

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Sumario

Carta abierta del

Presidente de la Sociedad Chilena
de Endocrinología y Diabetes.
pág. 4

Editorial

Celebrando un trienio.
pág. 6

Artículos Originales

Sensibilidad diagnóstica de los distintos
tiempos de la prueba de estímulo con clonidina,
indicada para descartar deficiencia de hormona
de crecimiento en niños con talla baja.
pág. 8

Influencia de la Diabetes Mellitus
tipo 2 en el deterioro cognitivo en
un grupo de adultos mayores.
pág. 13

Casos Clínicos

Síndrome de carcinoide con manifestación
valvular cardíaca inicial. A raíz de un caso clínico.
pág. 18

Metástasis cerebral de carcinoma
diferenciado de tiroides.
pág. 23

Artículos de Revisión

Diabetes mellitus y piel: Lesiones
cutáneas y su significado clínico.
pág. 26

El tejido graso como modulador endocrino:
Cambios hormonales asociados a la obesidad.
pág. 32

Artículos por Invitación

Hemoglobina glicosilada A1c como criterio
diagnóstico de diabetes y pre-diabetes.
pág. 38

Imágenes de patología hipofisiaria y
de la cavidad selar.
pág. 44

Entrevista

Dr. Daniel Drucker.
pág. 59

Documentos

Historia de ALAD.
pág. 61

ALAD en el presente.
pág. 64

ALAD en el futuro.
pág. 66

Summary

Open letter from the

President of the Society of
Endocrinology and Metabolism.
pp. 4

Editorial

Celebrating a triennium.
pp. 6

Original Articles

Timing of growth hormone peaks during
the clonidine provocation test.
pp. 8

Cognitive decline among diabetic and
non-diabetic older subjects.
pp. 13

Case Reports

Carcinoid syndrome presenting as
valvular disease. Report of one case.
pp. 18

Brain metastases of a differentiated
thyroid cancer. Report of one case.
pp. 23

Review Articles

Skin lesions associated with diabetes mellitus.
pp. 26

Adipose tissue as an hormonal regulator.
Hormonal changes associated to obesity.
pp. 32

Invited Reviews

Glycosylated hemoglobin as a diagnostic criterion
for diabetes and pre diabetes.
pp. 38

Pituitary pathology images and the cavity selar.
pp. 44

Interview

Dr. Daniel Drucker.
pp. 59

Documents

The History of ALAD
pp. 61

The present of ALAD
pp. 64

The future of ALAD
pp. 66

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

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

Editor

Dr. José Manuel López Moreno

Co-Editor Médico

Dra. Gloria López Stewart

Co-Editor Bioestadístico

Dr. Gabriel Cavada Chacón

Traducción al inglés

Dr. Daniel Bunout Barnet

Secretaría

Srta. Katterine Aravena Hernández

Comité Editorial Asesor

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

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

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

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

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

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

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

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

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes 2011

Valor de las Suscripciones:

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

Todos los valores señalados precedentemente incluyen IVA.

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

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

Dirección Postal Revista SOCHED

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

Tel: (56) - 02 - 223 0386

(56) - 02 - 753 5555

Fax: (56) - 02 - 753 5556

e-mail: revendodiab@soched.cl

Producción

Editorial IKU Ltda.

Manquehue Sur 520 Of. 328, Las Condes.

Santiago de Chile.

Tel/Fax (2) 212 63 84

E-mail: mcristina@editorialiku.cl



SOCIEDAD CHILENA DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES

Fundada el 4 de Junio de 1958.

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

Directorio 2011 - 2013

Presidente

Dr. Néstor Soto I.

Past Presidente

Dr. Nelson Wohllk G.

Vicepresidente

Dr. Gilberto González V.

Secretaria General

Dra. Carmen Carrasco M.

Tesorero

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Directores

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

Invitada como representante de Becados

Dra. Patricia Gómez G.

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

Comité Científico

Comité de Investigación

Comité de Ética

Comité de Socios

Comité de Docencia

Comité Página Web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaria: Sra. Ximena Quinteros F.

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

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

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

Contenido

Carta abierta del Presidente de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes. Néstor Soto I.	4
Editorial Celebrando un trienio. José M. López M.	6
Artículos Originales Sensibilidad diagnóstica de los distintos tiempos de la prueba de estímulo con clonidina, indicada para descartar deficiencia de hormona de crecimiento en niños con talla baja. Francisca Grob L., Marcela Molina P., Patricio Romero M., Alejandro Martínez-Aguayo, Anita Codoceo, Gabriel Cavada C. y Hernán García B. Influencia de la diabetes mellitus Tipo 2 en el deterioro cognitivo en un grupo de adultos mayores. Victoria Novik A., Soledad García F., Francisca Heller F. y Javiera Mercado A.	8
Casos Clínicos Síndrome de carcinoide con manifestación valvular cardíaca inicial. A raíz de un caso clínico. Álvaro Ríos S., Jesús Véliz, Claudio Parra y Nelson Wohlk. Metástasis cerebral de carcinoma diferenciado del tiroides. Sergio Merino O., Miguel Domínguez E., Erika Díaz V., Félix Vásquez R., Carolina Guzmán N., Beatriz Jiménez R. y Gilberto Pérez P.	13
Artículos de Revisión Diabetes mellitus y piel: Lesiones cutáneas y su significado clínico. M. Magdalena Farías N., Marianne Kolbach R., Valentina Serrano L. y Ariel Hasson N. El tejido graso como modulador endocrino: Cambios hormonales asociados a la obesidad. René Baudrand B., Eugenio Arteaga U. y Manuel Moreno G.	18
Artículos por Invitación Hemoglobina glicosilada A1c como criterio diagnóstico de diabetes y pre-diabetes. Pilar Durruty A. y María Gabriela Sanzana G. Imágenes de patología hipofisiaria y de la cavidad selar. Isidro Huete L. y Pablo Riquelme M.	23
Entrevista Dr. Daniel Drucker. Isabel Errázuriz C.	26
Documentos Historia de la ALAD. Manuel García de los Ríos. ALAD en el presente. Carmen Gloria Aylwin H. ALAD en el futuro. Gloria López S.	32
Ética Humanismo y Sociedad Una mirada resiliente. José Carlos Bermejo.	38
Personajes de la Endocrinología Dr. Thomas Addison. José Manuel López M.	44
Rincón de la Bioestadística Modelación estadística: La regresión logística (parte II). Gabriel Cavada Ch.	49
Educación de pacientes Cirugía bariátrica y su relación con el sistema hormonal. Beneficios y riesgos. Adaptado de Hormone Foundation, USA.	59
Autoevaluación Preguntas de Endocrinología, Endocrinología Infantil y Diabetes Mellitus. José M. López M., Gloria López S. y Hernán García B.	61
Noticias desde SOCHED Informaciones. Calendario de Cursos, Simposios y Congresos.	64
Tercer año de vida de la revista Chilena de Endocrinología y Diabetes Cuenta a SOCHED. José Manuel López M.	66
Instrucciones a los autores	68
Índice de temas y autores año 2010	70

Content

Open letter from the President of the Society of Endocrinology and Metabolism. Néstor Soto I.	4
Editorial Celebrating a triennium. José M. López M.	6
Original Articles Timing of growth hormone peaks during the clonidine provocation test. Francisca Grob L., Marcela Molina P., Patricio Romero M., Alejandro Martínez-Aguayo, Anita Codoceo, Gabriel Cavada C. and Hernán García B. Cognitive decline among diabetic and non-diabetic older subjects. Victoria Novik A., Soledad García F., Francisca Heller F. and Javiera Mercado A.	8
Case reports Carcinoid syndrome presenting as valvular disease. Report of one case. Álvaro Ríos S., Jesús Véliz, Claudio Parra and Nelson Wohlk Brain metastases of a differentiated thyroid cancer. Report of one case. Sergio Merino O., Miguel Domínguez E., Erika Díaz V., Félix Vásquez R., Carolina Guzmán N., Beatriz Jiménez R. and Gilberto Pérez P.	13
Review articles Skin lesions associated with diabetes mellitus. M. Magdalena Farías N., Marianne Kolbach R., Valentina Serrano L. and Ariel Hasson N. Adipose tissue as an hormonal regulator. Hormonal changes associated to obesity. René Baudrand B., Eugenio Arteaga U. and Manuel Moreno G.	18
Invited review Glycosilated hemoglobin as a diagnostic criterion for diabetes and pre diabetes. Pilar Durruty A. and M. Gabriela Sanzana G. Pituitary pathology images and the cavity Selar. Isidro Huete L. and Pablo Riquelme M.	23
Interview Dr. Daniel Drucker. Isabel Errázuriz C.	26
Documents History of ALAD. Manuel García de los Ríos. The present of ALAD. Carmen Gloria Aylwin H. The future of ALAD. Gloria López S.	32
Ethics, humanism and society A resilient look. José Carlos Bermejo.	38
Outstanding endocrinologists Dr. Thomas Addison. José Manuel López M.	44
Biostatistics corner Statistical Modelling: The logistic regression (Part II). Gabriel Cavada Ch.	49
Patient education Bariatric surgery and its relationship with the hormonal system. Risks and benefits. Adapted from Hormone Foundation, USA.	59
Self-assessment Questions about endocrinology and pediatric endocrinology. José M. López M., Gloria López S. and Hernán García B.	61
News from SOCHED Information. Calendar of courses, symposia and meetings.	64
Third year of life of Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes Recount. José Manuel López M.	66
Instructions for authors	68
Subject and author 2010 index	70

Carta Abierta

Carta abierta del Presidente de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

President of the Society of Endocrinology and Metabolism

A ún resuenan los ecos del multitudinario XIV Congreso Latinoamericano de Diabetes celebrado recientemente en Santiago, en conjunto con nuestro XXI Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes. Para nuestra Sociedad, y en especial para el Comité organizador local, este evento constituyó un desafío mayor. La asistencia superior a dos mil congresales y un programa científico con seis salas funcionando simultáneamente durante cuatro días, con muchas necesidades logísticas que fueron superadas eficientemente, demuestra la madurez que hemos alcanzado como Sociedad Científica y la alta convocatoria que estamos logrando en nuestras reuniones.

Sin embargo, la vida societaria no se detiene y nos plantea nuevos desafíos y necesidades. Para el período 2010-2012 que me corresponderá presidir, estamos inspirados en la carta de navegación surgida después del taller de Planificación estratégica realizado en octubre de 2008 en el Cajón del Maipo. En dicho taller se acordó, entre otras cosas, avanzar en los siguientes impulsos estratégicos:

1. Potenciación de la calidad de la disciplina.
2. Fomento de la investigación.
3. Crecimiento, compromiso, ética y cohesión de la SOCHED.
4. Integración e interacción nacional e internacional.
5. Influencia y presencia a nivel nacional.
6. Profesionalización de la gestión.

En la última década la Sociedad ha caminado con paso muy seguro para el logro de nuestra misión y se han tomado decisiones fundamentales, las cuales debemos continuar y reforzar. Sólo por nombrar algunas destaco: la creación y mantención de la página web, el lanzamiento de nuestra revista, el apoyo para estadias de perfeccionamiento en el extranjero de socios en formación, el financiamiento de proyectos de investigación, el apoyo, en conjunto con el laboratorio Merck Serono, para financiar a un becado de la especialidad y, recientemente, la creación de una beca para una persona en formación en Ciencias Básicas. Respecto a este último punto, me parece que necesitamos incrementar nuestra relación con investigadores básicos, ya que han significado un aporte fundamental y permiten distinguir a nuestra Sociedad de otras similares. Sería deseable contar a corto o mediano plazo con un mayor número de socios de Ciencias básicas que trabajen en temas de la especialidad.

Además del apoyo económico para proyectos de investigación actuales y futuros, tenemos la necesidad de conocer más en detalle la realidad de algunas patologías endocrinológicas a nivel país, que por su relevancia demandan que tengamos muy bien caracterizada a dicha población. Por este motivo, propondré al directorio el financiamiento de estudios o registros nacionales que nos entreguen dicha información. Creo que la mejor inversión que podemos hacer con nuestros recursos económicos debe estar orientada a favorecer la generación de nuevo conocimiento en nuestro medio. También es deseable realizar una evaluación crítica desde el punto de vista científico y de salud pública acerca de lo que está ocurriendo con las patologías endocrinológicas incluidas en el programa de garantías explícitas en salud, para lo cual se programarán las acciones pertinentes.

En relación a las actividades específicas para los socios a realizar durante el próximo período, debo destacar los cursos programados para el 2011. El primero se realizará en abril y será sobre Imágenes en Endocrinología y el segundo, durante agosto, sobre Endocrinología ginecológica y Endocrinopatías en el embarazo. Estos temas fueron elegidos por amplia mayoría en el Directorio y nos parece que vendrán a llenar una importante necesidad de actualización. También queremos innovar en la modalidad de las reuniones clínicas de los sábados, estableciendo una conexión *on line* con los socios de regiones, de modo que ellos puedan también aprovechar esta instancia de actualización. Además, esperamos retomar la realización de cursos regionales de diabetes para los equipos de salud del nivel primario de atención, en las regiones no cubiertas por el Grupo Endocrinológico del Sur.

Carta Abierta

El Congreso del año 2011 se realizará en Antofagasta, como una forma de acercar la especialidad a esa importante región, en la cual nunca se ha realizado y donde ya contamos con cuatro socios activos. Para el 2012 todavía no está decidido el lugar, pero probablemente sea en Punta Arenas, también en la búsqueda de tener presencia en regiones extremas y en lugares donde anteriormente no se ha realizado.

Para mi período me acompañarán en la mesa directiva la Doctora Carmen Gloria Aylwin como tesorera, con la cual he tenido el placer de trabajar en numerosas actividades de la Sociedad y quien fue fundamental en el éxito logrado en el reciente Congreso ALAD, y la doctora Carmen Carrasco como secretaria, quien nos aportará el necesario aire de renovación de las nuevas generaciones. Ellas, junto a los Drs. Gilberto González y Nelson WohlIK, reciente vicepresidente electo y *past presidente*, respectivamente, además de los directores y del suscrito, nos brindaremos por entero para mejorar aún más nuestro caminar e incrementar tanto en cantidad como en calidad las actividades societarias. Para que esto se transforme en una realidad, necesitamos el apoyo y participación de todos y cada uno de nuestros socios.

Dr. Nestor Soto Isla
Presidente SOCHED

Editorial

Celebrando un trienio

Celebrating a triennium

Hace tres años, esta página editorial era encabezada por el título: “Una buena noticia”; la buena nueva era el advenimiento del primer número de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes. Ha pasado un trienio desde aquello, y lo más importante, se han sucedido sin demora 12 números de la Revista. Ella nació como órgano oficial de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes en el año que ésta cumplía medio siglo de existencia. No pudo ser este hecho mejor exponente de un paso de real madurez. Sociedad y Revista siguen compartiendo estrechamente objetivos e intereses dentro de la necesaria independencia editorial a que debe aspirar una publicación respetable.

La factibilidad de realizar esta publicación y cumplir con sus objetivos ha sido responsabilidad compartida de todos los socios de SOCHED. Cada uno de ellos, en su posición, constituye el respaldo humano y científico que permite la consecución y cumplimiento de esa meta. Este Editor da fe del interés y entusiasmo demostrado por el Directorio de SOCHED, el actual y el precedente, en ayudar a profundizar la labor iniciada; estoy seguro que no habrá merma de nadie en el tesón y voluntad para sobrellevar o superar las dificultades, haciendo que el horizonte siga siendo promisorio como el día uno.

Las características gráficas de la publicación son excelentes, lo que ha asegurado una presentación atractiva, armónica y de buen diseño. Los contenidos, que es la parte más difícil de llenar apropiadamente, han respondido a la definición inicial de dar cabida a un amplio abanico temático que va desde lo estrictamente científico en términos de investigaciones, casos clínicos y monografías y otras contribuciones, al humanismo propio y ligado al acto médico, el recuerdo de las figuras señeras de la especialidad, la autoevaluación de los lectores, y pautas de difusión de conocimiento para los pacientes.

La gran lucha entre contenidos adecuados y de calidad y el tiempo de edición, sigue siendo aún una de las debilidades que dan cuenta de la etapa aún incipiente de desarrollo de la publicación. Quizás esta vertiente limitante no esté incorporada en su real dimensión y trascendencia en la conciencia de los lectores y socios de SOCHED. Detrás de cada artículo que se lee hay una notable, generosa y oculta gestación que incluye al autor, a los revisores diligentes, a la mejoría editorial de la presentación, y un trabajo secretarial sin descanso. Todo ello en contra de plazos perentorios que corren sin descanso.

La instalación y desarrollo de la Revista no ha sido fácil, pero ello no podría ser de otro modo porque el desafío en que estamos empeñados es en sí mayúsculo. Sin embargo, lentamente se está instalando una cultura de pertenencia a la Revista, que favorece el ánimo de colaboración expresado en el aporte de contribuciones para publicar.

