cm, peso 97 kg, IMC 33,8. Se decide implante endoscópico con dispositivo de BPDY, sin presentar incidentes durante el procedimiento. Evoluciona favorablemente, por lo que es dada de alta a las 24 h desde su ingreso. Paciente mantiene controles con equipo multidisciplinario, no presentando complicaciones por efecto del dispositivo. Luego de un año de implantado es citada para explante. Las medidas luego del año fueron peso 89 kg, talla 169 cm, IMC 31,2. Procedimiento de explante sin incidentes, es dada de alta el mismo día. **Conclusión:** El dispositivo endoscópico de BPDY es una nueva alternativa para el tratamiento de la obesidad en adolescentes, teniendo como beneficio el ser poco invasivo y reversible.

#### **P 87 - USO DE ULTRASONOGRAFÍA COMO APOYO EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS MANIFESTACIONES MÚSCULOESQUELÉTICAS DE LA ACROMEGALIA**

*Valentina Zapata<sup>1</sup>, Roser Areny<sup>1,2</sup>, Lilian Jara<sup>3</sup>, Jorge Saavedra<sup>4</sup>, Susana Michaland<sup>3</sup>, Daniel Erljij<sup>3</sup>, Marta Aliste<sup>5</sup>.*

<sup>1</sup>Universidad Mayor, <sup>2</sup>Unidad de Reumatología, Hospital Félix Bulnes C.,

<sup>3</sup>Servicio de Reumatología, Hospital del Salvador, Universidad de Chile.

<sup>4</sup>Servicio de Reumatología, Hospital San Juan de Dios. <sup>5</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Mujer de 60 años, con antecedentes de EPOC tabáquico, gastritis crónica, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo II. Con diagnóstico de Acromegalia desde hace dos años (IGF-1: 167 ng/ml con referencia normal de 0 a 25 ng/ml), sin tratamiento. Consulta en policlínico de Reumatología por cuadro de dolor musculoesquelético difuso (extremidades superiores e inferiores) y en particular en ambas manos asociado a parestesias bilaterales. Al examen físico destaca aumento de tamaño de manos y pies, además de desarrollo importante de ambos lóbulos

auriculares y macroglosia. No presenta sinovitis ni limitación articular significativa. Los signos de Tinel y de Phalen no son concluyentes. Las radiografías de manos muestran un ensanchamiento del cartílago en metacarpofalángicas e interfalángicas proximales y distales así como en las radiocarpianas. Existen discretos elementos de artrosis (osteofitos). Se realiza ultrasonografía musculoesquelética (USME) de manos, rodillas y pies. Destacan en manos y rodillas el grosor aumentado de los cartílagos a pesar de la artrosis, el engrosamiento de la sinovial, de los tendones flexores en manos, de ambos nervios medianos y particularmente de las partes blandas. Llama la atención en especial su grosor en ambos talones. El estudio con el doppler de potencia no reveló existencia de proceso inflamatorio. La USME es una técnica cómoda, inocua, dinámica, de fácil acceso y de bajo costo, que permite evaluar pacientes con manifestaciones musculoesqueléticas. Se ha desarrollado en manos de los clínicos (reumatólogos, fisiatras, traumatólogos...) desde la década de los 90 y existen numerosos trabajos publicados en la literatura médica en pacientes con artritis, artrosis o patología de partes blandas. A pesar de este auge, hay pocos estudios en pacientes con acromegalia. Esta técnica debe ser considerada como apoyo al diagnóstico de esta patología ya que nos permite visualizar el engrosamiento cartilaginoso sin exponer los pacientes a radiación y permite una exploración óptima de las partes blandas (piel, tejido adiposo, sinovial, tendones y nervios). Debe considerarse la posibilidad de realizar un seguimiento de los pacientes acromegálicos con USME con el fin de evaluar regresión de las manifestaciones con el tratamiento.

#### **P 88 - ACROMEGALIA Y EMBARAZO. ESTUDIO RETROSPECTIVO**

*Elisa Millar, René Díaz, Pamela Salazar, Francisco Flores, David Rojas, Jesús Véliz, Nelson Wohlk.*

*Sección Endocrinología, Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente. Instituto de Neurocirugía Asenjo.*

**Objetivo:** Caracterizar la evolución del embarazo en pacientes con acromegalia. **Diseño experimental:** Estudio retrospectivo descriptivo. **Pacientes y Métodos:** Se revisaron fichas de 7 pacientes acromegálicas que cursaron embarazo espontáneo controlado por especialista. Se analizaron características clínicas y bioquímicas de las pacientes antes del embarazo, durante el desarrollo de éste y la morbilidad materna-perinatal asociada. **Resultados:** La edad promedio de las embarazadas fue 31,8 años (27-40). El tiempo de evolución de enfermedad antes del embarazo fue 8,1 años (1-13). Seis de 7 pacientes tenían diagnóstico preconcepcional de acromegalia y una paciente se diagnosticó durante el tercer trimestre del embarazo. Seis de 7 pacientes presentaron macroadenoma hipofisario (85%), con un tamaño promedio de 23,1 mm (3- 42). Cinco pacientes habían sido sometidas a resección transesfenoidal previo al embarazo, de éstas, 2 recibieron radioterapia y una radiocirugía; 9, 12 y 7 meses previo al embarazo, respectivamente. Las 2 restantes fueron operadas, una en el postparto inmediato (apoplejía) y la otra, años más tarde. Todas las pacientes cursaron enfermedad activa, 2 de ellas se encontraban en tratamiento médico (1 con análogos de somatostatina y 1 con cabergolina) el cual fue suspendido al conocerse el embarazo. La GH e IGF-1 promedio antes del embarazo fue 6,4 ng/ml y 484 ng/ml respectivamente. La GH e IGF-1 durante el embarazo fue 6,2 ng/ml y 432 ng/ml respectivamente. No hubo manifestaciones de síntomas tumorales durante el embarazo. Se observó síndrome hipertensivo del embarazo (SHE) en 14,3%. No se reportó diabetes gestacional. Hubo 2 de 7 embarazos gemelares (28,5%), en 1 caso existía antecedente familiar de embarazo múltiple. Uno de 7 partos fue de pretérmino por causa materna (SHE). No se registró macrosomía fetal. Hubo 1 de 9

recién nacidos pequeño para la edad gestacional (11%). **Conclusiones:** El embarazo es excepcional en pacientes con acromegalia. Nuestra experiencia mostró un buen pronóstico materno-perinatal en embarazadas controladas por especialista. Destaca la mayor incidencia de embarazo gemelar en nuestra serie comparada con la reportada en la literatura.

### P 89 - FACTORES PRONÓSTICOS DEL RENDIMIENTO DE LA CIRUGÍA TRANSESEFENOIDAL EN LA ACROMEGALIA: EXPERIENCIA LOCAL

*Pablo Villanueva, Carmen Carrasco.*

*Departamento de Neurocirugía, Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

**Objetivo:** 1) Evaluar el rendimiento de la cirugía transesfenoidal en pacientes con acromegalia; 2) Determinar factores pronósticos asociados a persistencia de enfermedad. **Sujetos y Método:** Análisis retrospectivo de 23 pacientes acromegálicos sometidos a resección transesfenoidal por un neurocirujano entre el 2008 y 2012. Se excluyeron 3 pacientes por falta de seguimiento. El criterio de curación utilizado fue nadir de GH post TTGO  $\leq 0,4$  ng/mL y/o IGF-1 normal ajustado por edad y género a los 3-6 meses de la cirugía. Los factores pronósticos analizados fueron parámetros bioquímicos (GH basal, nadir de GH en el TTGO, IGF-1 al momento del diagnóstico), radiológicos (tamaño tumoral e invasión de seno cavernoso definida como compromiso  $> 67\%$  y/o traspaso de la línea intercarotídea lateral) y anatomopatológicos (Ki67 y tipo de distribución de citokeratina). **Estadística:** Test Kruskal-Wallis para variables continuas, test exacto de Fisher para variables categóricas y análisis de regresión logística. **Resultados:** El 56% de los sujetos incluidos eran mujeres, mediana de GH basal de 12,8 ng/ml (rango: 1,38-66), y nadir de GH 8,7 ng/ml (0,84-117). El 65% de los tumores eran macroadenomas y 65% invasores. El 82% tenían una distribución de citokeratina de tipo densamente granular y un 26% presentaba un Ki67 elevado ( $> 1,3\%$ ). El rendimiento global de la cirugía fue de un 61%. De los parámetros bioquímicos, la GH basal preoperatoria presentaba diferencias entre los pacientes curados [6,5 ng/ml (rango 1,33-83,1)] vs los no curados [28,5 ng/ml (rango: 3,79-33,5)] ( $p = 0,029$ ). En relación a los criterios radiológicos, la tasa de curación fue de 53% en los macroadenomas vs 75% en los microadenomas ( $p = 0,4$ ), 80% en los tumores no invasores vs 25% en los invasores ( $p = 0,023$ ). No hubo diferencias de Ki67 ni tipo de distribución de citokeratina según resultado quirúrgico. Se realizó análisis de regresión logística según las variables bioquímicas, radiológicas e histológicas. Sólo la invasión se asoció como variable independiente a persistencia de enfermedad con OR de 7,7 ( $p = 0,001$ ). **Conclusión:** La resección transesfenoidal es una técnica efectiva para lograr curación en pacientes acromegálicos, siendo la presencia de invasión a senos cavernosos un factor de riesgo independiente de fracaso quirúrgico.