El Directorio de SOCHED, con el ánimo de disminuir esta debilidad ha diseñado una nueva política de estímulo a las contribuciones, que estará operante a partir de 2011 con el actual número de la Revista. En este tema de la contribución con material de publicación, este Editor no puede dejar de agradecer profundamente la colaboración asidua y eficaz de tres grupos Endocrinológicos, que han llevado el mayor peso en la sustentación de la Revista; esta activa y positiva disposición, que amerita ser destacada ha sido permanente por parte de los grupos de endocrinología de adultos e infantil de la Pontificia Universidad Católica de Chile y el de IDIMI de la Universidad de Chile. En el futuro se espera un creciente compromiso de otros grupos de trabajo de Santiago y provincias.

El financiamiento económico ha transcurrido bajo el signo de un razonable equilibrio y estabilidad evitando constituir una carga onerosa para la Sociedad. A su vez, el avisaje ha cumplido con el buen gusto y la independencia de intereses.

El apego sin desmayos a mantener el calendario de la Revista y cumplir con cada una de los elementos que hacen que la publicación sea reconocida, logro su objetivo cuando el año 2010 fue incluida en el catálogo Latinnex, órgano que cubre todas las publicaciones emanadas de los países Latinoamericanos, Caribe, Portugal y España. El análisis crítico de esta institución considero 35 ítems habiendo satisfecho 28 de ellos. Conocido esos resultados los Editores han hecho los ajustes necesarios para subir dicha cifra a 32. Este año que se inicia habremos completado dichos considerandos, para ir por más al solicitar otros reconocimientos y ampliar el horizonte con nuevas indexaciones.

Desde el otero que otorgan 3 años de perspectiva, podemos afirmar que la decisión de fundar una revista fue realista y futurista a la vez. Realista porque había condiciones de desarrollo que avalaban un buen fin, y futurista porque esa puerta abierta tiene tras ella un camino largo de ascenso al cual invitamos a todos los endocrinólogos a recorrer. En resumen, poder revisar hoy el número 1 del Volumen 4 de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, constituye para los socios de SOCHED, como se dijo al iniciarla, una amalgama de legítimo orgullo por el logro societario, satisfacción por el estímulo que significa al trabajo endocrinológico de cada cual, y esperanzadora tranquilidad por el futuro de nuestra disciplina en Chile. Hagamos que el esfuerzo solidario de todos nos permita transitar sin zozobras por ese camino de ascenso.

José Manuel López Moreno
Editor

Artículo Original

Sensibilidad diagnóstica de los distintos tiempos de la prueba de estímulo con clonidina, indicada para descartar deficiencia de hormona de crecimiento en niños con talla baja

Francisca Grob L.¹, Marcela Molina P.², Patricio Romero M.³, Alejandro Martínez-Aguayo³, Anita Codoceo⁴, Gabriel Cavada C.⁵ y Hernán García B.³

Timing of growth hormone peaks during the clonidine provocation test

¹Becaria de Pediatría, Universidad de los Andes.

²Profesor Adjunto Departamento de Pediatría, Universidad de la Frontera.

³Departamento de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

⁴Becaria de Pediatría, Hospital Luis Calvo Mackenna, Universidad de Chile.

⁵Bioestadístico, Departamento de Salud Pública, Universidad de los Andes.

Correspondencia:
Hernán García Bruce
Pontificia Universidad Católica de Chile
Escuela de Medicina
Departamento de Pediatría
Lira 85, 5° piso, Santiago.
Teléfono 3543402
Fax : 6384307
Mail: hgarciab@gmail.com

Los autores declaran no tener conflicto de intereses, ni haber recibido aportes financieros de ningún tipo.

Recibido: 7 de Septiembre de 2010
Aceptado: 12 de Noviembre de 2010

Background: Clonidine provocative test is used for the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency. The duration of the test is not uniform across places where it is performed.

Aim: To evaluate the frequency and timing of GH peaks during the clonidine test. To determine the timing with the highest diagnostic yield for GH deficiency.

Patients and Methods: Analysis of the GH response during a clonidine test performed to 93 children with low stature, aged 11 ± 3 years (41% women), with mean z scores of -2.3 ± 0.8 for height and of 0.4 ± 0.9 for body mass index, that were consecutively studied. A oral dose of 0.15 mg/m^2 of clonidine was administered and GH levels were determined by the chemiluminescent enzyme immunoassay method of solid phase at 0, +30, +60, +90 and +120 minutes after. The cut-off point for GH deficiency was set at 7 ng/dL. **Results:** In ten children GH levels were lower than 7 ng/dL during the test and were considered as having GH deficiency. In 86% of the 83 patients without GH deficiency, the peak over 7 ng/mL appeared at +60 minutes and in 89% the peak had appeared at +90 minutes. In only 11% of these children, the peak appeared at +120 minutes. **Conclusions:** The timing with the highest diagnostic yield for GH is +60 minutes after the administration of clonidine. However the sample at +120 minutes should not be eliminated, considering that the highest GH peak appears at that time in 11% of children.

Key words: Provocation Test Growth Hormone, Growth Hormone Deficiency, Clonidine, stature, Pediatrics.

Introducción

La evaluación de la producción hipofisiaria de Hormona de Crecimiento (HC) no es sencilla, puesto que su secreción es pulsátil a través del día y la noche y varía de acuerdo a la edad y el estadio puberal, factores que deben ser considerados en la evaluación del déficit de HC. En los espacios inter pulsos de HC, los niveles de ésta son indetectables para la mayoría de los ensayos convencionales, por lo que una sola medición basal en cualquier horario no resulta útil para establecer la condición de la HC, a menos que esta medición coincida con un pico espontáneo de secreción¹.

Por ello, se han desarrollado protocolos de medición nocturna seriada de HC, que contemplan la extracción de sangre cada 20 minutos, y son capaces de determinar su secreción; sin embargo, estos protocolos son muy complejos, costosos, y obligan a hospitalizar al paciente; en esencia, sólo se utilizan para fines de investigación². Por esta razón, la medición de la "reserva" de HC a través de pruebas de estímulo constituye la base del diagnóstico del déficit de HC (GHD); para establecer este diagnóstico se requiere contar con 2 pruebas de estímulo alteradas en pacientes con talla baja, que cumplan además con los criterios axiológicos en cuanto a magnitud de su deficiencia de estatura y velocidad de crecimiento.

La medición de IGF-1 e IGFBP-3, si bien es de gran ayuda en el diagnóstico de GHD no determina con seguridad el diagnóstico pues son normales en el 20% de los GHD comprobados, y también se encuentran bajas en la insensibilidad a HC.

Estas “pruebas de provocación” de HC³ pueden realizarse con estímulos fisiológicos como el ayuno, sueño y ejercicio, o farmacológicos, dentro de los cuales se han utilizado Levodopa, Glucagon, Propanolol, Insulina, Arginina⁴ y Clonidina.

La Clonidina usada por vía oral es uno de los fármacos más usados para el diagnóstico de GHD. Sin embargo, existen pocos estudios que analicen su efectividad así como la sensibilidad de los distintos tiempos de la prueba para realizar el diagnóstico de GHD. La Clonidina, cuya indicación más habitual es el tratamiento de la hipertensión arterial, es un medicamento con actividad adrenérgica alfa, cuyo mecanismo de acción es aumentar la secreción del factor liberador hipotalámico de HC (GHRH). Para la realización de la prueba de estímulo se administra Clonidina en ayunas, obteniendo posteriormente muestras seriadas de sangre para medir HC, cuyos tiempos varían dependiendo del centro donde se realice el examen. La duración del test no es uniforme y puede variar entre 60 y 120 min en USA y Chile, y hasta 150 a 180 min en algunos centros europeos^{5,6}.

El objetivo de este trabajo fue analizar los resultados de la prueba de Clonidina en niños con talla baja en los que se sospechó GHD, evaluar la frecuencia y distribución de los picos de HC en los distintos tiempos de la prueba, establecer el tiempo con mayor sensibilidad diagnóstica y estudiar la duración mínima necesaria de la prueba de estímulo para sustentar o excluir el diagnóstico de GHD.

Pacientes y Métodos

Se analizó en forma retrospectiva la respuesta de HC al estímulo con Clonidina en 93 niños de $10,58 \pm 2,7$ años (40,9% mujeres), con talla baja (puntaje z: $-2,28 \pm 0,8$ DE) e IMC de $+0,36 \pm 0,89$ DE, derivados para estudio de su talla baja en la P. Universidad Católica de Chile entre los meses de marzo de 2007 y marzo de 2008. De acuerdo a nuestros protocolos, la prueba de Clonidina se realiza con posterioridad a un estudio inicial orientado a excluir pacientes portadores de enfermedad celíaca, alteraciones tiroideas y otras enfermedades crónicas, así como a aquellos con estigmas genéticos o desproporciones corporales evidentes al examen físico.

Los 93 niños realizaron la prueba en forma consecutiva en la sala metabólica de nuestra institución. Esta consistió en la administración de clonidina después de una noche de ayuno, iniciándose entre las 8:00 y 8:30 AM. Se instaló una vía venosa que se mantuvo permeable con solución salina. Luego de una muestra basal (0 minuto), se administró clonidina oral ($0,15 \text{ mg/m}^2$) y se extrajeron muestras de HC a los +30, +60, +90 y +120 minutos. La HC se midió a través del método de inmunoensayo enzimático quimioluminiscente en

fase sólida (INMULITE 2000, Siemens) cuyos coeficientes de variación intra e inter ensayo fueron 5,2 y 5,3%, respectivamente. Se midió la presión arterial cada 30 minutos hasta una hora después de finalizado el examen. Se utilizó sensibilización (“priming”) con esteroides sexuales en los varones mayores de 11 años sin evidencia de desarrollo puberal. Para ello se usó Enantato de Testosterona (50 mg im), por una vez, 7 días antes de la prueba. En el caso de las mujeres mayores de 9 años sin signos puberales se utilizó Etinilestradiol ($40 \text{ ug/m}^2/\text{d}$) durante los 2 días previos a la prueba.

Para los efectos de este análisis consideramos como GHD a aquellos pacientes que obtuvieron un valor de HC $< 7 \text{ ng/mL}$ en todos los tiempos de la prueba de Clonidina; en sentido estricto, estos pacientes debieran ser considerados como probable GHD de acuerdo al consenso que para efectuar el diagnóstico de GHD se requiere de 2 pruebas alteradas con estímulos diferentes. Los pacientes cuyas respuestas a la prueba superaron el punto de corte de 7 ng/mL fueron denominados NoGHD, pues la naturaleza de su talla baja puede deberse a diferentes condiciones. De acuerdo a esto, se establecieron dos grupos, aquel que en uno o más tiempos de la prueba superó el punto de corte establecido (NoGHD) y el otro que nunca superó ese límite (GHD). El grupo GHD estuvo constituido por 10 pacientes de $10,33 \pm 2,61$ años, (40% mujeres) y el grupo NoGHD por 83 pacientes de $12,74 \pm 3$ años (41% mujeres).

En cada paciente se consignaron los valores de HC en los distintos tiempos, se determinó el pico máximo de HC después de la administración de clonidina, y el tiempo en el cual por primera vez se alcanzó el valor de HC $> 7 \text{ ng/mL}$, si ello ocurría. Si bien este punto de corte se estableció en forma arbitraria, numerosos centros del mundo lo utilizan.

En todos los pacientes se registró peso y talla, y se calculó el índice de masa corporal (IMC). La talla y el IMC fueron expresados como DE (puntaje z) calculado por Epiinfo 2000 de las curvas del National Center Health Statistics de Estados Unidos del año 2000⁷.

Las variables continuas se describen con su promedio y desviación estándar y las variables categóricas mediante sus frecuencias y proporciones. Las variables continuas se compararon según la presencia de NoGHD mediante el test “t” de Student y las variables categóricas mediante el test exacto de Fisher. Se usó una significación del 5% y los datos fueron procesados en el programa estadístico STATA versión 11.0.

Resultados

Utilizando nuestro punto de corte, 10 de 93 pacientes (10,8%) correspondieron a GHD (con las consideraciones señaladas), al no presentar un pico de HC $> 7 \text{ ng/mL}$ en ninguno de los tiempos medidos; contrariamente, 83 de 93 (89,2%) fueron NoGHD. En la Tabla 1 se muestran las características de los pacientes GHD y NoGHD. Ambos grupos son comparables excepto en el IMC que es mayor en niños GHD ($p < 0,05$). Además, el pico de HC es menor en pacientes con

Artículo Original

Tabla 1. Características basales de los pacientes en estudio

	GHD (n = 10)	NoGHD (n = 83)	p
Edad (años)	10,3 ± 2,6	12,7 ± 3,0	NE
Sexo, H/M	6/4 (60/40%)	49/34 (59/41%)	
Z Talla	-2,39 ± 0,98	-2,27 ± 0,81	NE
Z IMC	0,9 ± 0,64	0,29 ± 0,90	0,039
Pico de HC	3,72 ± 2,32	18,32 ± 8,75	0,000

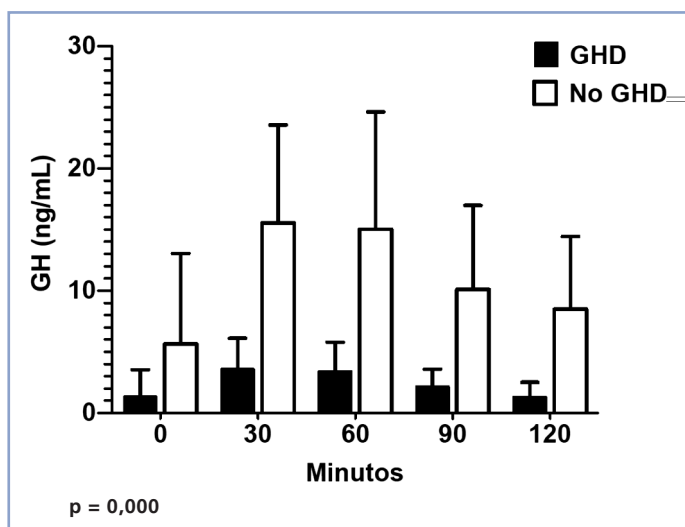


Figura 1. Promedio de HC (ng/mL) en los distintos tiempos de la prueba de estímulo con Clonidina en pacientes GHD y NoGHD.

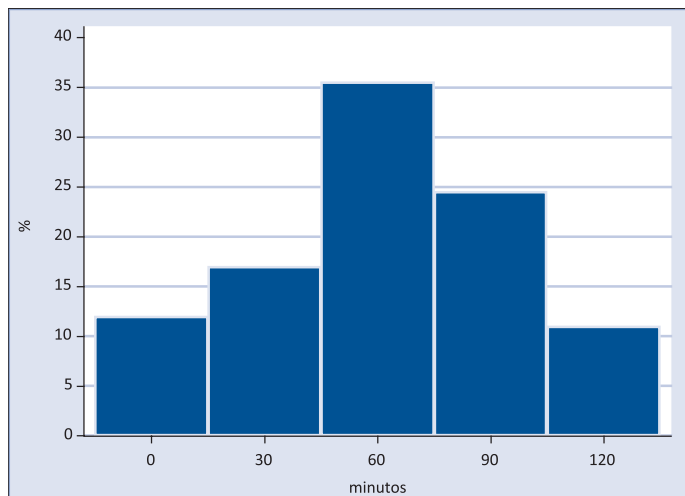


Figura 2: Distribución porcentual de los tiempos de muestreo en que los niños NoGHD presentan por primera vez el pico de HC > 7 ng/mL.

GHD ($p = 0,000$), lo cual es esperable por la naturaleza de nuestra propia definición.

Analizando los promedios de HC en todos los tiempos de la prueba estos valores son mayores en los tiempos +30 y +60 minutos del estímulo ($p = 0,000$) en sujetos NoGHD, y menores en pacientes con GHD (Figura 1).

En pacientes NoGHD el primer valor de HC > 7 ng/mL que aparece después del estímulo con clonidina (Figura 2), se distribuye en forma relativamente uniforme en todos los tiempos, con predominio de la muestra de los +60 minutos.

El 89% de los pacientes presentó este pico de HC antes de los +90 minutos; a los +120 minutos lo hizo el 11% restante. Sólo con la muestra +60, se diagnosticó un 85,5% de los pacientes NoGHD (Figura 3).

El tiempo que concentró la mayor cantidad de valores > 7 ng/mL en NoGHD fue +60 minutos.

Discusión

La evaluación de la secreción de HC usando pruebas farmacológicas de estímulo, si bien es controvertida^{8,9}, se utiliza ampliamente en la mayoría de los centros. El cuestionamiento a su confiabilidad se fundamenta en que no son pruebas fisiológicas, las definiciones de respuesta subnormal son diferentes y arbitrarias, que además existe poca claridad en cuanto a la edad para el uso de sensibilización o “priming” con esteroides sexuales, y que los métodos para medir GH son diferentes, los costos elevados, poco reproducibles y se ocasionan molestias a los pacientes. Además, los niveles de corte para el diagnóstico de GHD varían de acuerdo al método utilizado.

A pesar de ello, estas pruebas entregan información importante sobre el funcionamiento del eje somatotrófico, complementaria al cuadro clínico y constituyen aún, junto a la determinación de IGF-1 e IGFBP-3, la mejor prueba confirmatoria tanto de la deficiencia de GH¹⁰, como de los cuadros de insensibilidad a la misma.

Este trabajo pretende aportar nuestro análisis de una serie consecutiva de 93 pruebas de Clonidina realizadas en un mismo centro, de acuerdo a un protocolo establecido, utilizando el mismo método de laboratorio para determinar HC, el mismo punto de corte para diagnóstico de GHD y un protocolo definido para el uso de sensibilización o “priming” con hormonas sexuales, dado que existe muy poca información disponible al respecto. Nos propusimos investigar la capacidad resolutoria de los distintos tiempos de la prueba oral de estímulo con clonidina para excluir el diagnóstico GHD, por ser ésta prueba ampliamente usada en nuestro medio. La clonidina es un medicamento de uso oral de fácil disponibilidad y con menos

Artículo Original

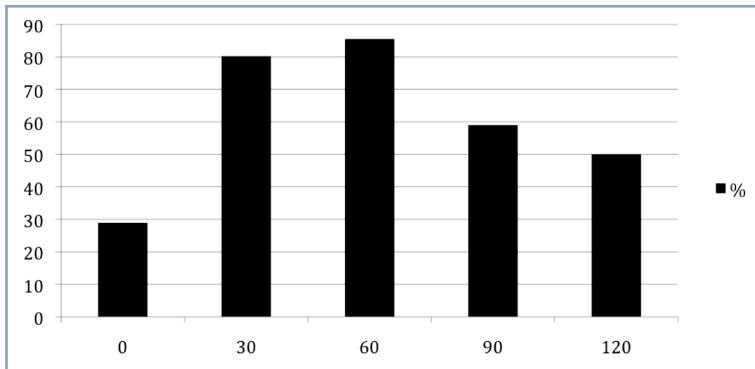


Figura 3. Porcentaje de pacientes NoGHD con valores de HC > 7 ng/mL en distintos tiempos de la prueba de estímulo con clonidina.

riesgos, comparado con otras alternativas como la insulina endovenosa, aunque puede producir molestias como mareos, náuseas e hipotensión. El punto de corte para el diagnóstico de GHD de 7 ng/mL es el más utilizado en niños, aunque se ha sugerido que dependiendo del método este debiera disminuir a < 5 ng/mL o aún < 3 ng/mL¹¹ en niños prepúberes y mantenerse en los púberes. Sin embargo, algunos centros utilizan un corte único de 10 mg/mL para todas las edades. No dividimos a los pacientes por estadio puberal, ya que en nuestro protocolo todos los pacientes se interpretan de acuerdo al mismo punto de corte; si hubiéramos considerado otros puntos de corte, la prevalencia de sujetos GHD varía en forma importante y habría sido 6,5% y 25,8% para < 5 y < 10 ng/dL, respectivamente.

Galluzi et al, estudiaron la respuesta de GH a clonidina oral en 291 niños evaluados por talla baja, 164 de los cuales fueron considerados como talla baja idiopática (TBI) y 127 GHD. A pesar de utilizar un punto de corte diferente al nuestro, los autores calcularon la frecuencia de distribución de los picos de GH en los distintos tiempos de la prueba de clonidina, demostrando que si bien estos se distribuyen entre los +30 y +180 minutos, la gran mayoría de los picos de HC sobre 10 ng/mL ocurrieron entre los +30 y +60 minutos; además, consignan niveles sobre el punto de corte en 95,75% de los con TBI, sugiriendo que el test de clonidina oral puede ser acortado a sólo 90 minutos sin introducir cambios significativos en su validez.

Otro estudio realizó un análisis retrospectivo de la prueba de estimulación de clonidina oral efectuada en 66 pacientes (42 hombres), de 2 a 18 años de edad, para evaluar la utilidad clínica de la obtención de muestras a los 0, +60, +90 y +120 minutos. En 29 de 30 pacientes, la presencia de una respuesta normal de GH fue demostrada antes de los +90 minutos, concluyendo que la prueba de 90 min es la duración preferida cuando se emplea clonidina en la búsqueda de GHD¹².

Estos resultados difieren de los nuestros, que muestran que si bien una prueba más abreviada con determinaciones de GH a los 0, +30 y +60 minutos posee la mejor capacidad de diagnóstico y siendo muy semejante a la prueba completa, existe un 11% de pacientes NoGHD cuya HC sobrepasa

el punto de corte recién en el tiempo +120, lo que aconseja mantener la determinación de HC en ese tiempo. Podemos concluir que la prueba de estímulo con clonidina no debe abreviarse a 90 minutos. Por otra parte, un 24% de los pacientes alcanzan un valor útil para excluir el diagnóstico de GHD en el tiempo 0, lo que podría estar relacionado a factores ligados al stress del inicio de la prueba.

Otro punto a considerar es la diferencia significativa del IMC entre los pacientes GHD y NoGHD. Aquellos con GHD presentaron un mayor IMC, lo que puede ser debido a que los pacientes con este diagnóstico tienen mayor peso. Por otra parte, se sabe que la obesidad por sí misma determina picos menores de HC. Sin embargo, los obesos del grupo NoGHD responden ascendiendo la HC sobre 7 ng/mL, igual que los de peso normal, minimizando el factor relacionado a la obesidad. Dado que el diseño de nuestro estudio no incluyó medir los niveles de IGF-1 e IGFBP-3, no podemos aclarar completamente el punto.

En base a estos resultados y en consideración a la escasez de recursos de laboratorio proponemos el siguiente flujograma: a) tomar muestra de HC en todos los tiempos; b) analizar la muestra de los +60 minutos y si esta se encuentra sobre el nivel de corte no analizar las muestras subsiguientes (esta conducta permitió diagnosticar correctamente NoGHD a 71 de 83 pacientes (85,5%) en nuestra serie); c) si los resultados se ubican bajo el punto de corte, 12 de 83 individuos (14,5% en nuestra serie), se deberán analizar todos los tiempos, incluido el +120 minutos, lo cual representaría hacerlo sólo en un pequeño porcentaje de los pacientes.

Referencias

1. Rosenfeld R, Cohen P. 2008. Disorders of Growth Hormone/ Insulin-like Growth Factor Secretion and Action. En: Sperling, Pediatric Endocrinology, Third Edition 254-321.
2. Donaldson D, Hollowell J, Pan F, Gifford R, Moore W. 1989. Growth hormone secretory profiles on consecutive nights. J. Pediatr 115: 51-56.
3. Bercu B, Shulman D, Root A, Spiliotis B. 1986. Growth hormone

Artículo Original

- provocative testing frequently does not reflect endogenous secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 63: 709-715.
4. Alba-Roth J, Muller O, Schöphl J, Von Werder K. 1988. Arginine stimulates growth hormone secretion by suppressing endogenous somatostatin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 1186-1189.
 5. Galluzzi F, Stagi S, Parpagnoli M, Losi S, Pagnini I, Favelli F, et al. 2006. Oral clonidine provocative test in the diagnosis of growth hormone deficiency in childhood: should we make the timing uniform? *Horm Res* 66 (6): 285-288.
 6. Strich D, Terespolsky N, Gillis D. 2009. Glucagon stimulation test for childhood growth hormone deficiency: timing of the peak is important. *J Pediatr* 154 (3): 415-419.
 7. http://www.cdc.gov/growthcharts/computer_programs.htm. Consultado el 07/09/10.
 8. Hilczer M, Smoczynska J, Lewinski A. 2006. Limitations of clinical utility of growth hormone stimulating tests in diagnosing children with short stature. *Endocr Regul* 40 (3): 69-75.
 9. Rosenfeld RG, Albertsson-Wikland K, Cassorla F, et al. 1995. Diagnostic controversy: The diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 1532-1540.
 10. Grote FK, Oostdijk W, De Muinck Keizer-Schrama SM, Dekker FW, Verkerk PH, Wit JM. 2005. Growth monitoring and diagnostic work-up of short stature: an international inventorization. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18: 1031-1038.
 11. Costalonga EF, Antonini SR, Guerra-Junior G, Mendonça BB, Arnhold JJ, Jorge AA. 2009. The -202 A allele of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP3) promoter polymorphism is associated with higher IGFBP-3 serum levels and better growth response to growth hormone treatment in patients with severe growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 94 (2): 588-595.
 12. Morris AH, Harrington MH, Churchill DL, Olshan JS. 2001. Growth hormone stimulation testing with oral clonidine: 90 minutes is the preferred duration for the assessment of growth hormone reserve. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14: 1657-1660.

Influencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 en el deterioro cognitivo en un grupo de adultos mayores

Victoria Novik A.^{1,2}, Soledad García F.^{2,a},
Francisca Heller F.^{2,a} y Javiera Mercado A.^{2,a}

Cognitive decline in diabetic and non-diabetic older subjects

Background: Type 2 Diabetes mellitus may be associated with cognitive decline (CD) in older subjects. **Aim:** To determine if CD is more common among diabetic subjects than their non-diabetic counterparts. **Material and Methods:** Using a case-control design, 17 diabetic patients with a median age of 73 years (nine females) and 21 non diabetic subjects with a median age of 72 years (17 females), with a similar educational background, were studied. Cognitive status was assessed using the Mini mental State Examination (MMSE), using a cutoff point of 23, and the Frontal Assessment Battery (FAB), that evaluated conceptualization, mental flexibility, motor initiative, sensibility to interference, inhibitory control, and environmental autonomy. The presence of any mental or organic cerebral disease, sensorial impairment or illiteracy were considered exclusion criteria. **Results:** Fifty nine percent of diabetic subjects and 24% of their non-diabetic counterparts, had a MMSE below the cutoff point ($p = 0.03$). An abnormal FAB was found in 29 and 14% of diabetic and non-diabetic subjects, respectively ($p = NS$). Both tests were abnormal in 29 and 5% of diabetic and non-diabetic subjects, respectively ($p = 0.05$). **Conclusions:** In this group of subjects, CD was more common among diabetics than their non-diabetic counterparts.

Key words: Type 2 diabetes, Cognitive decline, Minimental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB).

¹Departamento de Endocrinología, Servicio de Medicina Interna, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar.

²Cátedra de Metodología de la Investigación. Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

^aInterna de Medicina.

Conflicto de intereses: no los hay.

Correspondencia:
Dra. Victoria Novik A.
Asturias 1750 casa 6
Viña del Mar Alto.
E-mail: victorianovik@gmail.com

Recibido: 22 de Octubre de 2010
Aceptado: 23 de Noviembre de 2010

Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica, degenerativa y de etiología multifactorial. Se estima una prevalencia de hasta un 7,2% de la población total^{1,4,5}, encontrándose en Chile entre 4,2 y 7,5%²⁻⁴.

La relevancia clínica de la DM2 está constituida por sus complicaciones. Dentro de las complicaciones crónicas se incluye el deterioro cognitivo (DC) progresivo, que puede incluso llegar a demencia, el que sería producto del envejecimiento, de cambios neurovegetativos, y de un cierto grado de atrofia cortical y subcortical⁶⁻¹⁴. Se ha adjudicado a la hiperinsulinemia y a las anormalidades en la sensibilidad a la insulina observadas en estos pacientes un cierto rol etiopatogénico respecto del DC, aunque se requiere de más estudios para confirmarlo⁸. Además, se ha sugerido una asociación

entre el metabolismo de la insulina y la patogenia de la Enfermedad de Alzheimer^{8,15}.

El envejecimiento suele asociarse a un declive cognitivo, más frecuente a partir de los 65 años, que depende tanto de elementos patológicos como de factores ambientales, y que está sujeto a una gran variabilidad interindividual¹⁶. Entre los primeros destaca la hipertensión arterial, el tabaquismo, y otras como la DM2, que tiene una prevalencia de 10 a 20% en mayores de 65 años de edad^{1,17,18}. La DM2 es un trastorno complejo, que en cuanto al compromiso cerebral, involucra a muchos factores relacionados con la enfermedad, con su tratamiento, y con las complicaciones crónicas y la comorbilidad⁷.

Arvanitakis y cols, encontraron en autopsias realizadas a ancianos de edad promedio de 86 años, una relación positiva entre DM e infartos cerebrales, pero no entre DM y enfer-

Artículo Original

medad de Alzheimer¹⁹. En un estudio en diabéticos adultos mayores, la microalbuminuria fue un factor que se asoció a la declinación cognitiva, mientras que las drogas que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona aparecieron como protectoras²⁰.

Con los antecedentes expuestos, el objetivo del presente estudio fue evaluar la frecuencia de DC en pacientes de 65 años o más, y determinar una eventual relación con la presencia de DM2, mediante la aplicación del Minimental State Examination²¹⁻²³ y el Frontal Assessment Battery^{24,25}.

Pacientes y Método

Se realizó un estudio de caso-control, donde la población en estudio estuvo compuesta por pacientes de 65 años de edad o más que asistieron a control al consultorio adosado de especialidades de Medicina Interna del Hospital Dr. Gustavo Frické (HGF) de Viña del Mar, entre el 30 de junio y el 30 de noviembre del año 2007. Se excluyeron los pacientes analfabetos, con antecedentes de enfermedad cerebrovascular, enfermedad mental, de demencia o con alteraciones sensoriales como sordera o ceguera. Los instrumentos se aplicaron a pacientes seleccionados al azar. Todos los individuos manifestaron su consentimiento informado. Los casos correspondieron a los pacientes con DM2 y los controles a los individuos sin esta condición.

Para la recolección de datos se utilizaron los siguientes instrumentos:

1. Cuestionario de recolección de datos demográficos:

Se consignó edad, sexo, escolaridad, estado civil, hábitos (tabaco, alcohol, drogas y actividad física), consumo de medicamentos y antecedentes mórbidos. En caso de padecer DM2, se consignó el tiempo de evolución de la enfermedad y la fecha del último control. No se dispuso de información respecto del grado de control (glicemia o hemoglobina glicosilada).

2. Mini Mental State Examination (MMSE): Este test, de 10 a 15 minutos de duración, explora y evalúa el nivel de cognición mediante 6 secciones: orientación temporo-espacial, capacidad de atención y concentración, memoria, capacidad de abstracción, capacidad de lenguaje y percepción visuo-espacial; cada respuesta correcta tenía el valor de un punto, para alcanzar un puntaje máximo de 30. Se consideró DC cuando el puntaje total obtenido era menor a 23²¹⁻²³.

3. Frontal Assessment Battery (FAB): Este test, de 10 minutos de duración, se divide en seis secciones que exploran: conceptualización, flexibilidad mental, programación motora, sensibilidad a la interferencia, control inhibitorio, y autonomía del ambiente. Se consideró DC cuando el puntaje total obtenido era menor a 9²⁴⁻²⁵. Este instrumento detecta específicamente la disfunción del lóbulo frontal (se utiliza especialmente para estudio de demencia fronto temporal), lo cual, aunque no característico, podría estar presente en pacientes diabéticos.

La información se almacenó en una base de datos MS Excel, y se analizó en Stata v.8. Las variables cualitativas se describen como frecuencias absolutas o relativas, y las cuantitativas mediante medianas y rango intercuartil. Se determinó la significancia estadística a través de la prueba exacta de Fisher. Se estimó el riesgo mediante "Odds Ratio" (OR). Para todos los análisis se consideró significativo un p igual o menor a 0,05.

Resultados

En el período evaluado se entrevistó a 38 individuos, los cuales fueron divididos en dos grupos de estudio: con DM2 y sin DM2. No hubo diferencias significativas al analizar edad ni frecuencia por género (Tabla 1). Los pacientes de DM2,

Tabla 1. Características basales de los grupos del estudio

Variables	Grupos de estudio				Test exacto de Fisher (p)
Cualitativas	Diabéticos		No diabéticos		
Sexo	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	0,087
	8	9	4	17	
	47%	43%	19,1%	80,9%	
Hipertensión arterial	Presente	Ausente	Presente	Ausente	0,282
	14	3	13	8	
	82,4%	17,6%	61,9%	38,1%	
Hábito tabáquico	Sí	No	Sí	No	1,000
	2	15	3	18	
	11,8%	88,2%	14,3%	85,7%	
Cuantitativas	Mediana	RIC*	Mediana	RIC*	
Edad (años)	73	8	72	6	0,8016
Escolaridad (años)	7	4	7	6	0.6636

*RIC= Rango Intercuartil.