### P 90 - REMISIÓN DE ENFERMEDAD DE CUSHING POSTERIOR A CIRUGÍA TRANSESEFENOIDAL: EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE REFERENCIA

*Elisa Millar, Pamela Salazar, Marisol García, René Díaz, David Rojas, Jesús Véliz, Nelson Wohllk.*

*Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente. Instituto de Neurocirugía Asenjo.*

**Objetivos:** Identificar y caracterizar la remisión inicial de Enfermedad de Cushing (EC) tras cirugía transesfenoidal (CTE); determinar el porcentaje de recidiva y el rendimiento del cortisol plasmático postoperatorio precoz (CPO) como predictor de remisión inicial (RI) y a largo plazo. **Diseño experimental:** Estudio retrospectivo descriptivo. **Suje-**

**tos y Métodos:** Se revisaron fichas de 41 pacientes con EC sometidos a CTE entre 2003 y 2011, con un seguimiento mínimo de 12 meses. Se definió como RI: dependencia de corticoides demostrado por test de estimulación con ACTH a dosis bajas, o CLU /24 H normal y cortisol post dexametasona 1 mg  $< 1,8$  ug/dL a los 6 meses post-CTE. Se estudió la RI post-CTE en relación a variables clínicas, de laboratorio, tamaño de adenoma y CPO. Para análisis estadístico se utilizó Test de Student, Mann-Whitney, Test de Fisher, curvas ROC y Kaplan-Meier. **Resultados:** En 33 de 41 pacientes (80,4%) se logró RI post-CTE. En la tabla se analizaron las distintas variables. Como era de esperar en 90% de los microadenomas se obtiene RI vs en 50% de los macroadenomas. El CPO promedio en el grupo con RI fue 2,9 ug/dL vs 18,2 ug/dL en los sin RI ( $p = 0,0001$ ). Siete de los 33 pacientes en RI (21,2 %) presentaron recidiva durante un seguimiento promedio de 30,8 meses. El tiempo a la recidiva fue 10-77 meses. El análisis mediante curva ROC mostró una buena capacidad discriminativa del CPO, AUC = 0,97. Se obtuvo como punto de corte un CPO de 7,3 ug/dL para RI, con una sensibilidad de 92,3% y una especificidad de 85,7% (LR- = 0,0897, LR+ = 6,4615). No hubo diferencia significativa al comparar CPO en el grupo que permaneció en remisión vs en el grupo con recidiva ( $p = 0,93$ ). **Conclusiones:** Nuestros resultados en RI y recidiva son similares a los reportados en la literatura. La presencia de macroadenoma se asocia a menor RI. El CPO es un buen predictor de RI, sin embargo, hubo recidivas en pacientes con RI en el seguimiento a largo plazo, por lo que es imprescindible el seguimiento de por vida en pacientes con EC tras CTE.

**Tabla. Caracterización de los pacientes con EC sometidos a CTE**

	RI (n = 33)	Sin RI (n = 8)	
Edad (años)	34,1 (15-73)	33,7 (17-47)	NS
Tiempo de enfermedad (meses)	45,67	50,13	NS
CLU/24 h preop (ug/24 H)	449,65 (15,1-1.121)	1.652,56 (178-9.645)	NS
ACTH preop. (pg/ml)	99,44 (24,8-625)	130,47 (39-326)	NS
Microadenomas (%)	90	10	* $p < 0,026$
Macroadenoma (%)	50	50	
CPO (ug/dL)	2,97 (0,54-13,1)	18,26 (7,3-32,4)	$p = 0,0001$

\*micro vs macroadenomas.

### P 91 - GRADO DE RESECCIÓN TRANSESEFENOIDAL EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS NO FUNCIONANTES BASADO EN ANALISIS TUMORAL VOLUMÉTRICO

*Pablo Villanueva, Adrián Zárate, Pablo Albiña, Isidro Huete, Carmen Carrasco.*

*Departamentos de Neurocirugía, Radiología y Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

**Objetivo:** Evaluar el grado de resección tumoral en adenomas hipofisarios no funcionantes operados vía transesfenoidal basado en análisis volumétrico pre y postoperatorio. **Material y Método:** Se revisan retrospectivamente pacientes portadores de adenomas no funcionantes de hipófisis sometidos a resección transesfenoidal realizadas por el mismo neurocirujano (P.V.) entre mayo de 2002 y abril de 2012. Se analizó el volumen tumoral pre y postoperatorio en base a Resonancia Magnética de región selar usando formato Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM). Se utilizó para su análisis el software Osirix. En el análisis volumétrico no participó el cirujano (P.V.). El volumen tumoral se midió en centímetros cúbicos y la diferencia volumétrica entre el pre y postoperatorio se utilizó para determinar el porcentaje de resección. Se analizó la localización intra o supraselar del remanente tumoral y se estudió la condición endocrinológica pre-peri y postope-

ratoria. **Resultados:** De un total de 49 macroadenomas no funcionantes operados se siguieron 40 pacientes con neuroimágenes postoperatorias (81,6%), de los cuales se logró análisis volumétrico pre y postoperatorio en 30 pacientes (75%), con una media de seguimiento de 81 semanas (12-312). La mediana de volumen tumoral preoperatorio fue de 5,08 cc. (0,95-13,66 cc). La mediana de volumen tumoral postoperatorio fue de 1,78 cc. (0-10,53 cc). La media de porcentaje de resección tumoral fue de 75%. De los que presentaron algún grado de remanente tumoral (16 pacientes) en el 69% éste fue intraselar. Se obtuvo análisis endocrinológico pre y postoperatorio en 29 pacientes (59%). El 48% de los pacientes presentaba algún grado de hipopituitarismo preoperatorio. Cuatro de 15 pacientes con alteración preoperatoria de eje gonadal lo recuperaron en el postoperatorio quedando eupituitarios. De los 29 pacientes, el 10,3% presentó SIADH transitoria y, el 13,8% DI transitoria y el 6,8% DI definitiva. **Conclusiones:** Analizar volumétricamente el grado de resección tumoral puede ayudar a tener una idea más precisa del rendimiento de la cirugía. La resección transesfenoidal en macroadenomas no funcionantes logró una adecuada resección tumoral en nuestra serie. En la mayoría de los casos con remanente, éste se localizó en la región intraselar, aspecto que adquiere importancia a la hora de decidir realización de tratamiento radiante.

#### **P 92 - SEGURIDAD DE UN PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN SELECTIVA DE GLUCOCORTICOIDES EN LA CIRUGÍA TRANSESFENOIDAL DE ADENOMAS HIPOFISIARIOS**

*Carmen Carrasco, Pablo Villanueva<sup>1</sup>.*

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

Pocos estudios prospectivos han evaluado la seguridad del uso selectivo de corticoides en la cirugía de los adenomas hipofisarios (AH). **Objetivos:** 1) Evaluar la seguridad de un protocolo de administración selectiva de corticoides (C) en la cirugía de AH; 2) Determinar la utilidad del cortisol post operatorio inmediato (CPI) como predictor de un eje cortisólico post operatorio normal. **Sujetos y Método:** Estudio prospectivo de 37 sujetos con AH operados por vía transesfenoidal entre los años 2008 y 2011. Se excluyeron aquellos con uso previo de C (4), apoplejía (1), Cushing (1) y falta de seguimiento (8). Se evaluó la seguridad del protocolo durante la hospitalización y a los tres meses post cirugía registrando: síntomas de hipocortisolismo como mareos o náuseas, episodios de hipotensión, necesidad de uso o aumento de dosis de C, hospitalizaciones y consultas al servicio de urgencia. Se evaluó la utilidad del CPI comparando sus valores con el status corticotropico definitivo a los tres meses. Protocolo: pre cirugía se definieron dos grupos. GI: eje corticotrópico normal y GII eje corticotrópico insuficiente (VN: cortisol basal  $\geq 15 \mu\text{g/dl}$  y/o post corticotropina  $\geq 18 \mu\text{g/dl}$ ). El GI no recibió C y se midió CPI a las 24 h, El GII recibió corticoides durante 48 h y se midió CPI a los tres días. La indicación de C al alta se definió en base al CPI: CPI  $\geq 15 \mu\text{g/dl}$ : alta sin C; CPI de 10-14  $\mu\text{g/dl}$ , recibir C en caso de estrés y CPI  $< 10 \mu\text{g/dl}$ : alta con C. A los tres meses se re-evaluó el eje cortisólico con cortisol basal y post corticotropina. **Estadística:** test de Fisher para variables categóricas, Mann-Whitney para no paramétricas. **Resultados:** 57% de los sujetos eran varones, mediana de edad de 45 años [rango: 27-76], 86% macroadenomas, seguimiento promedio 9 meses [3-36], sin diferencias en género, edad o tamaño tumoral entre GI (n = 26) y GII (n = 11). Ningún paciente presentó complicaciones derivadas de hipocortisolismo ni en la hospitalización ni a los tres meses. La mediana de CPI del GI fue de 21,2  $\mu\text{g/dl}$  [7,3-50] y en GII de 16,7  $\mu\text{g/dl}$  [2,2-34,6] (p = 0,5). Un 26% de los pacientes fue dado de alta con corticoides por CPI  $< 10 \mu\text{g/dl}$  (8,7  $\mu\text{g/dl}$  [2,2-9,7]). Todos los pacientes estaban eucortisólicos a los

tres meses. Un valor de CPI  $\geq 10 \mu\text{g/dl}$  fue 100% específico para predecir eucortisolismo. **Conclusión:** nuestros hallazgos aportan evidencias sobre la seguridad de este protocolo y apoyan el uso de un CPI  $\geq 10 \mu\text{g/dl}$  como predictor de eucortisolismo post operatorio.