Artículo Original

Tabla 2. Frecuencia de DC* en pacientes con o sin Diabetes Mellitus Tipo 2

Variable	Grupos de estudio				
Deterioro cognitivo	Diabéticos		No diabéticos		p
Según MMSE**	Presente	Ausente	Presente	Ausente	0,031
	10	7	5	16	
	58,8%	41,2%	23,8%	76,1%	
Según FAB***	Presente	Ausente	Presente	Ausente	0,230
	5	12	3	18	
	29,4%	70,6%	14,3%	85,7%	
Según MMSE y FAB	Sí	No	Sí	No	0,052
	5	12	1	20	
	29,4%	70,6%	4,8%	95,2%	

*DC= Deterioro Cognitivo. **MMSE= Minimal State Examination. ***FAB= Frontal Assessment Battery.

Tabla 3. "Odd Ratios" para ocurrencia de DC* en grupo con DM2**

	"Odd Ratio"	p	IC 95%
DC según MMSE***	4,571	0,033	1,13 – 18,41
DC según FAB****	2,50	0,264	0,51 – 14,46

*DC= Deterioro Cognitivo. **DM2= Diabetes Mellitus Tipo 2. ***MMSE= Minimal State Examination. ****FAB= Frontal Assessment Battery.

Tabla 4. Factores de riesgo en pacientes con y sin deterioro cognitivo

Variables		Grupos de estudio			
Según MMSE*	Con Deterioro		Sin Deterioro		p
Hábito tabáquico	Sí	No	Sí	No	0,668
	2	13	3	20	
	13%	87%	13%	87%	
Hipertensión arterial	Sí	No	Sí	No	0,450
	10	5	17	6	
	67%	33%	74%	26%	
Según FAB**					
Hábito tabáquico	Sí	No	Sí	No	0,721
	1	7	4	26	
	12%	88%	13%	87%	
Hipertensión arterial	Sí	No	Sí	No	0,245
	7	1	20	10	
	88%	12%	67%	33%	

*MMSE= Minimal State Examination. **FAB = Frontal Assessment Battery.

eran controlados en un consultorio de atención primaria. No todos disponían de Hemoglobina Glicosilada (Hb A1c) en el último control; sin embargo, el promedio de éste examen en los 12 pacientes en que se dispuso era de 8,2% y ninguno del total usaba o tenía indicado tratamiento con insulina.

En el grupo de pacientes con DM2, hubo mayor número de individuos con DC que en el grupo sin DM2, detectado tanto por MMSE como por FAB, existiendo una asociación significativa entre la presencia de DM2 y la ocurrencia de DC según MMSE ($p = 0,033$), pero no así según FAB ($p = 0,23$). Sin embargo, no se observa una diferencia significativa ($p = 0,052$) al analizar esta diferencia considerando DC de acuerdo a los dos instrumentos en conjunto (Tabla 2).

Al medir el riesgo de presentar deterioro cognitivo con MMSE, se apreció que los pacientes del grupo con DM2 tenían un OR de 4,5 respecto a los pacientes del grupo sin DM2, $p = 0,033$. Sin embargo, al estimarlo según FAB, no se apreció mayor riesgo ($p = 0,264$) (Tabla 3). No se demostró asociación entre hábito tabáquico o hipertensión arterial y la presencia de DC, medido según MMSE y FAB (Tabla 4).

Discusión

Ambos grupos de pacientes, con y sin DM2, resultaron comparables respecto a sexo, edad, escolaridad, presencia de hipertensión arterial y hábito tabáquico. Si bien el MMSE tiene importantes limitaciones según el nivel de escolaridad, especialmente en sujetos con menos de 6 años de educación, esta variable fue similar en ambos grupos. En la literatura se ha señalado que quienes padecen DM2 tienen un mayor riesgo de presentar DC^{6-14,26}. Los resultados encontrados en este estudio muestran que el MMSE detectó una asociación significativa entre la presencia de DM2 y DC, pero no así al analizarlo con FAB. Una explicación posible para esta diferencia podría radicar en que ambos tests evalúan distintas áreas cognitivas, las cuales en el adulto mayor no declinan simultáneamente a lo largo del tiempo. En ese sentido, la memoria es una de las primeras áreas cognitivas que se ve afectada en el envejecimiento y corresponde a una de las seis secciones de la cognición que explora y evalúa el MMSE, pero no el FAB²¹⁻²⁵. En todo caso, el MMSE es el test más usado en la literatura para medir DC en DM^{9,28,29}. Por otro lado, el FAB ha demostrado

Artículo Original

ser un instrumento sensible al déficit de funciones ejecutivas, por lo que es recomendable su inclusión en estudios de demencias y como instrumento complementario en la evaluación del deterioro cognitivo en otras patologías²⁴⁻²⁵. Hubiera sido interesante un análisis de las subescalas del MMSE y FAB para determinar si alguno de los dominios fue más afectado en el grupo con DM2; sin embargo, el número reducido de pacientes no lo permitió.

Otros estudios señalan que pacientes con hipertensión arterial y con hábito tabáquico tienen mayor riesgo de presentar DC que los normotensos y no fumadores¹⁷, situación que no se observó en este estudio. Se ha publicado que un mejor control de la hiperglicemia postprandial podría prevenir el DC en pacientes DM2 mayores²⁸, lo que apoyaría el rol de la DM2 en la génesis del deterioro. Este dato no pudo ser obtenido al no disponer de la ficha clínica.

Las limitaciones de nuestro estudio fueron el haber aplicado las pruebas en una sala de espera de un consultorio de especialidades, y el limitado tamaño de la muestra. Sin embargo, consideramos que lo primero no constituyó un conflicto para los pacientes encuestados, quienes no manifestaron molestia ni distracción alguna mientras se les aplicaban los tests. Respecto del tamaño muestral, aunque pequeño, tiene la importancia de mostrar una realidad local para una complicación de la DM2 no tan considerada, aunque no permite extrapolar los resultados a la población general. Este tamaño muestral pequeño, probablemente contribuyó a que la asociación entre la presencia de DC según ambos tests en conjunto no fuera significativa. Hay que considerar, además, que el MMSE puede arrojar un mayor número de falsos positivos²⁷. La fortaleza de este estudio fue el evaluar DC mediante la aplicación en el medio local de escalas validadas y reconocidas internacionalmente.

Los mecanismos de la asociación entre DC y DM2 no están clarificados, pero son motivo de intensa investigación en varios centros mundiales; tal vez en el futuro la DM2 sea considerada como un factor de riesgo de demencia modificable⁷.

En conclusión, al evaluar DC en pacientes de 65 años o más con DM2, mediante la aplicación del MMSE, se apreció una asociación significativa entre ambos parámetros, situación que no se replicó al evaluarlo con FAB. Son necesarios estudios de mayor tamaño para corroborar esta asociación y correlacionar el DC con los niveles de control glicémico y con la presencia de complicaciones crónicas, así como descartar otras causas de DC, lo que no estuvo dentro de los objetivos de este estudio. A pesar de lo anterior, nos pareció interesante comunicar estos resultados, para estimular la inquietud por este tema a nivel nacional.

Agradecimientos

A los Drs. Claudio Fuentes, por su colaboración en la realización del estudio, Erick Rosas por la asesoría neurológica y a M. Soledad Báez y Felipe Cardemil, por la revisión del manuscrito.

Referencias

1. Wild SW, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. 2004. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 27: 1047-1053.
2. Ministerio de Salud, Chile, Encuesta Nacional de Salud año 2003. <http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/ENS/folletoENS.pdf> (Revisión actualizada el 25 de Septiembre del año 2008).
3. Baechler R, Mujica V, Aqueveque X, Ramos L, Soto A. 2002. Prevalencia de diabetes mellitus en la VII Región de Chile. *Rev Med Chile* 130: 1257-1264.
4. Solís CL, Aguirre ML, Godorecci S, Mois P, Rojas H, Jiménez R. 2008. Prevalencia de Diabetes mellitus en Chile. *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes XVI*: 93-97.
5. Mokdad AH, Bowman BA, Ford ES, Vinicor F, Marks JS, Koplan JP. 2001. The continuing epidemics of obesity and diabetes in the United States. *JAMA* 286: 1195-1200.
6. Zavala M, Vázquez O, Whetsell M. 2006. Bienestar espiritual y ansiedad en pacientes diabéticos. *Revista Aquichan* 6: 8-21.
7. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. 2008. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. *Lancet Neurol* 7: 184-190.
8. Rönnekaa E, Zethelius B, Sundelöf J, Sundström J, Degerman-Gunnarsson M, Berne C, et al. 2008. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology* 71: 1065-1071.
9. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: WHO, 1999.
10. Strachan MWJ, Deary IJ, Ewing FME, Friere BM. 1997. Is type II diabetes associated with an increased risk of cognitive dysfunction? *Diabetes Care* 20: 438-445.
11. Coker LH, Shumaker SA. 2003. Type 2 diabetes mellitus and cognition: an understudied issue in women's health. *J Psychosom Res* 54: 129-139.
12. den Heijer T, Vermeer SE, van Dijk EJ, Prins ND, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. 2003. Type 2 diabetes and atrophy of medial temporal lobe structures on brain MRI. *Diabetologia* 46: 1604-1610.
13. Schmidt R, Launer LJ, Nilsson LG, Pajak A, Sans S, Berger K, et al. 2004. Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes: the Cardiovascular Determinants of Dementia (CASCADE) Study. *Diabetes* 53: 687-692.
14. Araki Y, Nomura M, Tanaka H, Yamamoto H, Yamamoto T, Tsukaguchi I. 1994. MRI of the brain in diabetes mellitus. *Neuroradiology* 36: 101-03.
15. Craft S, Watson GS. 2004. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 3: 169-178.
16. Calero MD, Navarro-González E. 2005. Eficacia de un programa de entrenamiento en memoria en el mantenimiento de ancianos con y sin deterioro cognitivo. *Clínica y salud* 17: 187-202.
17. Ott A, Andersen K, Dewey E, Letenneur L, Brayne C, Copeland J, et al. 2004. Effect of smoking on global cognitive function in non demented elderly. *Neurology* 62: 920-924.
18. Mainous AG, Baker R, Koopman RJ, Saxena S, Díaz VA, Everett CJ, et al. 2007. Impact of the population at risk of diabetes on projections of diabetes burden in the United States: an epidemic on the way. *Diabetologia* 50: 934-940.

Artículo Original

19. Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, Arnold SE, Wang Z, Bennett DA. 2006. Diabetes is related to cerebral infarction but not to AD pathology in older persons. *Neurology* 67: 1960-1965.
20. Bruce D, Davis WA, Casey G, Starkstein S, Clarnette R, Almeida O, et al. 2008. Predictors of Cognitive Decline in Older Individuals With Diabetes. *Diabetes Care* 31: 2103-2107.
21. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. 2000. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 55: 1621-1626.
22. Yesavage JA. 1975. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psych Res* 12: 189-198.
23. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 3189-98.
24. Lipton A, Ohman KA, Womack KB, Hynan LS, Ninman ET, Lacritz BS. 2005. Subscores of the FAB differentiate frontotemporal lobar degeneration from AD. *Neurology* 65: 726-731.
25. Slachevsky A, Villalpando JM, Sarazin M, Hahn-Barma V, Pillon B, Dubois B. 2004. Frontal Assessment Battery and Differential Diagnosis of Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 61: 1104-1110.
26. Van den Berg E, De Craen AJM, Biessels GJ. 2006. The impact of diabetes mellitus on cognitive decline in the oldest of the old: a prospective population-based study. *Diabetología* 49: 2015-2023.
27. Quiroga, Albala C, Klaasen G. 2004. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociada a edad, en Chile. *Rev Med Chile* 132: 467-478.
28. Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Arciello A, Laieta MT, et al. 2006. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology* 67: 235-240.
29. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. 2006. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 5: 64-74.
30. Williamson JD, Miller ME, Bryan N, Lazar RM, Coker LH, Johnson J, et al. 2007. For the ACCORD Study Group. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Memory in Diabetes Study (ACCORD-MIND): Rationale, Design, and Methods. *Am J Cardiol* 99 [suppl]: 112i-122i.

Casos Clínicos

Síndrome de carcinoide con manifestación inicial a nivel valvular cardíaco. A raíz de un caso clínico

Álvaro Ríos S¹., Jesús Véliz^{1,2}, Claudio Parra^{1,3} y Nelson Wohlk^{1,2}

Carcinoid syndrome presenting as valvular disease. Report of one case

¹Sección Medicina Interna.
Hospital del Salvador.

²Sección Endocrinología.
Hospital del Salvador. Universidad de Chile,
División Oriente.

³Sección Cardiología. Hospital del Salvador.

Correspondencia a:
Álvaro Ríos S.
Hospital del Salvador.
Avda. Salvador 364,
Providencia, Santiago, Chile.
Fax: 02-5753533
E-mail: alvarorios82@gmail.com

Recibido: 23 de Noviembre de 2010
Aceptado: 10 de Diciembre de 2010

Carcinoid syndrome is observed in one third of carcinoid tumors and usually appears when there are liver metastases. One of the main complications of this syndrome is the appearance of tricuspid or pulmonary valvular disease. We report a 56 years old male presenting with malaise and a weight loss of 10 kg. On physical examination, a heart murmur suspicious of a double tricuspid lesion was found. The echocardiogram was suggestive of a carcinoid valvular disease. The abdominal CAT scan showed a small bowel tumor. Urinary 5-hydroxyindol- acetic acid values were highly elevated. The patient was subjected to excision of the distal ileum, liver metastasectomy and hemicolectomy. The pathological study of the surgical piece confirmed the diagnosis of carcinoid tumor. Two years after surgery, the patient is in stable conditions.

Key words: carcinoid syndrome, carcinoid heart disease, 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA).

Introducción

El tumor carcinoide proviene de células neuroendocrinas las cuales se caracterizan histológicamente por reaccionar positivamente a la tinción con plata y marcadores de tejido neuroendocrino, incluyendo la enolasa neuroespecífica, sinaptofisina y cromogranina. A la microscopia electrónica, los tumores carcinoides contienen numerosos gránulos neurosecretorios unidos a la membrana celular. Estos gránulos están compuestos de una variedad de hormonas y aminas biogénicas^{1,2}. Aproximadamente el 90% de los tumores se localiza en el intestino delgado, principalmente en el íleon terminal y apéndice; con menor frecuencia se ubican en bronquios y gónadas². Se describe una incidencia de 1,2 a 2,1 por 100,000 habitantes³. Al momento del diagnóstico, sólo un 20 a 30% de los pacientes presentan síndrome carcinoide (SC), causado por la producción tumoral de sustancias vasoactivas que incluyen serotonina, 5-hidroxitriptofano, histamina, bradiquinina, taquiquininas y prostaglandinas⁴.

Clinicamente el SC se caracteriza por episodios de vasodilatación cutánea o “flushing”, diarrea secretora y espasmo bronquial. La presencia de SC refleja habitualmente diseminación de la enfermedad. El 50-60% de estos pacientes

desarrolla lesiones cardíacas que clásicamente se describen como un engrosamiento fibroso en placa del endocardio, que afecta predominantemente las válvulas del lado derecho⁵. La cardiopatía carcinoide es la forma de presentación inicial en el 20% de los casos de carcinoide metastásico⁴.

Comunicamos el caso de un paciente con tumor carcinoide metastático y síntomas iniciales inespecíficos, cuyo diagnóstico se realizó en base a los hallazgos clínicos derivados de la cardiopatía.

Caso clínico

Hombre de 56 años de edad, con antecedente de patología hemorroidal en controles regulares con coloproctólogo. Presentó un cuadro de 6 meses de evolución de decaimiento, fatiga, dolor abdominal vago y baja de peso de 10 kg. En control de rutina se pesquiza un soplo holosistólico en el foco tricúspide acompañado de rodada diastólica, por lo que se solicitó ecocardiograma, ecografía abdominal, y se derivó a cardiología. Los exámenes de laboratorio generales resultaron normales (Tabla 1). La ecografía abdominal mostró múltiples lesiones focales hepáticas con aspecto de hemangiomas y colelitiasis.

Casos Clínicos

Tabla 1. Exámenes de laboratorio

Examen	Resultado	Unidades	Valor normal
Creatinina	1,24	mg/dL	0,6 - 1,1
Glicemia	74	mg/dL	70 - 105
PCR	< 5	mg/L	0,1 - 8,2
Albumina	3,8	g/dL	3,5 - 5,0
VDRL	No reactivo		
GOT	27	U/L	5 - 34
GPT	26	U/L	0 - 55
GGT	344	U/L	9 - 36
TSH	6,09	uUI/mL	0,47 - 5,01
ANA	Negativo		
FR	Negativo	UI/ml	< 12
VHS	7	mm/h	< 10
Calcio	8,7	mg/dL	8,9 - 10

Se realizó Tomografía Computarizada (TC) de abdomen y pelvis con contraste que mostró numerosas lesiones nodulares hepáticas con características de “hemangiomas”: una lesión en segmento VII de 9,3 cm, otra en segmento V de 3,5 cm, dos lesiones en segmento II de 3,3 cm y 5,7 cm, y otra en segmento IV de 1,8 cm; además colelitiasis y masa en mesenterio a derecha que comprimía un asa de intestino delgado sin plano de separación, sugerente de neoplasia de intestino delgado (Figura 1).

El ecocardiograma reveló válvula mitral con velos densos y buena apertura, válvula aórtica normal, ventrículo izquierdo de diámetros y motilidad normales, FEVI conservada. Aurícula derecha notoriamente dilatada (33 cm²), ventrículo derecho dilatado en grado moderado a pronunciado. Válvula tricúspide con velos engrosados y rígidos, apertura disminuida, cierre incompleto, y reflujo marcado. Válvula pulmonar engrosada con apertura disminuida y cierre incompleto.

Por los hallazgos ecocardiográficos señalados se planteó la posibilidad de valvulopatía carcinóide. El ácido 5 hidroxindol acético (5HIAA) resultó 816 μ mol/24 h (V.N: < 34 μ mol/24 h), lo que avaló el diagnóstico de SC. Al interrogatorio dirigido el paciente refería episodios aislados de deposiciones líquidas y “flushing” facial; mantenía una capacidad funcional normal.

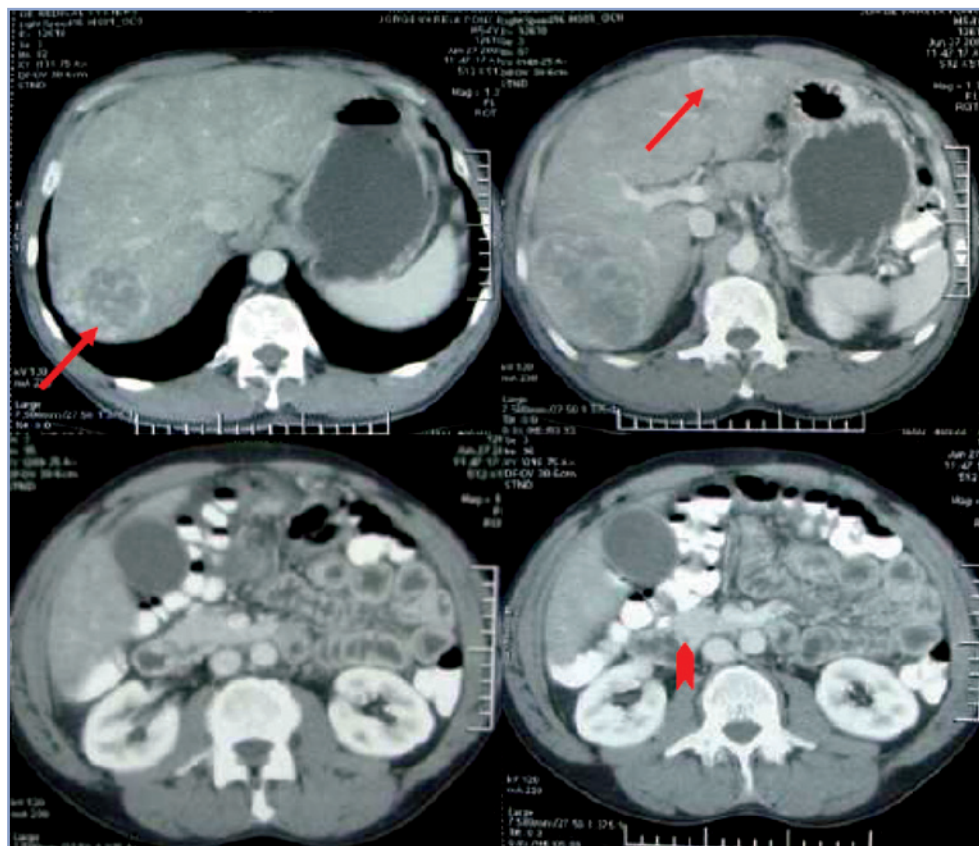


Figura 1. TC abdominal con contraste que revela la presencia de múltiples lesiones nodulares hepáticas (flechas) y una masa que engruesa el mesenterio y reduce parcialmente el lumen del íleon terminal (punta de flecha).

Casos Clínicos

Para la localización del tumor primario y otras posibles localizaciones secundarias se solicitó cintigrama con In¹¹¹ octeotride-DOTATOC, el que reveló nódulos hepáticos y captación en flanco derecho con receptores activos de somatostatina, y PET-CT Ga-68 DOTATATE que mostró hipercaptación multifocal en hígado e intestino delgado; ambos imágenes eran compatibles con carcinóide de íleon terminal con metástasis hepáticas (Figura 2). La radiografía de tránsito intestinal también ubicó la lesión a nivel del íleon distal.

Se efectuó la resección del segmento de íleon distal, colecistectomía, metastásectomía hepática y hemicolectomía derecha. Se encontraron cinco tumores hepáticos, ovalados y pediculados en segmentos II, V, VI y VII, y un tumor a nivel del mesenterio entre íleon distal y colon ascendente. La biopsia rápida fue positiva para tumor neuroendocrino.

El informe definitivo de la biopsia reveló: cáncer nodular polipoideo de íleon (primario) de 2,5 x 1,5 cm, correspondiente a carcinoma neuroendocrino bien diferenciado que infiltra tejido adiposo de mesenterio; 3 de 10 adenopatías eran positivas para compromiso tumoral, además de 2 metástasis mesentéricas, con muestras hepáticas positivas para carcinoma neuroendocrino. Los bordes de sección estaban libres.

En control ambulatorio efectuado al mes del alta refiere importante regresión de la sintomatología, con 5-HIAA de control de 50 µmol/24 h. Repetido el PET/CT Ga-68 DOTATATE mostró lesión focal hepática hipercaptante en segmento VIII-IVA, compatible con metástasis de tumor neuroendocrino, persistente respecto al estudio inicial. El ecocardiograma no señaló variación respecto al estudio previo. En control clínico a los 2 años el paciente se encuentra estable.

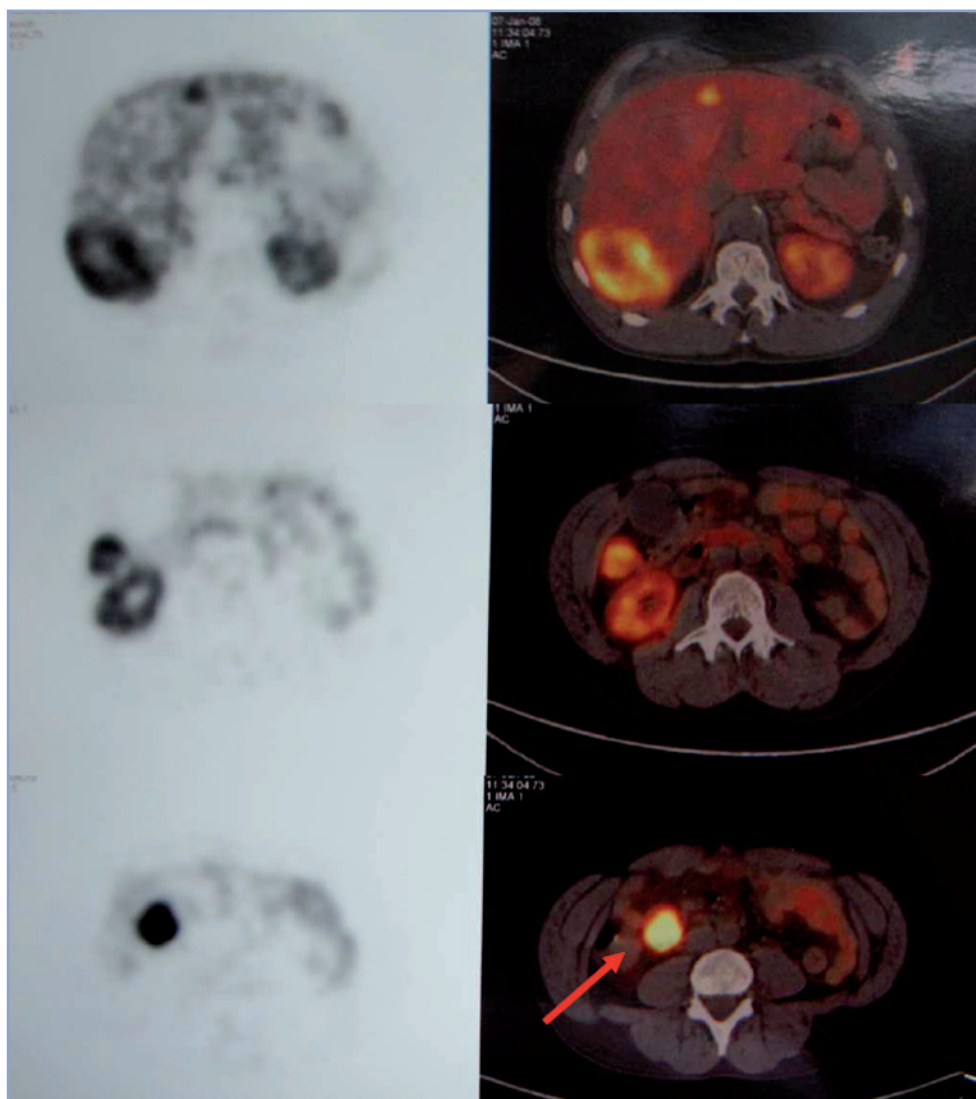


Figura 2. PET-TC Ga-68 DOTATATE muestra hipercaptación multifocal en hígado e intestino delgado (flecha) compatible con carcinóide metastásico.

Discusión

La cardiopatía valvular carcinoide se caracteriza por depósitos en placa de tejido fibroso en el endocardio, lo que típicamente ocurre en las válvulas derechas del corazón. Histológicamente estas placas están constituidas por miofibroblastos, células musculares lisas, y matriz extracelular.

Habitualmente se produce regurgitación tricuspídea y menos frecuentemente estenosis, y, a nivel de la válvula pulmonar, una mezcla de estenosis y regurgitación. El compromiso izquierdo ocurre en menos del 10% de los casos y se caracteriza por engrosamiento valvular con regurgitación.

En la mayoría de los casos, la cardiopatía carcinoide se asocia a la presencia de metástasis hepáticas ya que el crecimiento tumoral a este nivel permite que las sustancias vasoactivas eludan la inactivación metabólica hepática. Menos frecuentemente ocurre en tumores ováricos, donde sus productos no llegan a la circulación portal⁴.

El compromiso predominantemente derecho se explica porque el pulmón filtra e inactiva los productos del tumor antes que lleguen a la aurícula izquierda. El compromiso del lado izquierdo del corazón puede observarse en carcinoides bronquiales, en presencia de comunicación de derecha a izquierda, y en casos graves y mal controlados⁴.

La exposición a altas concentraciones circulantes de serotonina sería responsable del compromiso cardíaco. Los pacientes con cardiopatía carcinoide tienen niveles 2 a 4 veces más altos de serotonina plasmática, plaquetaria, y de excreción urinaria de 5-HIAA⁶.

El diagnóstico del SC se basa en la presencia de "flushing", diarrea y espasmo bronquial, acompañado de niveles elevados de 5-HIAA urinario en 24 horas. Ante estos hallazgos es fundamental el estudio de imágenes para determinar la localización del tumor primario y la búsqueda de metástasis.

La CT describe a la mayoría de las metástasis hepáticas como lesiones focales hipervasculares. Más del 90% de los tumores carcinoide expresan una alta concentración de receptores de somatostatina, por lo que el estudio de imágenes con análogos de octeótrido radiomarcado puede contribuir al diagnóstico topográfico, además de predecir la respuesta a una eventual terapia con análogos de somatostatina⁷.

El uso de PET-CT Galio-68 es efectivo cuando las imágenes convencionales y el PET-CT con 18-FDG no han sido capaces de ubicar el tumor primario⁸.

La cardiopatía carcinoide puede ser de difícil diagnóstico; las valvulopatías tricuspídea y pulmonar en grado de moderada a marcada gravedad pueden ser bien toleradas por meses. Las evidencias clínicas de insuficiencia cardíaca derecha aparecen en fase avanzada de la enfermedad, por lo que se recomienda realizar un ecocardiograma en todos los pacientes con SC.

La extensión y gravedad de la cardiopatía es el principal predictor de la evolución clínica. Se ha visto que a mayor excreción urinaria de 5-HIAA mayor es la velocidad de progresión de la enfermedad cardíaca⁹.

El tratamiento en la fase inicial de la enfermedad consis-

te en la resección quirúrgica del tumor primario, la que, en ausencia de metástasis, suele ser curativa. En la enfermedad metastásica el manejo está orientado a paliar los síntomas. El uso de análogos de somatostatina, como el octeótrido, puede controlar los síntomas hasta en un 80% de los pacientes, y en algunos casos detener el crecimiento tumoral¹⁰.

El interferón alfa ha demostrado ser efectivo en algunos casos resistentes a análogos de somatostatina, sin embargo, por sus efectos adversos su uso es limitado. No hay evidencia que demuestre la utilidad de los análogos en la prevención y la progresión de la cardiopatía carcinoide⁷.

En los pacientes con cardiopatía carcinoide el manejo está orientado al tratamiento de la falla cardíaca; en casos seleccionados, la plastia con balón y la cirugía de reemplazo valvular son opciones posibles. La resección de las metástasis hepáticas ha demostrado que puede disminuir la progresión de la enfermedad cardíaca y mejorar el pronóstico a largo plazo¹⁰.

Otras alternativas que se están estudiando están dirigidas contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), presente en altas cantidades en estos tumores. Entre las drogas, tanto Bevacizumab, Sunitinib y Talidomida han demostrado cierta utilidad⁷.

El uso terapéutico de análogos radioactivos de somatostatina como MIBG, Indium¹¹¹, Yttrium⁹⁰ y Lu⁷⁷, han demostrado, en estudios iniciales, reducción del tamaño tumoral y mejoría clínica hasta en un 60% de los casos, aunque con importantes efectos adversos⁷.

En resumen, presentamos el caso de un paciente con SC en que se llegó al diagnóstico en base a los hallazgos clínicos de la enfermedad cardíaca. El estudio de imágenes con análogos radiomarcados de somatostatina permitió delimitar las lesiones y proponer un tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas, orientado a disminuir la progresión de la cardiopatía y mejorar su pronóstico a largo plazo.

Se plantea la importancia de considerar esta patología dentro del diagnóstico diferencial de las valvulopatías primarias, en especial la tricuspídea y pulmonar, ya que los síntomas clásicos del síndrome carcinoide pueden ser bien tolerados en algunos pacientes, y no constituir motivo de consulta, aún en presencia de enfermedad avanzada.

Referencias

1. Kulke MH, Mayer RJ. 1999. Carcinoid Tumors. *N Engl J Med* 340: 858-868.
2. Fox DJ, Khattar RS. 2004. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis, and management. *Heart* 90: 1224-1228.
3. Modlin IM, Sandor A. 1997. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 79: 813-829.
4. Bernheim A, Connolly M, Hobday TJ, Abel MD, Pellikka P. 2007. Carcinoid Heart Disease. *Prog Cardiovasc Dis* 49: 439-451.
5. Moller JE, Pellikka P, Bernheim A, et al. 2005. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation* 112: 3320.

Casos Clínicos

6. Robiolio PA, Rigolin VH, Wilson JS, et al. 1995. Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation* 92: 790-795.
7. Matthew H. Kulke. 2007. Clinical Presentation and management of carcinoid tumors. *Hematol Oncol Clin N Am* 21: 433-455.
8. Amaral H, Pruzzo R, Redondo F, Gil MC, Pizarro A, de la Fuente H, Butte JM, Coudeu TM. 2009. Detection of neuroendocrine tumors by positron emission tomography-computed tomography with 68Ga-DOTATATE: report of one case. *Rev Med Chile* 137 (4): 537-541.
9. Moller JE, Connolly HM, Rubin J, et al. 2003. Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med* 348: 1005-15.
10. Bernheim A, Connolly H, Rubin J, Moller J, Scott C, Nargoney D, Pellinkka P. 2008. Role of hepatic resection for patients with carcinoid heart disease. *Mayo Clin Proc* 83 (2): 143-150.

Metástasis cerebral de carcinoma diferenciado del tiroides

Sergio Merino O.¹, Miguel Domínguez E.², Erika Díaz V.², Félix Vásquez R.¹, Carolina Guzmán N.¹, Beatriz Jiménez R.² y Gilberto Pérez P.²

Brain metastases of a differentiated thyroid cancer. Report of one case

Brain metastases are observed in approximately 1% of patients with differentiated thyroid cancer. We report a 56 years old woman subjected to a thyroidectomy due to a follicular thyroid cancer with lymph node involvement. The patient also received 79 mCi of radioiodine and levothyroxine was started. One year later a local relapse and lung dissemination was found. The patient was subjected to a surgical neck exploration and radioiodine in a dose of 250 mCi was given again. One year after this episode, a new local relapse was diagnosed and lung metastases increased in size and number. The patient presented a left hemiparesis and a brain CAT scan and magnetic resonance imaging showed multiple metastatic lesions. The patient was considered intractable and died eight months later.