#### **P 93 - ADENOMA HIPOFISIARIO PLURIHORMONAL: REPORTE DE UN CASO**

*Daniela Ávila, Daniela Eugenin, Andrea Sepúlveda, Carlos Martínez. Sección Endocrinología, Clínica Santa María. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.*

**Introducción:** Los Adenomas Plurihormonales son poco frecuentes en la clínica, debido a ello los datos de incidencia y su citogénesis aún no se conocen. Debido a esto creemos importante reportar este caso y revisar la literatura. **Caso clínico:** Paciente mujer de 49 años con antecedente de Microadenoma Hipofisario productor de PRL, sometida a cirugía en 2004 por fracaso al tratamiento con Bromocriptina y Cabergolina. La biopsia evidenció Adenoma Hipófisis Plurihormonal: ACTH-GH-FSH-LH difuso intenso y TSH-PRL focal intenso, KI-67  $< 3\%$ . Evolucionó con Diabetes Insípida que requirió tratamiento con Desmopresina por 1 año. Asintomática hasta 2005, cuando consulta por cefalea y galactorrea severa, PRL 92 ng/mL. La RMN mostró recidiva tumoral de 4 mm, derivada a radiocirugía con Gammaknife en 2006. Se mantuvo asintomática con reglas regulares. En exámenes de laboratorio destacaba Cortisol 5,5  $\mu\text{g/dl}$  (post ACTH 23,5) y PRL 69. En 2010 consulta por galactorrea profusa, aumento de volumen mamario, menometrorragias, cefalea, aumento de 8 kgs en 6 meses, aumento de número del calzado y de volumen de manos. La eco TV mostró hiperplasia endometrial de 15 mm sugerente de hiperestrogenismo, por falta de respuesta a Progesterona, fue sometida a legrado. Luego presento mastitis que debió ser operada. Los exámenes mostraron PRL 60,8, GH 5,6 no frenable con glucosa oral, IGF-1 490 mg/ml (Normal  $< 360$ ), ACTH 48 pg/ml, TSH 6,25, T4 7,8, T3 142, T4L 1,0. La RMN muestra recidiva lateral de 5 mms con erosión del piso y hacia seno cavernoso. Luego de fracaso a 3 meses con Cabergolina y a 3 meses con Octreotide se somete a cirugía transesfenoidal. La biopsia confirma diagnóstico: Adenoma Plurihormonal Hipofisario. Evolución con Diabetes Insípida e HTA. La paciente está actualmente con amenorrea, galactorrea leve, con niveles levemente elevados de PRL y TSH. La última RMN muestra recidiva tumoral. Se mantiene conducta expectante. **Discusión:** Los Adenomas Plurihormonales son poco frecuentes en la clínica, sin embargo, su hallazgo en las biopsias no es infrecuente y se asocian a mayor recidiva. Lo más frecuente es la asociación de GH-PRL y TSH, que tuvo esta paciente. Es discutible si tuvo hipersecreción de FSH o coincidió con su climaterio. Nuestra paciente caería dentro del grupo de adenomas atípicos según la clasificación del WHO (2004), y que tendrían un riesgo mayor de desarrollar cáncer de Hipófisis, y una asociación a MEN tipo 1 que está descartada en esta paciente.

#### **P 94 - MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE MACROPROLACTINOMA GIGANTE INVASOR. CASOS CLÍNICOS**

*Elisa Millar, René Díaz, Pablo Flores<sup>1</sup>, Carlos Utreras, David Rojas, Jesús Véliz, Nelson Wohllk.*

*Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente. Instituto de Neurocirugía Asenjo. <sup>1</sup>Becado de Neurocirugía Pontificia Universidad Católica de Chile. Laboratorio IEMA.*

**Caso 1:** Paciente de sexo masculino sin antecedentes mórbidos. A los 16 años de edad inicia alteraciones conductuales, comportamien-

to desinhibido y pueril, falta de cuidado personal, disminución del rendimiento escolar, tics y posteriormente encopresis. Evaluado por psiquiatra, sospecha esquizofrenia. Recibe fluoxetina y risperidona sin respuesta. Después de 3 años de evolución se realiza TAC cerebro que evidencia gran tumor de base de cráneo, hiperdenso, sugerente de meningioma. Examen neurológico: orientado, sin déficit motor ni sensitivo, hemianopsia temporal izquierda y severa ambliopía derecha. RM de cerebro: gran proceso expansivo de 100 x 86 x 77 mm con epicentro en silla turca, heterogéneo, destruye la silla turca y parcialmente el clivus, con efecto de masa sobre lóbulo frontal. Prolactina (PRL) 970 ng/mL (dilución 1/10) e hipopituitarismo parcial (T4L: 0,6 ng/dL, cortisol plasmático < 1 µg/dL, testosterona total 3,5 ng/mL, IGF-1: 204 ng/mL). Estudio neuro-oftalmológico (NOF): atrofia óptica bilateral, defecto bitemporal lateralizado a derecha. Inicia cabergolina 2 mg /semanal, levotiroxina e hidrocortisona oral. Al mes de tratamiento desaparecen síntomas neuropsiquiátricos y a los 3 meses se normalizó PRL, hubo mejoría parcial de campo visual y franca disminución de tamaño tumoral. Al año de tratamiento, prolactinoma de 35 mm. **Caso 2:** Corresponde a paciente de sexo masculino de 32 años con antecedente de drogadicción. Estando recluso inicia cefalea, déficit visual y cognitivo, trastorno de la marcha e incontinencia esfinteriana. TAC cerebral muestra gran tumor selar. Examen neurológico: confuso, apático, sin déficit motor, ni sensitivo. RM revela tumor selar y supraselar de 60 mm con extensión a lóbulo frontal. NOF: atrofia óptica bilateral, sólo islotes de visión súperonasal. PRL: 16.710 ng/mL (dilución 1/100), T4L: 0,77 ng/dL, cortisol plasmático: 7,2 µg/dL, testosterona total: 0,5 ng/mL. Inicia cabergolina 3 mg/ semanal y sustitución con levotiroxina e hidrocortisona. Evolucionan con recuperación cognitiva- conductual y mejoría parcial de campo visual. A los 4 meses PRL: 13,7 ng/mL y tumor selar de 3 cm. Se presentan ambos casos por ser una forma de presentación infrecuente de macroprolactinoma, enfatizar la importancia de efectuar neuroimágenes ante deterioro cognitivo-conductual y resaltar la excelente respuesta a tratamiento médico, con impacto en la calidad de vida.

### P 95 - MENINGIONA DEL DIAFRAGMA SELAR, CAUSA INFRECUENTE DE HIPOPITUITARISMO

*Beatriz Jiménez, Marcela Barberán, Gilberto Pérez, David Rojas. Clínica INDISA.*

Se reporta caso clínico por la rara ocurrencia de meningiomas supraselares (MS) en el diagnóstico masa selar (< 6%) asociado a hipopituitarismo. Los meningiomas representan el 19% de los tumores del sistema nervioso central y de estos el 12% pueden ser selares. Los MS se clasifican en: A: originados de la hoja superior del diafragma selar (DS) y anterior al tallo hipofisiario; B: hoja superior de DS, pero posterior al tallo; y C: originado de la hoja inferior del DS, estos últimos simulan adenomas hipofisarios no funcionantes, como el caso que se presenta. La sintomatología habitual es cefalea, compromiso del campo visual, disfunción hipotalámica. En el caso de los tipos B y C pueden presentar hipopituitarismo. **Caso clínico:** Paciente de 39 años, sexo masculino, sano, que consulta por disminución de libido y del vello facial de un año de evolución. Sin cefalea ni disminución de la visión. Ex físico: talla 1,71 mts, peso 74 kilos, piel lampiña, genitales normales, masas musculares disminuidas, sin estrías. Sin bocio, ni ginecomastia. **Exámenes:** TSH 2,55 mUI/ml, T4 Libre 0,64 ng/dl, T4 Total 4,83 µg/dl, testosterona 187 ng/dl, LH 1,76 mUI/ml, FSH 1,85 mUI/ml, Prolactina 40,9 ng/dl, cortisol 13,7 ng/dl, FLU 18 µg/24 h, IGF-1 164 ng/

dl RNM selar: proceso expansivo sólido intra y supraselar de 20 mm, remodelación de la silla turca y con compresión de quiasma óptico, sin ocupación de senos cavernosos ni hueso esfenoidal. Campimetría de Goldmann: normal. **Resultados:** Se inicia sustitución con levotiroxina y se opera el 27/11/2011 con resección transesfenoidal del tumor, evoluciona con diabetes insípida transitoria. **Biopsia definitiva:** hallazgos compatibles con meningioma Grado 1. Evolucionan con mejoría clínica post quirúrgica. Mantiene el hipotiroidismo secundario por lo que se mantiene sustitución con levotiroxina. Exámenes de control (15/12/2011) TSH < 0,015 mUI/ml, T4 Libre 1,46 ng/dl, testosterona 395 ng/dl, LH 2,01 mUI/ml, Prolactina 14,1 ng/dl, cortisol 14,1 ng/dl, IGF-1 102 ng/dl. RNM selar sin recidiva. **Discusión:** Se debe considerar el meningioma del diafragma selar en el diagnóstico diferencial de masas selares, asociado a hipopituitarismo, en este caso hipogonadismo e hipotiroidismo secundario. La cirugía requiere especial consideración por compromiso del tallo, quiasma y diencefalo. En este caso meningioma del diafragma selar Tipo C la resección recomendada es esfenoidal.