Key words: Differentiated, thyroid cancer, brain metastases.

¹Residente Becario de Endocrinología. Universidad de Chile.

²Unidad de Endocrinología Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina. Universidad de Chile, Campus Occidente.

No hay conflicto de intereses.
No requirió financiamiento.

Correspondencia:

Sergio Merino O.

Unidad de Endocrinología Hospital San Juan de Dios
Avenida Diego Portales N° 3239
Santiago, Chile.

Teléfono: 5742338 - Fax: 6815537

E-mail: sergioamerino@me.com

Recibido: 29 de Octubre de 2010

Aceptado: 03 de Diciembre de 2010

Caso clínico

Mujer de 56 años, obesa e hipertensa. Fue derivada a nuestro centro por aumento de volumen cervical anterior de consistencia firme con ecografía de tiroides que informaba un nódulo tiroideo izquierdo de 15 mm y otro derecho de 75 mm. La TSH era 5,1 uU/mL y T4I 0,8 ng/dL. La punción aspirativa con aguja fina concluyó se trataba de una neoplasia folicular. Se efectuó tiroidectomía total, con disección de los niveles cervicales VI y VII y exploración de cadena linfática yugular derecha en septiembre 2006. En el intraoperatorio se describe un tumor en el lóbulo derecho, de 8 cm, infiltrante y dos adenopatías derechas informadas en biopsia rápida como metástasis de carcinoma folicular de tiroides. La biopsia diferida informó "Carcinoma folicular del lóbulo derecho, de tipo embrionario con extensas áreas sólidas, de 6,5 cm, que infiltra la cápsula y paratiroides y presenta permeación vascular. En el lóbulo izquierdo existían metástasis multifocales de carcinoma sólido y folicular además de elementos de tiroiditis de Hashimoto. Extensa metástasis ganglionar de neoplasia tiroidea micro-

folicular en ganglio paramedial derecho". Se indicó I¹³¹ (150 mCi), pero sólo recibió 79 mCi por dificultades en el abastecimiento del isótopo. La captación de I¹³¹ previa a la dosis terapéutica fue 1%. La exploración sistémica mostró "tejido cervical funcionante, probable remanente tiroideo".

Sus controles fueron muy irregulares; recibía 100 ug/d de l-tiroxina sin control de niveles hormonales. Reaparece en Noviembre 2007, destacando aumento de volumen cervical derecho, firme, de 4 cm de diámetro. Se aumenta la dosis de levotiroxina a 150 ug/d y se confirma ecográficamente una adenopatía cervical derecha de 2,3 cm de diámetro, de aspecto sospechoso, confirmando el carácter de metástasis de cáncer folicular en la biopsia por punción. Se realizó, en Febrero 2008, disección cervical modificada derecha, exploración y biopsia de linfonodos yugulares izquierdos y del lecho tiroideo. La biopsia diferida mostró metástasis de carcinoma folicular en el territorio yugular medio derecho en 2 de 60 linfonodos derechos, sin compromiso de los linfonodos izquierdos. TAC de tórax mostró múltiples imágenes pulmonares bilaterales. En Julio 2008 se administró 250 mCi de I¹³¹ con TSH: 126 uU/mL; Tg: 279 ng/mL; Ac Tg: 188 IU/mL,

Casos Clínicos

captación cervical de I^{131} 0,4%. El rastreo sistémico mostró captación del radiofármaco en la región cervical anterior baja y en el hemitórax anterior derecho.

Se controló en octubre 2008 con TSH: 0,3 uU/mL; Tg: 50,5 ng/mL; Ac Tg: 159 IU/mL. Una ecografía cervical en Diciembre 2008 mostró 2 nódulos hipocogénicos derechos, vascularizados, de 14 mm, con aspecto de adenopatías. La biopsia con aguja fina de una adenopatía reveló metástasis de carcinoma folicular tiroideo con tiroglobulina en la adenopatía > 300 ng/mL. Un nuevo TAC de tórax evidenció aumento en número y tamaño de las lesiones pulmonares. En abril 2009, previa marcación con azul de metileno, se realiza resección selectiva de adenopatía derecha cuya biopsia resultó "metástasis de carcinoma folicular tiroideo" planificándose nueva dosis de I^{131} que no se alcanza a dar por cuadro de 3 días de evolución de hemiparesia faciobraquiocrural izquierda. TAC de cerebro reveló masa compatible con metástasis cerebral parietal derecha, con edema perilesional y una segunda lesión sospechosa de ser otra metástasis. Además de la levotiroxina, se indicó dexametasona, fenitoina. La RN de cerebro informó: "Proceso expansivo frontal derecho de predominio subcortical, bien delimitado, heterogéneo, con intenso realce tras la administración de contraste, lo que determina efecto de masa sobre el parénquima adyacente. Mide 47 mm. Existe un segundo proceso expansivo en región precentral izquierda de 8 mm. Pequeños focos de incremento de señal en la sustancia blanca subcortical bifrontal. Conclusión: Múltiples lesiones con aspecto de implantes secundarios frontales bilaterales y occipital izquierdo" (Figura 1).

En opinión del equipo de neurocirugía se estima que la paciente se encuentra fuera del alcance quirúrgico y se propone tratamiento paliativo, informando de la situación a la paciente y familiares. Falleció 3 meses después por una infección pulmonar.

Discusión

La presencia de metástasis cerebrales (MC) es frecuente en oncología, llegando a ser un 20 a 40% del total de pacientes con cáncer¹. Las MC se observan cada vez más debido al aumento de sobrevida de los pacientes. Sin embargo, en el caso de los cánceres diferenciados de tiroides las MC alcanzan sólo a 0,5 a 1% de los casos, habiendo muy poca experiencia respecto a su manejo².

Generalmente la MC, se presenta en el contexto de una enfermedad maligna avanzada, confiriendo un muy mal pronóstico al cuadro original ya que representarían el estadio final de ella^{3,4}.

Esta poca frecuencia de las MC en los carcinomas tiroideos hace que el enfrentamiento terapéutico resulta ser conflictivo y discutible; la experiencia acumulada proviene de comunicaciones de casos clínicos y estudios retrospectivos². Chiu analizó 47 casos recopilados en 5 décadas encontrando que el 68% de los casos el tumor originario fue un carcinoma diferenciado de tiroides, siguiendo en frecuencia el anaplás-

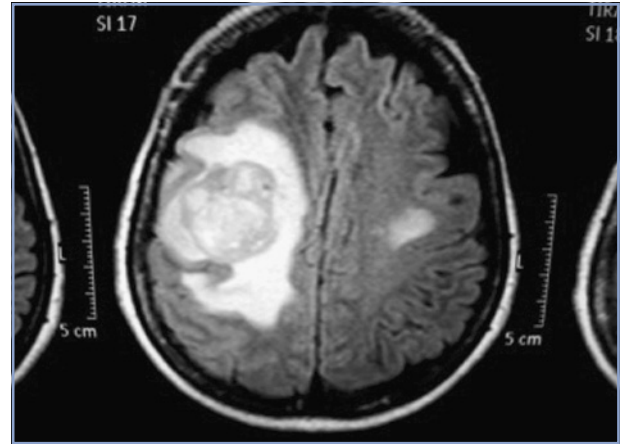


Figura 1. RN que muestra metástasis cerebrales.

tico (23%) y el medular (9%)⁵. Otra revisión señala que las localizaciones de MC fueron de cerebro en 69%, cerebelo en 13% y médula espinal en 18%². Los factores pronósticos en cuanto a desarrollar MC, fueron descritos Carcangiu como: tamaño mayor a 4 cm, multicentricidad, invasión extratiroidea e histología agresiva⁶.

El diagnóstico de MC se sustenta principalmente en las imágenes, aunque la signología neurológica, si está presente, otorga un alto índice de sospecha; lo más frecuente es la aparición de trastornos neurocognitivos (60%), cefalea (40 a 50%), y déficit focales⁷. También el diagnóstico puede emanar de visualizar captación en el encéfalo en el rastreo post yodo¹³¹; sin embargo, no siempre las células metastásicas mantienen la capacidad de captar el isótopo. El procedimiento diagnóstico de mayor rendimiento es la RN y le sigue la tomografía axial computarizada.

El tratamiento de las MC es esencialmente sintomático, con uso de corticoides, medidas contra el edema cerebral y anticonvulsivantes⁷. El tratamiento específico de las metástasis se centra en la resección quirúrgica, lo que ha demostrado aumentar la sobrevida promedio de 3,7 a 16,7 meses. Se ha utilizado también I^{131} , radioterapia cerebral completa, radiocirugía y quimioterapia, sin superar los resultados de la cirugía convencional⁸. La guía de manejo del carcinoma de tiroides publicado por la ATA en 2009 recomienda la cirugía como primera elección y subsidiariamente la radiocirugía o radioterapia externa si la lesión no es resecable. Necesariamente el I^{131} se reserva para las lesiones que captan el isótopo⁹.

En el caso de nuestra paciente creemos que ella debió haber recibido una dosis inicial de I^{131} mayor a la administrada, dada la histología y el compromiso metastásico en ganglios linfáticos del tumor. La evolución del caso enfatiza la importancia de una correcta dosificación y administración del I^{131} , y la necesidad de controles rigurosos en una paciente con riesgo de recurrencia buscando la prevención o pesquisa temprana de complicaciones potencialmente mortales.

Referencias

1. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ. 1993. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 79: 210-216.
2. Aguiar P, Agner C, Tavares F, Yamaguchi N. 2001. Unusual brain metastases from papillary thyroid carcinoma: case report. *Neurosurgery* 49: 1008-1013.
3. Venkatesh S, Leavens ME, Samaan NA. 1990. Brain metastases in patients with well differentiated thyroid carcinoma: study of 11 cases. *Fur J Surg Oncol* 16: 448-450.
4. Biswal BM, Bal CS, Sandhu MS, Padhy AK, Rath GK. 1994. Management of intracranial metastases of differentiated carcinoma of thyroid. *J Neuro-Oncol* 22: 77-81.
5. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. 1997. Prognosis and Treatment of Brain Metastases in Thyroid Carcinoma, The *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 82 (11): 3637-3642.
6. Carcangiu MI, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. 1985. Papillary carcinoma of the thyroid: A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 55: 805-828.
7. Rabadán A. 2006. Consenso para el Tratamiento de las Metástasis Cerebrales. *Rev Argent Canc* 34: 2-86.
8. Salvati M, Frati A, Rocchi G, Masciangelo R, Antonaci A, Gagliardi FM, Delfini R. 2001. Single brain metastasis from thyroid cancer: Report of twelve cases and review of the literature. *Journal of Neuro-Oncology* 51: 33-40.
9. Cooper, et al. 2009. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 19 (11).

Artículos de Revisión

Diabetes mellitus y piel: lesiones cutáneas y su significado clínico

María Magdalena Farías N.^a, Marianne Kolbach R.²,
Valentina Serrano L.¹ y Ariel Hasson N.²

Skin lesions associated with diabetes mellitus

¹Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Departamento de Dermatología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

^aMédico Cirujano, Alumna Magister en Nutrición, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia:
Dra. M^a Magdalena Farías N.
Albacete 4420, Dep 56
Las Condes
Teléfono: 9994 5244
E-mail: mmfarias@gmail.com

Recibido: 29 Octubre 2010
Aceptado: 23 Noviembre 2010

Approximately 30 to 70% of patients with diabetes will suffer a skin disorder during the course of their disease. The vast majority of these cases arise during the course of the disease. However, the skin disorder occasionally precedes the diagnosis of diabetes. Many of these lesions are highly associated with diabetes. Moreover, some of them are considered as markers of the disease. The most common skin lesion is diabetic dermopathy that presents as red or purple papules that last one to three weeks. Necrobiosis lipoidica diabetorum is seen in 0.3% of diabetic patients, may precede the development of the disease and appears as oval or irregularly shaped, indurated plaques with central atrophy and yellow pigmentation. Granuloma annulare is seen in 10 to 24% of diabetic patients and appears as a skin-colored or erythematous, annular or arciform plaque with a moderately firm, rope-like border and central clearing. Physicians should be able to recognize these and other lesions associated with diabetes mellitus.

Key words: Diabetes Mellitus, skin manifestations, diabetes complications.

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) corresponde a un grupo de enfermedades metabólicas de curso crónico, caracterizadas por aumento de los niveles plasmáticos de glucosa, resultado de una secreción insuficiente de insulina y/o dificultades en la acción de esta hormona a nivel periférico¹.

La falta de tratamiento mantenido en el tiempo puede desencadenar complicaciones crónicas, las cuales pueden ser micro o macrovasculares². Las microvasculares (retinopatía, nefropatía, neuropatía) son consecuencia directa del mal control metabólico de las glicemias, tanto en Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1), como en Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Las macrovasculares, por su parte, son la principal causa de muerte en los DM2³.

Grandes estudios muestran que la mejoría del control glicémico disminuye el riesgo de aparición y progresión de la retinopatía, neuropatía y neuropatía^{4,5}, mientras que para prevenir las complicaciones macrovasculares debe realizarse una intervención multifactorial⁶. Distinto es el caso de las lesiones cutáneas asociadas a la diabetes, cuya etiología y relación con el control metabólico no ha sido del todo elucidada⁷.

Las afecciones dermatológicas se presentan entre 30% a 70% de los diabéticos, en algún momento de la evolución

de la enfermedad, aparentemente sin diferencia entre DM1 y DM2. Sin embargo, se postula que los DM2 presentarían con mayor frecuencia lesiones asociadas con infecciones y los DM1 mayormente con autoinmunidad⁸.

El compromiso cutáneo de la DM se puede clasificar en tres categorías: 1) enfermedades cutáneas con fuerte o relativa asociación con DM; 2) infecciones cutáneas más frecuentes en este tipo de pacientes; 3) reacciones cutáneas relacionadas con el tratamiento antidiabético (Tabla 1)⁹.

Dado la alta prevalencia de diabéticos en toda consulta médica, nos parece oportuno que el médico especialista y no especialista identifique estas lesiones para realizar un adecuado manejo inicial, contribuir a la etapificación de la enfermedad y realizar una correcta derivación al dermatólogo, si corresponde. En otros casos, se deberá sospechar la presencia de DM cuando la lesión cutánea es la primera que aparece, además que contribuirá a la tranquilidad del paciente al descartar otras lesiones cutáneas que requieran mayor estudio.

Diabetes mellitus y piel

La hiperglicemia produce cambios bioquímicos en el organismo mediante reacciones no enzimáticas entre los ami-

Tabla 1. Manifestaciones del compromiso cutáneo en pacientes con diabetes mellitus**1. Manifestaciones cutáneas asociadas a la diabetes**

- Dermopatía Diabética
- Necrobiosis Lipoidea *Diabeticorum*
- Granuloma Anular
- Bula Diabética
- Piel gruesa diabética
- *Acanthosis Nigricans*
- Otros: piel amarilla, xantomas eruptivos, liquen plano oral, púrpuras pigmentarios, lesiones perforantes cutáneas, S. de Alessandrini, vitiligo, alopecia *areata universalis*

2. Infecciones cutáneas más frecuentes en DM

- Candidiasis mucocutánea
- Infecciones bacterianas
- Dermatofitosis

3. Reacciones cutáneas al tratamiento

- Reacciones alérgicas (sulfonilureas, insulina)
- Lipoatrofia (inyecciones de insulina)
- Queloides, atrofia dérmica focal, ampollas.

noácidos y el azúcar en la sangre. Estos cambios derivan en reacciones de glicosilación, que corresponden a la unión covalente del oxígeno de la glucosa con un átomo de nitrógeno, ya sea en el grupo alfa-amino del aminoácido N-terminal o en el épsilon-amino del grupo lisina¹⁰. Este proceso ocurre en pequeña proporción, incluso con concentraciones normales de azúcar en la sangre¹¹. Cuando la hiperglicemia se hace mantenida en el tiempo, se producen proteínas irreversiblemente glicosiladas lo que se conoce como "Productos de Glicosilación avanzada (AGE, por sus siglas en inglés). Los AGE se encuentran en pacientes diabéticos de larga evolución (alrededor de 10 años) y pueden acumularse en proteínas de larga vida, como el cristalino del ojo, la mielina del sistema nervioso central, las paredes de los vasos sanguíneos y también en el colágeno. Esto se traduce en un daño irreversible de estos tejidos, lo que se expresa clínicamente¹⁰.