### P 96 - EXTRACTOS DE MAQUI Y CALAFATE INHIBEN LA COMUNICACIÓN INFLAMATORIA ENTRE ADIPOCITOS Y MACROFAGOS IN VITRO

*Diego F García-Díaz, Carolina Lorenzo, Rodolfo Morales, Catalina Ossandon, Gabriela Torres, Paula Jiménez, Vilma Quitral. Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*

**Objetivo:** Analizar las propiedades anti-inflamatorias de extractos de dos frutos nativos Chilenos sobre la comunicación adipocito-macrófago en un modelo de co-cultivo *in vitro*. **Diseño experimental:** Extractos de frutos nativos fueron utilizados para pre-tratar macrófagos los que posteriormente fueron expuestos a medio condicionado obtenido de adipocitos. **Materiales y Métodos:** Frutos de Maqui (*Aristotelia chilensis*), Calafate (*Berberis microphylla*) y Arándano (*Vaccinium cyanococcus*; utilizado como control) fueron extraídos en metanol:agua (1:1) y concentrados en un rotavapor. Se determinó el contenido de polifenoles totales (PT, mediante Folin-Ciocalteu), antocianinas (ANT, mediante método del pH diferencial) y capacidad antioxidante total (CAT, mediante FRAP). Posteriormente, fueron utilizados 100 µM de polifenoles totales de cada extracto para pre-tratar macrófagos de ratón (RAW264.7) por 24 h. Luego de esto, los macrófagos fueron expuestos a medio condicionado (MC) obtenido de adipocitos de ratón (3T3-L1) por 24 h. Se determinó la liberación de óxido nítrico (ON) por los macrófagos como marcador de inflamación. **Resultados:** El extracto de Maqui presentó el mayor contenido de PT, ANT y la mayor CAT, seguido por el extracto de Calafate. El MC indujo significativamente la secreción de ON en macrófagos ( $p < 0,001$ ). El pre-tratamiento con todos los frutos fue capaz de inhibir la secreción de ON ( $p < 0,001$  respecto a MC). No obstante, sólo los tratamientos con extractos de Maqui y Calafate fueron capaces de reducir la liberación de ON a niveles del grupo control ( $p > 0,05$ ). **Conclusiones:** La obesidad se caracteriza por presentar un estado de inflamación crónica en el tejido adiposo, principalmente debido a la comunicación entre adipocitos y macrófagos. La reducción en el estado inflamatorio basado en el uso de compuestos naturales podría considerarse como un posible tratamiento para evitar consecuencias adversas asociadas a la obesidad. Los frutos nativos Chilenos presentan un alto potencial anti-inflamatorio, lo que es muy prometedor para este tipo de intervenciones.

#### **P 97 - CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE LAS MUTACIONES VAL333MET Y MET404VAL EN LA ENZIMA LECITINA-COLESTEROL ACILTRANSFERASA (LCAT) PRESENTES EN UNA PACIENTE CHILENA CON HIPOALFALIPOPROTEINEMIA**

Ricardo Rodríguez, Trinidad González, Rodrigo Cataldo, Susan V Smalley, Valentina Serrano, Attilio Rigotti, Antonio Arteaga, José Luis Santos.

Laboratorio de Nutrición y Genética; Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Introducción:** La lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) es una enzima plasmática encargada de la esterificación del colesterol en lipoproteínas de alta densidad (HDL), baja densidad (LDL). Mutaciones en el gen LCAT, se han relacionado con el déficit severo de esta enzima (FLD, "Familiar LCAT deficiency") y el déficit parcial de LCAT (FED, "Fish-eye disease"). Ambas enfermedades se caracterizan por niveles de colesterol-HDL muy bajos y opacidad corneal. Dos variaciones genéticas c.997G > A (Val333Met) y c.1210A > G (Met404Val) fueron encontradas en una paciente chilena con claros síntomas de déficit severo de LCAT. **Objetivo:** Evaluar el efecto de las mutaciones Val333Met y Met404Val sobre la síntesis, secreción y actividad de LCAT. **Sujetos y Métodos:** Se evaluó una familia con un caso índice afectado de FLD de sexo femenino de edad adulta con opacidad corneal, anemia severa y proteinuria desarrollada durante el embarazo, que presentaba niveles plasmáticos de HDL-colesterol = 3 mg/dL, LDL = 17 mg/dL, Triglicéridos = 387 mg/dL y valores de contenido de colesterol ésteres anormalmente bajos. La secuenciación del genoma de esta paciente permitió identificar las mutaciones Val333Met y Met404Val en estado heterocigoto compuesto. Los familiares directos presentaron las mutaciones en estado de heterocigoto simple. Se realizó una reacción de mutagénesis sitio-dirigida para generar ambas mutaciones en el cDNA de LCAT inserto en el plasmido pCMV6-XL4, el cual fue transfectado en células HEK-293T para determinar el efecto de ambas mutaciones. La presencia de LCAT se verificó mediante inmuno blot y la actividad enzimática se determinó mediante un test fluorimétrico. **Resultados:** Los inmunoblot realizados en el lisado celular y el sobrenadante de estas células evidenciaron la presencia de la proteína, la cual también fue detectada en el plasma de la paciente. Se realizó un ensayo fluorimétrico de la actividad enzimática en los sobrenadantes celulares observándose una nula actividad en los cultivos transfectados con el vector con la mutante Val333Met y una disminución considerable de la actividad en aquellos transfectados con la mutante Met404Val. La actividad de LCAT en el plasma del caso índice entregó un valor indetectable, mientras que la actividad en los familiares en primer grado fue menor en comparación a un control sano. **Conclusión:** La presencia de las mutaciones Val333Met y Met404Val son responsables de la deficiencia severa de LCAT observada en el caso índice.

#### **P 98 - BÚSQUEDA DE LA CAUSA GENÉTICA DE LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA EN UNA FAMILIA CHILENA**

Denisse Goldenberg, Susan V Smalley, M Isabel Hodgson, Víctor Cortés, José Luis Santos.

Departamento de Nutrición y Diabetes, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Introducción:** La lipodistrofia congénita generalizada (LCG; síndrome de Berardinelli-Seip) es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva caracterizada por la ausencia de tejido adiposo blanco y por complicaciones metabólicas derivadas de la resistencia a la insu-

lina, incluyendo diabetes mellitus, dislipidemia y esteatosis hepática. Se han descrito cuatro genes cuyas mutaciones se han asociado a esta enfermedad: *AGPAT2*, *SEIPIN*, *CAVI* y *PTRF*. *AGPAT2* es el gen más frecuentemente alterado en los pacientes con LCG. *AGPAT2* codifica para una enzima que participa en la síntesis *de novo* de glicerolípidos. En Chile, no se ha publicado ningún estudio genético de esta enfermedad. **Objetivo:** Buscar la causa genética de LCG en una familia chilena con pacientes afectados de esta enfermedad. **Sujetos y Métodos:** Hemos identificado dos hermanas de una familia consanguínea que presentan características fenotípicas de LCG. Se realizaron mediciones de leptina, receptor soluble de leptina, interleuquina-6 (IL6) e IL18 mediante inmunoensayos ELISA. Se obtuvo DNA genómico del caso índice y familiares directos. Se llevó a cabo la secuenciación de los exones y uniones exón-intrón mediante PCR y análisis de electroforesis capilar. **Resultados y comentarios:** Los niveles plasmáticos de leptina mostraron valores extremadamente bajos y fuera del rango de normalidad comparados con un grupo de 13 controles del mismo sexo y grupo de edad. Los niveles del receptor soluble de leptina, IL6 e IL18 mostraron valores normales en relación a los controles. Las dos hermanas afectadas presentaron una mutación simple de cambio del nucleótido en estado homocigoto en el exón 2 de *AGPAT2* que resulta en la sustitución del aminoácido Serina por Asparagina (Ser100Asn). Esta mutación fue previamente descrita en un caso con LCG y no fue encontrada en una muestra de n = 50 controles anónimos de origen Chileno. La posición 100 de la proteína se encuentra completamente conservada en mamíferos y se ubica en el sitio catalítico de la enzima. El programa Polyphen de predicción de daño funcional indica que la mutación tiene una muy alta probabilidad de causar la inactivación de la enzima. **Conclusión:** La mutación Ser100Asn del gen *AGPAT2* es probablemente la causa de la lipodistrofia generalizada en las pacientes afectadas con LCG de este estudio. Estudios funcionales-bioquímicos permitirán establecer con certeza el efecto de esta mutación en la actividad enzimática y en la causalidad de esta rara enfermedad.