La glicosilación de las proteínas produce cambios en las propiedades físicas y químicas de ellas y es así como a nivel vascular induce aumento del grosor de la membrana basal, a la vez que los eritrocitos pierden flexibilidad (por el compromiso de las proteínas de su membrana), lo que determina mayor viscosidad plasmática y una irrigación anormal de los tejidos. En el caso del colágeno dérmico, la glicosilación produce una molécula menos flexible y más resistente a la degradación enzimática, lo que deriva en alteraciones en su síntesis y estructura¹¹.

En esta artículo detallaremos las lesiones cutáneas asociadas a la DM, ya que algunas de éstas, por una parte expresan la alteración bioquímica de la enfermedad siendo consideradas como marcadores específicos de DM, y por otra, son frecuentes de encontrar incluso antes de que se realice el diagnóstico de la enfermedad¹².

1. Dermopatía diabética

La dermatopatía diabética (DD) (Figura 1) es la manifestación cutánea más frecuente, especialmente en DM tipo 2. Está presente en 30 a 40% de los casos y afecta dos veces más a hombres que a mujeres⁷.

La DD se presenta inicialmente como máculas o pápulas rojo-purpúricas que duran de 1 a 3 semanas para luego pasar a una fase de remisión. Durante este período, se observan depresiones atrófico-cicatriciales marrones, pequeñas (< 1 cm), redondeadas, bien delimitadas y asintomáticas. Se encuentran en número variable en la región pretibial, de forma bilateral y asimétrica. La resolución de cada lesión ocurre en 1 a 2 años, pudiendo dejar leve hipopigmentación. Mientras algunas lesiones se resuelven, otras nuevas aparecen por lo que la apariencia de la piel es más bien constante. El diagnóstico es clínico y se establece con la certificación de al menos 4 lesiones características¹³.

La histología de la lesión muestra atrofia epidérmica, engrosamiento de la pared de microcapilares con microhemorragia y depósitos de hemosiderina¹⁴.

La etiología de la DD no está del todo elucidada. Se postulan distintos mecanismos: isquemia secundaria a microangiopatía, cicatrización patológica secundaria a trauma o calor local, y degeneración de la inervación subcutánea como factor causal. Se propone como principal factor una alteración en la microvasculatura⁷.

Se postula que la DD constituiría no sólo un marcador de DM, sino que además de su cronicidad y progresión. Esto se debe a que la DD se asocia a mayor riesgo de presentar otras complicaciones derivadas de la microvasculatura como retinopatía, nefropatía y neuropatía. Shemer, estudió la presencia de DD en una serie de 173 pacientes diabéticos de 54,8 años de edad promedio. El autor comunicó una incidencia de 18% en pacientes menores de 50 años, que aumentaba a

**Figura 1.** Dermopatía diabética.

Artículos de Revisión

52% en los mayores de 50 años. Describió la asociación entre DD y las complicaciones microvasculares mostrando que la incidencia de DD fue 21% en pacientes sin microangiopatía, 52% en los con una microangiopatía y 81% en aquellos que habían desarrollado las 3 microangiopatías ($p < 0,001$)¹⁵. En cambio, el estudio realizado por Yosipovitch en 238 pacientes diabéticos de al menos 5 años de evolución y con un promedio de edad de 30 años, describe DD sólo en un 7% de esa población¹². Por lo tanto, la DD se ha establecido como marcador de cronicidad de la DM así como del compromiso microangiopático de otros órganos. En vista de lo anterior, la presencia de DD en un paciente diabético nos obliga buscar otras complicaciones derivadas de la microangiopatía para tratarlas de forma oportuna¹⁶ (Tabla 2).

2. Necrobiosis lipoídea *diabeticorum*

La necrobiosis lipoídea *diabeticorum* (NL) (Figura 2) se observa en un 0,3% de los pacientes, de los cuales, un 80% son mujeres. Frecuentemente comienza alrededor de los 30 años y puede preceder al desarrollo de DM¹⁷.

Se presenta como una o varias placas discoidales bien delimitadas, con centro atrófico de color amarillento y telangiectasias en la superficie. Los bordes son regulares, de color rojo-violáceo y con pequeñas lesiones similares a comedones. Se localizan en la superficie extensora de piernas, pies y tobillos¹³.

La histología muestra homogenización del colágeno en la dermis media y profunda, con cambios vasculares (engrosamiento mural y oclusión del lumen) y/o un patrón granulomatoso. Existen zonas con hialinización marcada del colágeno y en las áreas necrobióticas está presente en cantidades importantes un material lipídico que le otorga el color característico a las lesiones. En lesiones evolucionadas existe fibrosis¹³.

Tabla 2. Estudio y evaluación necesaria para estimar complicaciones crónicas derivadas de la microangiopatía en pacientes con diabetes mellitus

Laboratorio

- Hemoglobina A1c
- Perfil lipídico
- Creatinina sérica, para estimar la velocidad de filtración glomerular (TFG)
- Orina completa
- Microalbuminuria (en pacientes sin proteinuria)

Examen físico

- Presión arterial
- Examen cardiovascular: corazón, carótidas, arterias periféricas de ambas extremidades
- Examen de los pies: neurológico de las extremidades inferiores (reflejos osteotendinosos, sensibilidad superficial con monofilamento de 10 g y sensibilidad vibratoria con diapasón de 128 Hz), buscar alteraciones ortopédicas de los pies.
- Tamizaje de retinopatía diabética por oftalmólogo



Figura 2. Necrobiosis lipoídea *diabeticorum*.

La etiología de la NL es desconocida, posiblemente secundaria a cambios microvasculares¹³. Se ha establecido que alrededor de dos tercios de los pacientes con NL son diabéticos o desarrollarán la enfermedad dentro de los próximos 10 años. El estudio más importante al respecto fue desarrollado por Muller y Winkelmann que estudiaron un grupo de 171 pacientes con NL de 4 a 10 años de evolución. El 62% de los pacientes tenía el diagnóstico de DM y se constató desarrollo de la enfermedad en el 42% de los no diabéticos¹⁸. Aún cuando otros estudios han fallado en demostrar tan alta asociación, resulta pertinente controlar de forma regular a los pacientes no diabéticos con NL para detectar de manera precoz la aparición de una eventual diabetes¹⁷.

Existen controversia con respecto a la relación de NL y el control metabólico ya que no se ha encontrado asociación entre niveles de hemoglobina glicosilada e incidencia de NL¹⁹. Recientemente se ha postulado la presencia de NL como un posible marcador de riesgo cardiovascular²⁰.

Las lesiones de NL presentan una evolución más bien crónica, ya que remiten espontáneamente en un 10-20% en un plazo de 6 a 12 años¹³. Cuando la lesión se torna molesta para el paciente o ésta se presenta con bordes muy activos e inflamatorios, se puede tratar con corticoides tópicos o intralesionales (en los bordes)¹¹. También se ha planteado la terapia oral con pentoxifilina o ciclosporina, con resultados variables al comparar con placebo. Con un fin estético, así como para reducir el riesgo de sangrado, se puede utilizar la seroterapia en las telangiectasias. Una vez que las lesiones se han resuelto dan paso a cicatrices atróficas y alopecia, por destrucción de los folículos pilosos²¹.

3. Granuloma anular

Los granulomas anulares (GA) (Figura 3) corresponden a lesiones benignas. Se presentan en un 10 a 24% de pacientes diabéticos y afectan dos veces más a mujeres. Por lo general se manifiestan durante la tercera década de la vida²².

Se presentan como pápulas o placas de distribución anular de bordes netos con centro deprimido. Se inician como

Artículos de Revisión



Figura 3. Granuloma anular.

pequeñas pápulas eritematosas y crecen de forma centrípeta. Pueden ser aisladas o múltiples y su localización más frecuente corresponde al dorso de manos, pies o codos, pero pueden aparecer en cualquier zona del cuerpo¹⁴.

Histológicamente se describen focos de degeneración del colágeno a nivel de la dermis, donde se observa material mucinoso, fibrilar y basófilo. Alrededor de estos focos se dispone una empalizada de histiocitos, linfocitos y fibroblastos. Suelen existir infiltrados linfocitarios perivasculares en dermis, y zonas de colágeno normal alternado con colágeno degenerado. Mediante técnicas de microscopía electrónica se observan cambios degenerativos no sólo afectando al colágeno sino también a las fibras elásticas y al infiltrado celular²³.

Corresponden a fenómenos inflamatorios a nivel dérmico, posiblemente mediados por hipersensibilidad tipo IV, cuya etiología no está elucidada. Algunos estudios han fallado en demostrar asociación entre GA y DM²², pero se describe una asociación significativa ($p < 0,05$), específicamente entre DM requirentes de insulina y GA, cuando las lesiones se manifiestan de manera múltiple²⁴.

Habitualmente no requieren tratamiento, ya que son de curso autolimitado con resolución del 50% en dos años. No obstante, cuando los bordes son muy hipertróficos se puede aplicar nitrógeno líquido o realizar una infiltración dérmica con corticoides. Entre los corticoides inyectables se prefiere el acetónido de triamcinolona, en dilución de 1 a 5 mg por mL, no usando dosis mayores a 20 mg al mes con el fin de evitar efectos a nivel sistémico¹¹.

4. Bula diabética

Un 0,5-1% de los diabéticos desarrollan bulas diabéticas (Figura 4), siendo este trastorno más frecuente en hombres mayores de 40 años¹¹. Algunos autores reportan mayor incidencia en DM1²⁵.

Se presenta como ampollas (hasta 10 mm de diámetro) o bulas (de 1 a varios cm de diámetro). Aparecen de forma espontánea en manos y pies, sin relación con trauma o fricción²⁵. Existen tres formas distintas, de las cuales la más

frecuente son las ampollas intraepidérmicas, de contenido claro y asépticas, las cuales se resuelven sin dejar cicatriz. El segundo tipo corresponde a ampollas sub-epidérmicas (localizadas en la unión de la dermis y la epidermis), cuyo contenido habitualmente es hemorrágico y dejan una cicatriz atrófica una vez resueltas. El tercer tipo es mucho menos frecuente y corresponde a ampollas en zonas expuestas a la luz solar¹⁴.

No está clara la etiología de las lesiones. Se han postulado diversas causas como factores inmunológicos, alteraciones del metabolismo del calcio, magnesio, microangiopatía, etc¹⁴.

El tratamiento consiste en evitar la sobreinfección y esperar la resolución espontánea, la cual normalmente ocurre en un periodo de 2 a 4 semanas. Cuando las bulas son muy grandes se recomienda aspirar su contenido con una aguja estéril para disminuir las molestias y evitar que se rompa de forma accidental²⁶.

5. Piel diabética gruesa

Corresponde a un engrosamiento de la piel (Figura 5) que aumenta progresivamente con la edad, a diferencia de la población no diabéticas en que la piel va disminuyendo su grosor con los años. Su prevalencia es variable (8 a 50%), si bien otras series describen entre 20-30% de los pacientes tanto diabéticos tipo 1 como tipo 2; son más frecuentes en aquellos con mal control metabólico. Algunos autores reportan que todos los diabéticos tipo 1 presentan algún grado de engrosamiento cutáneo²⁷.

Histológicamente se observa engrosamiento dérmico con haces de colágeno desorganizado, edematoso y separado por espacios claros. La membrana basal también se encuentra engrosada¹⁴.

Esta alteración puede cursar en forma totalmente asintomática sin ser detectada por el paciente o su médico. En



Figura 4. Bula diabética.

Artículos de Revisión

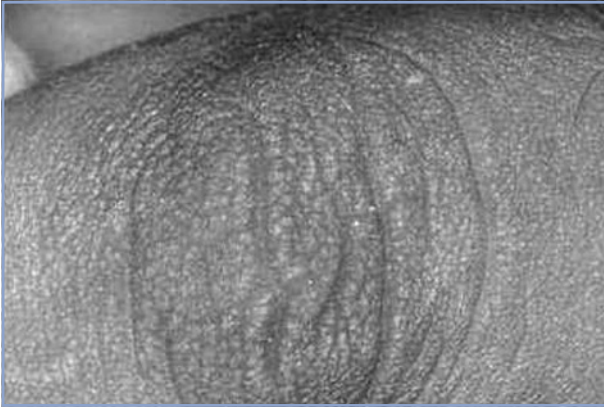


Figura 5. Piel diabética gruesa.

algunos pacientes se puede manifestar el “síndrome de mano diabética” en que se desarrolla un marcado engrosamiento esclerodérmico que compromete los dedos y dorso de las manos con rigidez dolorosa y disminución de la movilidad articular, siendo esto más frecuente en pacientes jóvenes con DM1^{11,14}. La manifestación extrema corresponde a un cuadro de esclerodermia diabética, caracterizado por rigidez en la zona alta del dorso, cuello y hombros, presente en un 2,5% de los pacientes con DM. Por lo general no es dolorosa pero sí puede llegar a ser muy limitante para el paciente por la restricción de la movilidad¹¹.

No existe ningún tratamiento efectivo para esta alteración. Se recomienda rigurosidad en el control metabólico; en los casos avanzados es importante descartar patologías reumatológicas como esclerodermia y dermatomiositis¹⁴.

6. Acantosis nigricans

Corresponde a placas hiperpigmentadas, hiperqueratóticas, papilomatosas en zonas de pliegues (Figura 6) como axilas y cuello, pero pueden presentarse en otras áreas (pliegues inguinales, submamarios, ombligo, areolas y manos). Se ha reportado mayor frecuencia en razas de piel oscura²⁸.

Histológicamente se observa un epitelio hiperqueratósico con aumento del grosor del estrato córneo, lo que le otorga la coloración oscura y el aspecto sucio, sin haber cambios en los melanocitos²⁸.

La patogenia de las lesiones se relaciona con la unión de la insulina a receptores de factores de crecimiento insulino-similes (IGF-1) en queratinocitos y fibroblastos, lo que estimula su proliferación, además de a otros receptores tirosin-kinasa²⁹.

Las lesiones se manifiestan en el contexto de una hiperinsulinemia producto de la resistencia a insulina. Son muy frecuentes de encontrar en pacientes en etapas previas a la diabetes, así también en pacientes obesos, con síndrome metabólico y/o síndrome de ovario poliquístico. Su presencia es marcador de resistencia a insulina, lo que obliga a realizar un estudio metabólico en el paciente que presenta dichas le-

siones. Es importante estratificar al paciente según su riesgo cardiovascular e indicarle el tratamiento adecuado, incentivando los cambios de alimentación y estilo de vida, con el fin de prevenir complicaciones a largo plazo^{30,31}.

Como es de esperar, la baja de peso disminuye notablemente la gravedad de las lesiones. Sin embargo, cuando éstas son muy avanzadas se pueden tratar con queratolíticos tópicos (ácido retinoico o ácido salicílico)³².

Debe diferenciarse de la acantosis nigricans maligna que se manifiesta en el contexto de un síndrome paraneoplásico (carcinomas gástricos o linfomas), así como de la acantosis inducida por fármacos. Por esto debe examinarse de forma exhaustiva para descartar otras patologías subyacentes¹¹.

Conclusión

La DM corresponde a una enfermedad sistémica con repercusiones en todos los órganos y la piel no es la excepción, dado que ella se encuentra íntimamente integrada a las estructuras y funciones del organismo general.

Las manifestaciones cutáneas de la DM generalmente aparecen al inicio de la enfermedad, pudiendo ser la primera manifestación sistémica de la diabetes. Otras veces, pueden preceder por muchos años al diagnóstico de DM. Estas lesiones expresan alteraciones bioquímicas propias de la enfermedad como glicosilación de proteínas, afecciones vasculares, neurológicas e inmunológicas.

La exteriorización de la DM en la piel facilita y da la oportunidad al médico de hacer del examen físico una herramienta de gran utilidad clínica, ya que, por una parte contribuye al diagnóstico de la DM, al sumar la manifestación cutánea a los demás hechos clínicos, y por otra, permite una anticipación al diagnóstico de la DM, cuando la manifestación cutánea es la primera que aparece.



Figura 6. Acantosis nigricans.