#### **P 99 - LIPODISTROFIA GENERALIZADA ADQUIRIDA ASOCIADA CON TIROIDITIS Y HEPATITIS AUTOINMUNE. REPORTE DE UN CASO**

Jeannette Linares, Verónica Mericq, María Eugenia Willshaw, Nelly Espinoza, María Isabel Hernández.

Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja Arriarán. Hospital Militar.

**Introducción:** Las lipodistrofias, genéticas o adquiridas, son entidades heterogéneas caracterizadas por una pérdida selectiva de grasa corporal e insulinoresistencia. **Caso clínico:** Presentamos a una paciente de 15 años, con historia familiar de enfermedades autoinmunes. Desde los 2 años, la madre nota pérdida de grasa en glúteos. A los 9 años se pesa masa grasa disminuida en piernas, dislipidemia y hormonas tiroideas alteradas, por lo que es derivada a nuestro centro. Su evaluación inicial mostró niveles normales de leptina, mutaciones negativas para lipodistrofia congénita e hipertrigliceridemia. Se detectó un bocio multinodular secundario a tiroiditis de Hashimoto (TSH 11,3 uUI/ml, anticuerpos anti tiroideos positivos), iniciándose tratamiento con dieta alta en proteínas y baja en carbohidratos, más levotiroxina. A los 12 años una ecografía abdominal mostró infiltración grasa hepática asociado a hipertransaminasemia con protrombina normal, siendo diagnosticada una hepatitis autoinmune. Presenta a los 14 años una extrema pérdida de tejido adiposo en brazos, piernas y tronco, acné severo, acantosis, oligomenorrea e insulinoresistencia; asociado a incremento progresivo de transaminasas, se inició tratamiento con corticoides (bu-

desonida 9 mg/día) y se aumentó la dosis de metformina (2.000 mg/día). Evoluciona con disminución de transaminasas, franca reducción de acantosis y ciclos menstruales regulares. **Conclusión:** La lipodistrofia generalizada adquirida es una entidad rara, pero involucra otras enfermedades autoinmunes. Un enfrentamiento precoz y alta sospecha en estos pacientes para descartar enfermedades concomitantes, puede prevenir complicaciones serias.

### P 100 - COMPARACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE BDNF (BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR) EN HÍGADO, GRASA VISCERAL Y GRASA SUBCUTÁNEA EN SUJETOS OBESOS Y NORMOPESO

*Verónica Araya, Verónica Tapia, Enrique Lanzarini, Ximena Orellana, Maritza Maripanguí, César Paulsen, Carmen Romero, M. Elena Villanueva.*

*Sección Endocrinología, Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción, Departamento de Cirugía y Departamento de Anatomía Patológica Hospital Clínico Universidad de Chile.*

La neurotrofina BDNF también puede actuar sobre células no neuronales. Existen evidencias experimentales y clínicas que demuestran su relación con funciones metabólicas y obesidad. **Objetivo:** Evaluar mediante inmunohistoquímica (IHQ) y rtPCR, la expresión de BDNF en hígado, grasa subcutánea (GS) y grasa visceral (GV) en obesos no diabéticos y sujetos control. **Sujetos y Métodos:** Se seleccionó 15 sujetos con  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  y  $< 26 \text{ kg/m}^2$  que se sometieron a una cirugía abdominal. En una muestra de sangre en ayunas se determinó: glicemia, insulinemia, perfil lipídico y BDNF. Durante la cirugía se obtuvo biopsia hepática, de GS y omental para la evaluación de la expresión de la proteína por IHQ y mRNA por rtPCR y la cuantificación se realizó mediante software computacional. Para el análisis estadístico se aplicó los tests de Wilcoxon y Mann Whitney y se consideró estadísticamente significativo un  $p < 0,05$ . **Resultados:** Se evaluó a 10 sujetos obesos (8M/2H), edad:  $37,7 \pm 13,6$  años,  $IMC: 33 \pm 2,7 \text{ kg/m}^2$  y 5 mujeres control, edad  $44,4 \pm 3,8$  años,  $IMC: 22,9 \pm 2,2 \text{ kg/m}^2$ . El  $IMC$ , circunferencia de cintura, insulina en ayunas, HOMA y colesterol LDL fueron significativamente mayores en el grupo de obesos ( $p = 0,005$ ). La expresión de la proteína de BDNF fue mayor en GV que en GS en ambos grupos ( $p < 0,005$ ) pero, no se observó una diferencia significativa en la expresión del mRNA. No hubo diferencias entre los grupos para la expresión de la proteína y mRNA, en GS o GV. En los sujetos obesos, la expresión de BDNF en el tejido hepático fue mayor que en los controles ( $p = 0,0094$ ). En todos los sujetos obesos se encontró esteatosis hepática. **Conclusiones:** El aumento de expresión de la proteína de BDNF en la grasa visceral podría estar asociado con procesos metabólicos locales aún no dilucidados. En los sujetos obesos, la mayor expresión de BDNF hepática, probablemente se relaciona con resistencia a la insulina y enfermedad por hígado graso. Financiado por Proyecto OAIC/2008, Hospital Clínico Universidad de Chile.

### P 101 - SENSIBILIDAD AL ESTRÉS Y RESTRICCIÓN ALIMENTARIA; EXPLORANDO EL PERFIL PSICOBIOLOGICO DE LOS DIETANTES CRÓNICOS

*Jaime R Silva, Karina Jaramillo, Jenny Lagos, Luis Salazar, Jorge Sapunar.*

*Departamento Salud Mental y Psiquiatría, Departamento Ciencias Básicas, Unidad de Endocrinología, Departamento Medicina Interna, Universidad de La Frontera.*

**Introducción:** Los dietantes crónicos (DC; Herman y Polivy, 1980) si bien muestran una limitación crónica de la alimentación por miedo a

ganar peso, bajo ciertas condiciones se sobrealimentan. Un cuerpo significativo de datos devela que el patrón restricción-sobreingesta es parte de un mecanismo de regulación afectivo, el cual se asocia al desarrollo de sobrepeso y obesidad en el largo plazo. Silva y colaboradores (2011) han propuesto un modelo psicobiológico que enfatiza la sensibilidad al estrés como condición característica de los DC. Bajo este marco conceptual en el presente estudio se compara un grupo de DC y controles en tres parámetros relevantes; genético (polimorfismo 5-HTTLPR), hormonal (cortisol am y pm) y conductual. **Método:** 74 mujeres estudiantas universitarias respondieron un set de instrumentos psicométricos y completaron una prueba conductual (Iowa Gambling Task; IGT). Además se recolectó dos muestras de saliva (7:00 am y 11:00 pm). Finalmente, a cada participante se les extrajo una muestra de sangre para la genotipificación del polimorfismo 5-HTTLPR del gen *SLC6A4*. **Resultados:** Los resultados muestran que los individuos con el genotipo s/s presentaban un riesgo mayor que los portadores del alelo l de ser clasificados como RE (Wald = 12.009,  $p < ,01$  odds ratio [OR] = 11.255 95% CI = 2.862-44.254). Así mismo, la disminución de cortisol matinal resultó ser un factor de riesgo para la clasificación de RE (Wald = 7.651,  $p < ,01$ , OR = 18.810, 95% CI = 2.352-150.439). De hecho, los niveles de cortisol matinal interactuaron con el efecto del afecto negativo (NA) en la restricción alimentaria ( $b = -,251$ ,  $t_{(74)} = -2,376$ ,  $p < ,05$ ). Efectivamente, la presencia de niveles elevados de NA en combinación con bajo cortisol matinal predijo niveles elevados de restricción alimentaria crónica. Finalmente, la restricción alimentaria se asoció a las variaciones en el IGT, a lo largo de los diferentes niveles de afecto negativo ( $b = -,243$ ,  $t_{(74)} = -2.041$ ,  $p < ,05$ ). Los RE mostraron un patrón de respuesta similar a sujetos con desbalances afectivos (i.e, depresión). **Conclusiones:** Aunque hay limitaciones importantes, los datos obtenidos sugieren la existencia de un perfil psicobiológico sensible al estrés en dietantes crónicos.

### P 102 - EMBARAZO ANTES Y DESPUÉS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

*María Magdalena Farías, A. Cuevas, C. Barrera, M. Berry, A. Germain. Departamento de Nutrición y Cirugía Bariátrica, Clínica Las Condes.*

**Introducción:** En Chile, el número de mujeres en edad fértil que se somete a cirugía bariátrica es elevado, dado nuestros índices de obesidad. El objetivo de este trabajo fue describir el embarazo de estas mujeres, en relación al tiempo antes de embarazarse y a parámetros obstétricos que pudiesen mejorar luego de la cirugía. **Diseño experimental:** Se diseñó un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico. Se contactó al total de mujeres en edad fértil sometidas a cirugía bariátrica desde 2006 a 2011 y se les aplicó un cuestionario de selección múltiple. **Material y Método:** Se constató la presencia de embarazo antes y/o después de la cirugía, así como de cesárea y otras complicaciones del embarazo relacionadas a la obesidad (diabetes gestacional [DG], hipertensión, macrosomía, recién nacido de pretérmino). Se cuantificó el aumento de peso en el embarazo y el tiempo transcurrido entre éste y la cirugía. Se realizó un análisis descriptivo de los datos y se comparó el total de embarazos previos con aquellos posteriores a la cirugía. Posteriormente, se consideró exclusivamente a las pacientes con embarazo antes y después de la cirugía. Para cada variable se calcularon OR de prevalencia y se comparó su prevalencia entre embarazos previos y posteriores ( $X^2$ ). **Resultados:** Se evaluaron 72 pacientes. Un 47,2% presentó embarazo sólo previo a la cirugía, un 8,3% sólo posterior a la cirugía y un 13,8% presentó embarazo previo y posterior a la intervención. La comorbilidad obstétrica más frecuente en el total de embarazos previos fue la cesárea (79%), seguida de la macrosomía y la prematuridad (ambas con 25%). Con respecto al aumento de peso, la mayoría se situó en el rango de 10 a 15 kg, seguido del rango de más de 25 kg. En los embarazos

posteriores, la cesárea se elevó a un 93%. La prematuridad y macrosomía bajaron a 18,7% y 0%, siendo esta última significativa ( $p = 0,02$ ). La DG (6,2%) e hipertensión (3,1%), mostraron tendencia a ser menores en este grupo. El aumento de peso sobre 25 kg disminuyó significativamente ( $p = 0,04$ ). Al considerar sólo a las 10 pacientes con embarazo tanto antes como después de la cirugía, encontramos una tendencia a desarrollar menos hipertensión, prematuridad y ganancia de peso sobre 20 kg. **Conclusión:** En concordancia con la literatura internacional, nuestros resultados muestran una evolución benigna del embarazo posterior a la cirugía, al disminuir el riesgo de cesárea, macrosomía, prematuridad y la ganancia excesiva de peso durante el embarazo.

### **P 103 - SEGUIMIENTO A UN AÑO POSTERIOR A REIMPLANTE DE DISPOSITIVO ENDOSCÓPICO DE BYPASS DUODENO Y EYUNAL**

*F Muñoz, C Muñoz, A Escalona, F Pimentel, D Turiel, C Gómez.*  
Departamento de Cirugía Digestiva, Pontificia Universidad Católica de Chile.

**Antecedentes:** El dispositivo de bypass duodeno-yeyunal (DJBL, GI Dynamics, Inc., Lexington, MA) es un dispositivo implantado endoscópicamente que simula la exclusión de duodeno y yeyuno de un bypass gástrico en Y de Roux. El implante de DJBL ha sido evaluado por un año como tratamiento primario a la obesidad mórbida y a la diabetes mellitus tipo 2. El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad, pérdida de peso y cambios metabólicos posterior a un año del reimplante del DJBL. **Métodos:** Veinticuatro (24) sujetos obesos previamente implantados con el DJBL por 52 semanas y quienes completaron por lo menos 31 semanas de seguimiento posterior al explante del DJBL fueron invitados a participar de este estudio. Los sujetos fueron seleccionados basados en su condición médica general y hallazgos endoscópicos a las 32 semanas de seguimiento. Durante el primer implante del DJBL, estos sujetos perdieron  $20,3 \pm 10$  kg y  $43,1 \pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup> de su IMC de base. El IMC al retiro y reimplante fue de  $35,8 \pm 4,4$  y  $37,7 \pm 11,7$  kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. **Resultados:** Diecinueve (19) de los 24 sujetos elegibles fueron reimplantados con un DJBL. 11 sujetos a las 32 semanas y 8 sujetos a las 50 semanas de seguimiento. Dos (2) sujetos que no pudieron ser reimplantados a las 32 semanas post explante fueron reimplantados en un segundo intento a las 52 semanas. El tiempo promedio del procedimiento y del uso de rayos X fue de  $25,0 \pm 13$  y  $5,0 \pm 3,5$  min respectivamente. No hubo complicaciones en relación al procedimiento y hubo 5 retiros endoscópicos precoces, todos correspondientes a pacientes reimplantados a las 32 semanas. En la población que completó un año, el peso corporal total perdido desde el implante y el reimplante fue de  $23,5 \pm 12,9$  kg ( $p < 0,0001$ ) y  $7,6 \pm 3,8$  kg ( $p < 0,0001$ ) respectivamente correspondiendo a un 21,7  $\pm$  10,5% y un 8,4  $\pm$  4,3% del peso corporal total. **Conclusión:** El DJBL puede ser reimplantado en sujetos que fueron previamente implantados durante un año. El reimplante de el DJBL facilita la mantención de la pérdida de peso, pérdida de peso adicional y mejoramiento de las comorbilidades.

### **P 104 - EPIDEMIOLOGÍA DE LA FRACTURA OSTEOPORÓTICA DE CADERA EN LOS ADULTOS MAYORES DE CHILE**

*Marta San Juan, Gerson Ocares, Paula Barra, Iván Quevedo.*  
Sección Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Concepción.

La fractura osteoporótica de cadera es la expresión más temida de la osteoporosis dada su alta morbimortalidad. Este tipo de fractura se presenta generalmente sobre la séptima década de la vida y varía su inci-

dencia según sexo, raza y región del planeta. Según nuestra revisión el último reporte publicado relacionado con la epidemiología de la fractura de cadera en Chile data del 1997. **Objetivos:** Actualizar los datos epidemiológicos existentes, determinando la incidencia de fractura de cadera en adultos mayores según sexo, la relación hombre mujer en la fractura osteoporótica de cadera, comparar las tasas obtenidas para establecer diferencias entre zonas geográficas y determinar la estadía hospitalaria por fractura de cadera. **Diseño:** Estudio de incidencia. **Materiales y Métodos:** Se estudiaron los datos de los egresos hospitalarios del MINSAL por fracturas de cadera en mayores de 65 años por sexo y por región entre los años 2006-2009. Los datos de población se obtuvieron desde los registros del INE, utilizándose las proyecciones de población estimada al 30 de junio del 2005 para el cálculo de tasas de incidencia de los años 2006 y 2007, y al 30 de junio de 2010 para los cálculos de 2008 y 2009. **Resultados:** En el período 2006-2009 se registraron 24.334 fracturas de cadera en mayores de 65 años en Chile. Del total 18.698 (76,8%) eran mujeres, lo que da una relación mujer hombre de 4,3:1. La tasa de incidencia de fractura de cadera en la población adulta mayor fue de 430,8 x 100.000 habitantes. Se encontraron tasas similares en todas las regiones del país, manteniéndose una relación mujer hombre similar. Los días de hospitalización por fractura de cadera equivalen al 1,3% de todas las estadías por todas las causas. El promedio de estadía por fractura de cadera en el adulto mayor fue de 13,7 días, muy superior a la estadía hospitalaria promedio por otras causas que fue de 5,7 días. **Conclusiones:** La incidencia de fractura osteoporótica de cadera del adulto mayor de nuestro país es una de las mayores de Latinoamérica, pero se ubica en el promedio a nivel mundial. La relación mujer hombre de nuestra población es similar a la de los países europeos. No encontramos diferencias relacionados con la latitud o con regiones de nuestro país que tuviesen un componente de poblaciones originales elevado.

### **P 105 - COSTO ECONÓMICO DIRECTO DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS DE CADERA DEL ADULTO MAYOR EN EL SISTEMA DE SALUD PÚBLICA DE LA REGIÓN DEL BÍO-BÍO**

*Gerson Ocares, Paula Barra, Marta San Juan, Iván Quevedo.*  
Sección Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

**Introducción:** La osteoporosis es una enfermedad en la cual la cantidad y la calidad del hueso están disminuidas, lo que aumenta el riesgo de fractura. Afecta a una de cada 3 mujeres y a uno de cada 5 hombres sobre los 50 años. La fractura osteoporótica de cadera es la expresión clínica más temida de la osteoporosis dada su elevada morbimortalidad. Existe escasa información que muestre el impacto económico de las fracturas osteoporóticas de cadera en el sistema público chileno. **Objetivo:** Realizar un estudio de los costos directos atribuibles a la fracturas osteoporóticas de cadera en el sistema público de la región del Bio-Bío. **Método:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal analizando los egresos por fracturas de cadera en los pacientes mayores de 65 años en un período de 6 años (2006-2011) en el Hospital Traumatológico de Concepción. Se calculó el costo asociado a cada paciente según días cama, insumos y procedimientos según los valores correspondientes a los códigos descriptos para cada intervención. No se evaluaron los costos de la rehabilitación. **Resultados:** Se observó que el total de pacientes egresados por fracturas de caderas en mayores de 65 años en un período de 6 años un 73,9% corresponde a mujeres y un 26,1% a hombres. La edad promedio fue de 81 años (81 años en mujeres y 80 años en hombres). La edad máxima observada en mujeres

fue de 103 años y en hombre de 100 años. En hombres y en mujeres se observó un mayor número de eventos sobre los 80 años de edad (53 y 60% respectivamente). El promedio de días de hospitalización fue de 13,3 días por paciente (mínimo 1 día y máximo 146 días), con un total de 13.813 días de hospitalización en los 6 años. El costo individual relacionado a día cama corresponde a \$382.400 (US\$790) en promedio por paciente. Se realizaron procedimientos quirúrgicos a los 71% de los pacientes. El costo promedio de una intervención quirúrgica por paciente corresponde a \$777.472 (US\$1606). **Conclusiones:** El costo económico directo de las fracturas osteoporóticas de cadera en el adulto mayor atendido en el sistema público de la región del Bio-Bío es de US\$2396 por cada paciente hospitalizado, sin considerar los honorarios del equipo de salud, el costo administrativo, la infraestructura utilizada y la rehabilitación. Los costos directos son similares a los descritos en otros países Latinoamericanos, y significativamente inferiores a los de países desarrollados.

### P 106 - UTILIDAD DEL CINTIGRAMA DE PARATIROIDES EN UN HOSPITAL PÚBLICO

Nicolet Riquelme<sup>1</sup>, Valentín Valdés<sup>1</sup>, María Soledad Báez<sup>2</sup>, Victoria Novik A.<sup>3</sup>, Claudio Opazo<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Internos Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. <sup>2</sup>Servicio de Medicina, Departamento Endocrinología, Cátedra de Medicina, Hospital Dr. Gustavo Fricke Viña del Mar. <sup>3</sup>Cátedra de Medicina Hospital Dr. Gustavo Fricke Viña del Mar, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. <sup>4</sup>Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar.

**Introducción:** La solicitud de Cintigrama Paratiroideo (CP) en nuestro hospital tiene indicaciones imprecisas. **Objetivos:** Determinar la utilidad de los CP solicitados en Hiperparatiroidismo (HPT), describir las características clínicas y bioquímicas de estos pacientes, relacionar los valores de Parathormona intacta (PTHi) con los resultados del CP. **Materiales y Método:** Estudio de tipo analítico observacional retrospectivo. Se analizaron las fichas clínicas e informes de los CP de tipo SPECT realizados entre diciembre de 2004 hasta abril de 2011. Se excluyeron pacientes en quienes no se tuvo acceso a la ficha clínica y/o no se encontraron registrados los valores de PTHi, calcio o fósforo. Se describieron las variables clínicas y bioquímicas. Se utilizó el programa Stata 10.0, se utilizaron los test de Shapiro Wilk,  $\chi^2$ , Kruskal Wallis y Corrección de Bonferroni. Significativo:  $p < 0,05$ . Se intentó predecir el rendimiento del CP según el valor de PTHi, a través del uso de curvas ROC. **Resultados:** Se analizaron 57 CP SPECT de 50 individuos (33 hombres). La etiología del HPT correspondió al HPT Terciario (HPTT) en 29 sujetos (50,87%), HPT Primario (HPTP) 14 (24,56%) e HPT Secundario (HPTS) 14 (24,56%). La causa del HPTS fue insuficiencia renal crónica (9 casos) y déficit de vitamina D (5 casos). La edad en pacientes con HPTS fue mayor que los con HPTP o HPTT (66 versus 51 (HPTP) y 55 (HPTT) años,  $p < 0,03$ ). Los CP fueron solicitados en su mayoría por nefrólogos (42%) y el motivo de solicitud más frecuente fue para la confirmación diagnóstica (62%). Cuando se solicitó para localización del HPT, se obtuvo un 91% de CP alterados ( $p < 0,004$ ). Los niveles de PTHi se relacionaron con el resultado del CP ( $p < 0,0001$ ), cuando el CP fue normal, la mediana de PTHi fue 122 pg/ml (RI 100,5-204) versus 1561 pg/ml (RI 219-2.236) en los casos de CP patológico. La curva ROC obtuvo que el mayor rendimiento del CP fue con un punto de corte de PTHi de 434 pg/ml (Sensibilidad 78% y Especificidad 68%), con un área bajo la curva de 0,74. **Conclusiones:** El CP fue solicitado inadecuadamente en pacientes con HPT sin indicación quirúrgica, especialmente en los con HPTS, lo cual puede

disminuir el rendimiento de este examen. A mayores niveles de PTHi existió una mayor probabilidad de encontrar un CP positivo. Cuando el motivo de solicitud del CP fue la localización preoperatoria, el rendimiento fue excelente.

### P 107 - HIPERPARATIROIDISMO RECURRENTE: REPORTE DE UN CASO

Andrea Sepúlveda, Daniela Eugenin, Daniela Ávila, Antonella Sanquineti, Patricio Cabané.

Servicio de Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile y, Clínica Santa María.

Hombre 69 años, con antecedentes de hiperparatiroidismo primario (HPT) clásico (hipercalcemia, hipofosfemia, litiasis urinaria y osteoporosis) operado en 1996. La anatomía patológica: 2 adenomas paratiroides derechos superior e inferior, atrofia de la paratiroides superior izquierda. Ant. Mórbidos: diabetes Mellitus 2, HTA, estenosis aórtica op., carcinoma de colon op. Ant. familiares 1 hermana de 8 con HPT, se descarta NEM 1 y 2. Evoluciona con hipercalcemias leves (menor a 11 mg/dl) que se normalizan en 2007. En 2012 consulta por problemas auditivos, en la evaluación preoperatorio aparece calcemia de 11 mg/dl, en el lapso de 2 meses la calcemia se eleva hasta 13,9 fosforo cae: 1,8mg/dl y aumento progresivo de la PTHh (de 196 a 464 pg/ml). VIT D 5,26 ng/ml, calciuria de 24 h 414. El cintigrama y la ecotomografía de tiroides confirman aumento de tamaño de la paratiroides inferior izquierda por lo que es reintervenido. Se realizó extracción del adenoma y resección del 50% de la paratiroides superior izquierda que estaba aumentada de tamaño. La PTH turbo intraoperatoria (PTHi) disminuyó de 1998 pg/ml a 66 pg/ml con la extracción del adenoma y luego de la resección de la otra glándula disminuyó a 33 pg/ml. La biopsia definitiva concluyó: hiperplasia difusa de células principales de ambas paratiroides. **Discusión:** El HPT es el estado resultante del exceso de PTH secretado autónomamente. Las principales causas de HPT son adenomas (80%), hiperplasias (15%), carcinoma (3%). El 90% de los pacientes con HPT se resuelven con la primera paratiroidectomía. El resto de los pacientes se presenta con hipercalcemias persistentes en post operatorio inmediato o hipercalcemias recurrente aquella que se presenta por un período > 6 meses de normocalcemia. Las principales causas de recurrencia de un HPT es un segundo o adenoma ectópico, resección incompleta de una hiperplasia paratiroidea. Menos comúnmente se trata de carcinoma paratiroideo no diagnosticado u otro diagnóstico no correspondiente a un HPT primario. Se presenta este caso dado que recidiva del HPT es poco frecuente, nuestro caso recidivó 15 años después de la primera cirugía. Clínicamente dado el nivel y aumento rápido de PTHi impresionaba que pudiese corresponder a un carcinoma paratiroideo, que se descartó con la histología. Por otro lado, queremos destacar la utilidad de la PTHi intraoperatoria dado que discrimina enfermedad uni o multiglandular y por ende predice un mejor resultado quirúrgico.

### P 108 - HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO ECTÓPICO MEDIANTE UN CASO

Carlos Utreras, Pamela Salazar, Elisa Millar E, Jesús Véliz, Nelson Wohlk.

Departamento de Endocrinología, Hospital del Salvador. Universidad de Chile.

**Introducción:** El Hiperparatiroidismo primario es una patología frecuente con una incidencia de 30 casos por 100.000 personas. El 80% se debe a un adenoma de paratiroides, más del 15% a hiperplasia glandu-

lar y en raros casos a adenocarcinoma de paratiroides. Los adenomas ectópicos de paratiroides son poco frecuentes, alcanzando el 5-10% de los hiperparatiroidismos primarios, de los cuales 2% son mediastínicos. Presentamos caso de hiperparatiroidismo primario por adenoma ectópico mediastínico. **Caso clínico:** Hombre, 77 años, antecedentes mórbidos previos de HTA, ERC etapa II, fibrilación auricular. Diagnóstico reciente de tumor de recto. Ingresa para resolución quirúrgica. Biopsia muestra adenoma vellosa con alto grado de displasia epitelial. Se realiza resección rectosigmoidea anterior. Cursa con encefalopatía toxica metabólica. Se pesquiza calcio total corregido de 13,7mg/dl (VN: 8,4 a 10,2), fosforo 2,2mg/dl (2,3 a 4,7). Se inicia terapia con volemicación y diuréticos sin respuesta. Finalmente, se administra pamidronato 60mg. con descenso de calcio hasta 9,5mg/dl y recuperación neurológica. PTH en 1319,6 pg/ml (VN ≤ 72). Ecografía cervical: con parénquima tiroideo normal no visualizando paratiroides. TC99m-sestamibi/SPECT/CT: nódulo hipercaptante de 25 mm, situado en mediastino anterior, 5 cm caudal a horquilla esternal. No se identifican focos de contrastes paratiroideo hiperfuncionante en cuello. Se realiza videotoracoscopia. Se identifica lesión preaortica en mediastino anterior de 3cm, con áreas quísticas. Se reseca lesión tumoral. Biopsia compatible con adenoma paratiroideo. Control día catorce post cirugía, calcio corregido 9,6 mg/dl. **Discusión:** Las glándulas paratiroides son más variables en su ubicación que cualquier otra glándula endocrina. Situación atribuida a la migración anormal durante la embriogénesis. La ubicación glandular ectópica puede encontrarse desde el ángulo de la mandíbula y bifurcación carotidea al mediastino anterior y pericardio. La localización y resección de glándulas paratiroides ectópicas sigue siendo un reto. No existen características clínica, bioquímicas o patológicas patognomónicas de los adenomas ectópicos. Algunos estudios los asocian con niveles de calcio más elevados al igual que el tamaño del adenoma, como también se describe en el carcinoma paratiroideo. Por otra parte, niveles elevados de PTH se han asociado con mayor incidencia en algunos cánceres, como el cáncer de colon.

#### P 109 - HIPOACONDROPLASIA Y ACANTOSIS NIGRICANS EN UNA FAMILIA

*Marcela Molina<sup>1</sup>, Regina Moreno<sup>2</sup>, Francia Paleo<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Unidad de Endocrinología, Hospital Regional de Temuco, Departamento de Pediatría Universidad de La Frontera; <sup>2</sup>Unidad de Genética, Hospital Regional de Temuco, Departamento de Ciencias Básicas Universidad de La Frontera. <sup>3</sup>Residente de Pediatría, Universidad de La Frontera, Temuco.

**Introducción:** La hipocondroplasia es un tipo sutil de displasia esquelética, caracterizada por talla baja desproporcionada, con acortamiento de extremidades, macrocefalia e hiperlordosis semejante a la acondroplasia pero de manifestación más leve y variable, heredado de forma autosómico dominante y en la mayoría de los casos, producido por mutaciones del gen del receptor 3 del Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGFR3). La acantosis nigricans (AN) es un trastorno proliferativo epidérmico con hiperqueratosis que se manifiesta por placas aterciopeladas y marrones en zonas de pliegues, aunque ocasionalmente puede verse afectadas otras zonas. Su variante familiar ha sido reconocida como parte de algunas alteraciones genéticas que involucran la mutación del gen FGFR3. La asociación de mutación del gen FGFR3 con acantosis nigricans se ha reconocido en síndromes como SADDAN que es una condición clínica grave y letal y Crouzon con AN. Hace pocos años se reconoció y describió la entidad clínica de hipocondroplasia con acantosis nigricans debido a mutación K650Q

en gen FGFR3. **Caso clínico:** Se describe una familia compuesta por madre, hijo de 10 años e hija de 2 años de distinto padre, con fenotipo de hipocondroplasia con acantosis nigricans. Se realizó estudio radiológico que resultó compatible con hipocondroplasia y estudio bioquímico que descartó causa metabólica de la AN en madre y su hijo. La hermana menor presenta también talla baja con acantosis nigricans de inicio precoz (Peso 9,45 kg - Talla 73,5 cm p 0,01 - DE -3,69). Está pendiente realizar estudio molecular en esta familia. **Discusión:** Las distintas mutaciones en el gen FGFR3 afectarían de distinta forma la actividad del receptor, lo que resultaría en las distintas entidades clínicas. El reconocimiento clínico de esta rara entidad es importante para orientar el estudio etiológico de un paciente con talla baja, ya que desde hallazgos clínicos y antecedentes familiares se puede tener un alto índice de sospecha de una entidad poco común asociada a talla baja y así orientar su estudio y seguimiento, y realización de estudio molecular para confirmación diagnóstica.

#### P 110 - OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA JUVENIL SEVERA. REPORTE DE UN CASO

*Jeannette Linares<sup>1</sup>, María Isabel Hernández<sup>1</sup>, Ximena Gaete<sup>1,2</sup>, Verónica Mericq<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. <sup>2</sup>Hospital Clínico San Borja Arriarán.

**Introducción:** La osteoporosis idiopática juvenil (OIJ) es una entidad rara, caracterizada por una forma primaria de osteoporosis, transitoria, no heredada, de presentación temprana con fracturas vertebrales y/o metafisiarias y cuyo diagnóstico debería ser de descarte. **Caso clínico:** Niño de 8 años, derivado a neurología por alteración de la marcha. Desde los 6 años, refiere talalgia a derecha asociada a marcha dificultosa y trofismo disminuido en extremidades inferiores. Evaluado a los 6 años 4 meses, sin compromiso neurológico, cintigrama óseo muestra apofisitis del calcáneo. Inicia rehabilitación que el paciente rechaza por dolor. Por persistencia de síntomas, evaluado un año después, radiografía de tobillo muestra severa osteopenia, siendo derivado a endocrinología infantil. Sin historia de fracturas ni fármacos. Ingesta adecuada de calcio y exposición diaria al sol. Al examen físico: cifosis, marcha inestable, trofismo disminuido en extremidades inferiores, escleras y dientes normales, rosario costal (-), ensanchamiento de metafisis (-), genitales prepuberales. Laboratorio: fosfatasa alcalina (FA) 300 U/L, calcio 9 mg/dl, fósforo 4,9 mg/dl, PTH 17,3 pg/ml, 25 OH vitamina D 15,3 ng/ml. Función renal, gases, perfil hepático, hemograma normales. Estudio de esqueleto completo: múltiples fracturas vertebrales por compresión, osteopenia generalizada. Densitometría ósea (DMO): columna lumbar L2-L4 0,345 gr/cm<sup>2</sup> Z score -4,2; cuello femoral derecho 0,299 gr/cm<sup>2</sup> Z score -4,16, cuello femoral izquierdo 0,361 gr/cm<sup>2</sup> Z score -3,54. Resonancia magnética columna: fracturas por compresión de vértebras lumbares y torácicas bajas, sin infiltración ni masas adyacentes. Biopsia ósea: ausencia de actividad de osteoblastos y osteoclastos, remplazo focal de médula ósea por tejido fibroso, sin infiltración histiocítica. **Conclusión:** osteoporosis. **Evolución:** inicia rehabilitación, corsé, ingesta de lácteos más calcio (1000 mg/día) y vitamina D 2000 UI al día. Controlado a los 6 meses, laboratorio de metabolismo calcio fósforo normal y mejoría de 25OH vitamina D. DMO sin cambios importantes. **Conclusión:** La OIJ debería ser uno de los diagnósticos diferenciales y de descarte frente a un paciente con osteoporosis generalizada en la niñez. La gravedad de su presentación es variable, aunque su pronóstico es favorable, en los casos severos, la deformidad ósea puede persistir.

### P 111 - SÍNDROME DE MC CUNE-ALBRIGHT: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO CON 20 AÑOS DE EVOLUCIÓN: ENDOCRINOPATÍAS HIPERFUNCIONANTES Y DISPLASIA ÓSEA CRANEAL

*Ana Luisa Plaza, Fernando Molt, Valentina Riquelme, Fernando Blumel.*

*Servicios de Medicina y Neurocirugía, Hospital de Coquimbo. Servicio Radiología IMATEC.*

El síndrome de McCune Albright (SMA) es infrecuente. Se caracteriza por la tríada: displasia fibrosa poliostótica (DFP), manchas café con leche (MCL) y endocrinopatías hiperfuncionantes, resultado de una mutación somática del gen codificador de la proteína G. Tiene escasas herramientas terapéuticas especialmente para la DFP que puede ser agresiva, cursando con dolor invalidante, fracturas, atrapamientos nerviosos, trastornos de audición, visión y deformidad facial. El objetivo de este caso clínico es reportar la evolución de este síndrome de difícil manejo. **Caso:** Mujer de 20 años con pubertad precoz y desarrollo de caracteres sexuales secundarios en la infancia. Se inicia tratamiento con análogos de GnRh a los 5 años de edad. Primer cuadro de Displasia ósea en fémur izquierdo a los 10 años que se trata con fisioterapia. Abandona controles, sólo en terapia conductual los últimos años. Con-

sulta actualmente por cefalea persistente y progresiva, e historia de oligo-menorrea. *Examen Físico:* facie simétrica, peso 63 K, talla: 1,52 m, MCL en región cervical, sin galactorrea, sin cambios acrales. **Resultados:** *Exámenes:* Prolactina 1.045 ng/ml, Gh: 5,5 ng/ml, (no frena con carga de glucosa) IGF1: 649 ng/ml, LH: 0,1 mUI /ml, FSH: 0,24 mUI/ml, Estradiol 17-beta: 72,3 pg/ml, H. tiroideas, cortisol, ACTH, Ca, P, PTH y exámenes generales normales. *Imágenes:* TAC de senos paranasales y base del cráneo: DFP del hueso esfenoidal, temporal, frontal y peñasco derecho con ocupación del seno esfenoidal y desviación nasoseptal obstructiva, compromiso del conducto vidiano, agujero redondo y estrechamiento de la fosa pterigopalatina. RNM de cerebro: tumor selar de 15 mm con extensión paraselar izquierda e invasión del seno cavernoso, comprometiendo carótida ipsilateral. Se inició tratamiento con cabergolina 2 mg/sem, Octreotide 20 mg/m, y pamidronato de 90mg IM. Evolucionó con mejoría de la cefalea y reglas regulares. Prolactina control: 92 ng/ml. IGF-1: 650 ng/ml. **Conclusiones:** Paciente con acromegalia y hiperprolactinemia tumoral secundaria a macroadenoma. Se considera la terapia primaria con cabergolina y octreotide dada la dificultad de un abordaje neuroquirúrgico por las lesiones de DFP que comprometen el cráneo. Se describe que estas lesiones suelen entrar en remisión en etapa post puberal, pero en pacientes con tumor de Gh las lesiones pueden activarse en edad adulta y tener un curso más agresivo, como nuestra paciente.