Artículos de Revisión

Referencias

1. American Diabetes Association 2010. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes* 33: S62-S69.
2. Holman R, Paul S, Bethel M, Matthews D, Neil H. 2008. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589.
3. Stratton I, Adler A, Neil H, Matthews D, Manley S, Cull C, et al. 2000. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321: 405-412.
4. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. 2002. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 287: 2563-2569.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 1998. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853.
6. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, Parving H, Pedersen O. 2003. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-393.
7. Morgan A, Schwartz R. 2008. Diabetic dermopathy: A subtle sign with grave implications. *J Am Acad Dermatol* 58: 447-451.
8. Rodríguez E. 2003. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. *Univ Med* 44: 179-187.
9. Fajre X, Pérez L, Pardo J, Dreyse J, Herane M. 2009. Manifestaciones cutáneas de diabetes mellitus. *Rev Med Chile* 137: 894-899.
10. Taylor R, Agius L. 1988. The biochemistry of diabetes. *Biochem J* 250: 625-640.
11. Orlandi C. 2004. Manifestaciones cutáneas de la diabetes mellitus. En: Contreras C, ed, *Diabetes Mellitus*. Santiago, Editorial Mediterráneo, 385-392.
12. Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P, Shraga I, Karp M, Sprecher E, et al. 1988. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care* 21: 506-509.
13. Parra C, Guarda R. 2010. La piel en trastornos sistémicos comunes. En: Guarda R, Gubelin W, ed. *Dermatología Esencial*. Editorial Mediterráneo, 251-252.
14. Sibbald R, Schachter R. 1984. The skin and diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 23: 567-584.
15. Shemer A, Bergman R, Linn S, Kantor Y, Friedman-Birnbaum R. 1998. Diabetic dermopathy and internal complications in diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 37: 113-115.
16. Ministerio de Salud. Guías Clínicas Diabetes II. 2009. Disponible en <http://www.redsalud.gov.cl> [consultado el 26 de octubre de 2010].
17. O'Toole E, Kennedy U, Nolan J, Young M, Rogers S, Barnes L. 1999. Necrobiosis lipoidica: only a minority of patients have diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 140: 283-286.
18. Muller S, Winkelmann R. 1966. Necrobiosis lipoidica *diabeticorum*. A clinical and pathological investigation of 171 cases. *Arch Dermatol* 93: 272-281.
19. Cohen O, Yaniv R, Karasik A, Taru H. 1996. Necrobiosis lipoidica and diabetic control revisited. *Med Hypotheses* 46: 348-350.
20. Leal Hernández M, Abellán Alemán J, Vicente Martínez R, Martínez Crespo J. 2004. Necrobiosis lipoidea en paciente asintomático: marcador de riesgo cardiovascular? *Aten Primaria* 33: 474-475.
21. Wee S, Possick P. 2004. Necrobiosis lipoidica. *Dermatol Online J* 10: 18.
22. Nebesio C, Lewis C, Chuang T. 2002. Lack of an association between granuloma annulare and type 2 diabetes mellitus. *Br J Dermatol* 146: 122-124.
23. Smith M, Downie J, DiCostanzo D. 1997. Granuloma annulare. *Int J Dermatol* 36: 326-333.
24. Veraldi S, Bencini P, Drudi E, Caputo R. 1997. Laboratory abnormalities in granuloma annulare: a case-control study. *Br J Dermatol* 136: 652-653.
25. Bristow I. 2008. Non-ulcerative skin pathologies of the diabetic foot. *Diabetes Metab Res Rev* 24: S84-S89.
26. Lipsky B, Baker P, Ahroni J. 2000. Diabetic bullae: 12 cases of a purportedly rare cutaneous disorder. *Int J Dermatol* 39: 196-200.
27. Hanna W, Friesen D, Bombardier C, Gladman D, Hanna A. 1987. Pathologic features of diabetic thick skin. *J Am Acad Dermatol* 16: 546-553.
28. Higgins S, Freemark M, Prose N. 2008. Acanthosis nigricans: a practical approach to evaluation and management. *Dermatol Online J* 14: 2.
29. Cruz P, Hud J. 1992. Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors: proposed mechanism for acanthosis nigricans. *J Invest Dermatol* 98: 82S-85S.
30. Church T, Thompson A, Katzmarzyk P, Sui X, Johannsen N, Earnest C, et al. 2009. Metabolic syndrome and diabetes, alone and in combination, as predictors of cardiovascular disease mortality among men. *Diabetes Care* 32: 1289-1294.
31. Hanley A, Karter A, Williams K, Festa A, D'Agostino R, Wagenknecht L, et al. 2005. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 112: 3713-3721.
32. Hermanns-Lê T, Scheen A, Piérard G. 2004. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol* 5: 199-203.

Artículos de Revisión

El tejido graso como modulador endocrino: Cambios hormonales asociados a la obesidad

René Baudrand B.¹, Eugenio Arteaga U.¹ y Manuel Moreno G.²

Adipose tissue as an endocrine modulator: Hormonal changes associated with obesity

¹Departamento de Endocrinología.
²Programa de Obesidad, Departamento de Nutrición,
Diabetes y Metabolismo. Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Santiago de Chile.

Correspondencia:
Dr. René Baudrand Biggs
Lira 85, 5to piso,
Departamento de Endocrinología,
Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile.
Fax: 6385675
E-mail: rbaudrand@med.puc.cl

Adipose tissue not only stores fat, but secretes factors and hormones, which modify the regulation, metabolism and secretion of several other hormones. The objective of this review is to describe the hormonal disorders associated with increased adipose tissue, which acts as a modulator or disruptor of the endocrine physiology, with special reference to cortisol, androgens, growth hormone and thyroid axis, and discuss the implications for the management and treatment of these patients.

Key words: Adipose tissue; Hormones; Obesity.

Reproducido con la autorización de la Revista Médica de Chile (Rev Med Chile 2010; 138: 1294-1301).

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por un aumento patológico de grasa corporal que se asocia a un mayor riesgo para la salud. Se produce por un balance calórico positivo, ya sea por elevado aporte calórico, reducción del gasto energético o combinación de ambos.

Actualmente, se considera a la obesidad la epidemia del siglo XXI, afectando a hombres y mujeres de todas las edades. En Chile, según la encuesta nacional de salud 2004, la prevalencia de obesidad en adultos es de 19% para los hombres y 25% para las mujeres, siendo más prevalente a mayor edad, en el sexo femenino y en el estrato socioeconómico bajo.

La obesidad, especialmente la de tipo central o androide, se asocia a una mayor prevalencia de patologías crónicas, tales como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e insulino resistencia (IR), colestasis, hígado graso no alcohólico (HGNA), dislipidemia, cardiopatía coronaria, cáncer, enfermedades respiratorias, psiquiátricas y osteoarticulares, las cuales limitan las expectativas y calidad de vida, representando un serio problema para la salud pública mundial¹.

En la obesidad, la mayoría de los casos son de origen multifactorial, reconociéndose factores genéticos, metabólicos, endocrinológicos y ambientales. Sólo 2-3% de los obesos tendría como causa alguna patología endocrinológica, entre las que destacan el hipotiroidismo (que produce leve

alza de peso), síndrome de Cushing, hipogonadismo y lesiones hipotalámicas asociadas a hiperfagia².

En contraste con la poca frecuencia de causas endocrinológicas causantes de obesidad, el exceso progresivo de tejido graso puede producir secundariamente alteraciones de la regulación, metabolización y secreción de diferentes hormonas. Estos últimos serían reversibles con la baja de peso, siendo el ejemplo clínico más importante el del hiperinsulinismo secundario a mayor resistencia a insulina inducida por el sobrepeso.

El objetivo de esta revisión es describir algunos trastornos hormonales que se han estudiado recientemente, los cuales son derivados del aumento del tejido graso, que actúa como un modulador o disruptor de la fisiología endocrina, con especial referencia al cortisol, los andrógenos, la hormona del crecimiento y eje tiroideo, y discutir sus implicancias en el manejo y tratamiento de estos pacientes.

El tejido adiposo como órgano endocrino

En los últimos años se ha comprobado que el tejido adiposo no sólo almacena lípidos, sino que secreta numerosas hormonas siendo el órgano endocrino de mayor tamaño del

Artículos de Revisión

organismo, equivalente a 10 a 60% del peso total de un individuo según su composición corporal e IMC³. A diferencia de otras glándulas endocrinas, su masa es variable y puede aumentar o disminuir progresivamente de tamaño dependiendo de la edad, ingesta alimentaria, actividad física, programación perinatal y predisposición genética (Figura 1)⁴.

Se ha demostrado que diferentes células del tejido graso secretan numerosos factores o adipoquinas que participan en el metabolismo sistémico, la regulación del ciclo menstrual, la coagulación y resistencia vascular. Algunos de estos factores tienen efecto principalmente paracrino y otros tienen importantes efectos sistémicos describiéndose recientemente el eje hipotálamo-hipófisis-tejido adiposo⁵.

Destacan dentro de los factores secretados la leptina, que participa en la regulación del balance energético y la secreción de gonadotrofinas; el PAI-1, y el angiotensinógeno en la homeostasis vascular e hipertensión arterial; la resistina, adiponectina, TNF α y visfátina en promover o disminuir la insulino resistencia; IL-6, TNF α , y PPAR que participan en el proceso de microinflamación; y enzimas que participan en la regulación hormonal, activando o inactivando hormonas, como la aromatasa a los andrógenos y la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa al cortisol (11 β -HSD)^{4,6}.

Obesidad y cortisol

El cortisol es uno de los esteroides más importantes en la especie humana ya que controla el metabolismo lipídico, proteico y glucídico. Además, es importante en el manejo hidroelectrolítico y por ende de la presión arterial⁷.

El aumento del cortisol o glucocorticoides en la sangre, se observa en el síndrome de Cushing, tanto endógeno o exógeno. Este hipercortisolismo genera un fenotipo caracterizado por obesidad centrípeta, diabetes o resistencia insulínica e hipertensión arterial, asemejándose mucho a las alteraciones descritas en la obesidad central y sus trastornos metabólicos asociados, que característicamente presenta niveles de cortisol plasmáticos normales pese a tener una tasa de secreción de cortisol aumentada¹⁸.

Dadas las semejanzas existentes entre el síndrome metabólico (SM) que incorpora la obesidad central, la hipertensión, la dislipidemia y la resistencia a insulina con el hipercortisolismo, se ha planteado que podría haber una alteración a nivel tisular en la regulación del cortisol^{9,10}. El control local de la producción de glucocorticoides está a cargo de la enzima 11 β -HSD1, la cual convierte la cortisona inactiva en cortisol, incrementando así la estimulación del receptor nuclear específico¹¹. Esta enzima está ampliamente expresada en hígado y tejido adiposo visceral y subcutáneo, pero también en glándulas suprarrenales, ovario, placenta y células dendríticas¹².

La sobreexpresión de la 11 β -HSD1 en animales transgénicos resulta en hígado graso y dislipidemia, HTA, obesidad y resistencia a la insulina¹³. Por el contrario, los animales “knock out” para 11 β -HSD1 presentan disminución de la gra-

sa visceral, menores niveles de TNF- α y mayores concentraciones de adiponectina¹⁴.

Estudios en humanos han demostrado que los obesos expresan más la 11 β -HSD1 en tejido graso en comparación con sujetos no obesos, observándose que el cortisol generado localmente repercutiría en el grado de diferenciación de los adipocitos¹⁵. Se establecería entonces un círculo vicioso en los obesos debido a que la mayor expresión de 11 β -HSD1 visceral promueve la acumulación de más tejido adiposo metabólicamente activo¹⁶.

Una importante proporción del cortisol que circula en territorio esplácnico sería generado por la actividad de la 11 β -HSD1 en hígado y tejido graso visceral, lo que generaría un hipercortisolismo a nivel pancreático y portal que explicaría algunas de las similitudes metabólicas entre la obesidad y el síndrome de Cushing (Figura 1). Una mayor producción esplácnica de cortisol en la obesidad no se reflejaría a nivel sistémico ya que es metabolizado principalmente a nivel hepático a sus tetrahidrometabolitos inactivos y podría explicar las diferencias fenotípicas con el síndrome de Cushing, como la ausencia de atrofia muscular proximal, equimosis fácil y estrías violáceas (Tabla 1)⁹.

Debido a estos nuevos hallazgos, algunos autores consideran a la obesidad como un “síndrome de Cushing visceral”¹⁸, planteando que el hipercortisolismo generado a nivel local tendría un papel fundamental en la perpetuación de la obesidad y en la patogenia de muchos trastornos metabólicos asociados, como recientemente fue publicado por nuestro grupo¹⁷. Esto abre un interesante campo de investigación para un futuro tratamiento farmacológico de la obesidad y del SM utilizando inhibidores específicos de la enzima 11 β -HSD1¹⁸.

Obesidad y andrógenos

La distribución de la grasa corporal sigue un patrón dimórfico¹⁹. En los hombres la acumulación de tejido graso es de predominio central o abdominal, lo que se ha denominado obesidad de tipo androide. En la mujer en cambio, se describe la obesidad de tipo periférica o ginecoide, con una mayor acumulación de grasa en la región glúteo-femoral²⁰.

La grasa visceral presente en la obesidad central, que incluye el tejido omental, mesentérico y retroperitoneal, es reconocida en la actualidad como la manifestación de mayor prevalencia del SM, identificado como un perímetro abdominal aumentado y es la que más se asocia a diabetes tipo 2 y factores de riesgo cardiovascular²¹.

La relación entre el hipogonadismo y la adiposidad es compleja. Parte de la información relevante proviene del estudio de obesos con hipopituitarismo donde la condición de hipogonadismo se asocia a cambios en la composición corporal, caracterizados por menor masa magra y aumento de la masa grasa²⁰.

Pero más interesante aun es comprobar que el fenómeno inverso, es decir, que los sujetos obesos suelen tener más hipogonadismo. Así, se ha demostrado que la cantidad de

Artículos de Revisión

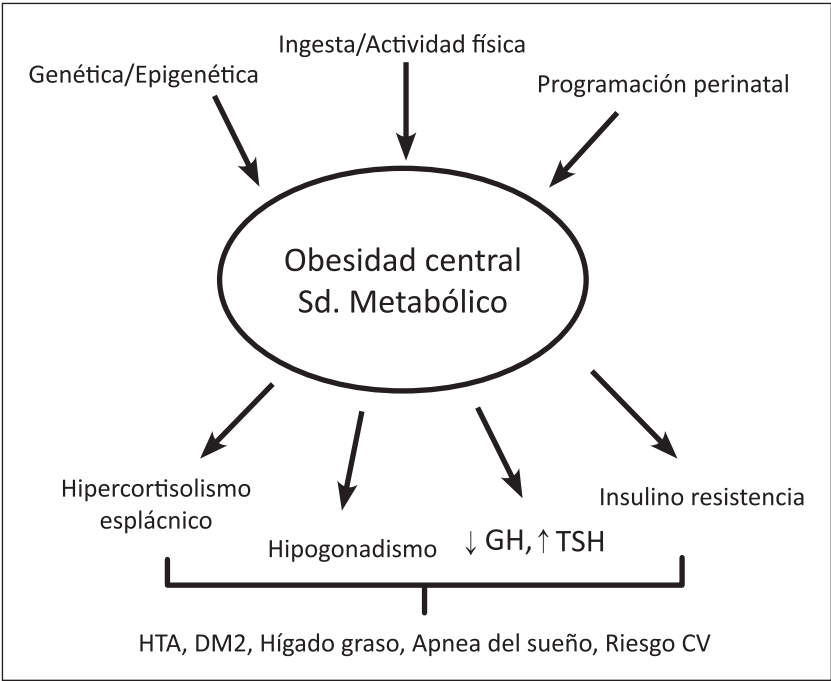


Figura 1. Patogenia y consecuencias clínicas de la obesidad central y el síndrome metabólico. GH: Hormona del crecimiento; TSH: Tirotropina; CV: cardiovascular.

tejido adiposo visceral se asocia inversamente a los niveles de testosterona plasmática²⁰. Estudios epidemiológicos prospectivos muestran que tanto el hipogonadismo es predictor de un mayor riesgo de desarrollar SM y DM2²², como que la presencia de SM es un factor de riesgo de desarrollar hipogonadismo (Figura 1)²³.

Una explicación fisiopatológica de la disminución de andrógenos secundaria a obesidad sería que el tejido adiposo expresa numerosas enzimas capaces de modificar esteroides, como por ejemplo, la aromatasa que cataliza la conversión de testosterona a estradiol y de androstenediona a estrona²⁴.

Nuevas investigaciones sugieren además que las enzimas de la familia aldoketoreductasa 1C son muy activas en el tejido graso visceral y subcutáneo y pueden inactivar la dihidrotestosterona (DHT), el andrógeno de mayor potencia, especialmente en adipocitos maduros²⁵. Estos estudios apoyan la hipótesis de que a mayor grasa corporal total hay mayor conversión de andrógenos a estrógenos y mayor inactivación de DHT, lo que favorecería el desarrollo de hipogonadismo descrito en sujetos obesos.

Pese a que en obesidad central masculina se asocia con testosterona total baja, el grado de obesidad, medido por tomografía axial computada (TAC) o resonancia magnética (RM), se asocia inversamente con los niveles de globulina hepática transportadora de esteroides sexuales (SHBG), lo que es explicado al menos parcialmente por la resistencia a la insulina que disminuye la SHBG^{26,27}. La coexistencia de valores bajos tanto de testosterona como de SHBG explicaría por qué la testosterona libre se mantiene en rango normal-

bajo y por qué sólo una fracción de los hombres obesos presentan síntomas o signos categóricos de hipogonadismo (Tabla 1)¹.

Respecto al tratamiento, un estudio realizado en hombres obesos sin hipogonadismo demostró que la administración de testosterona se asociaba a disminución del tejido adiposo visceral con mejoría de la insulino resistencia y el colesterol total, pero sin cambios significativos en grasa subcutánea o masa magra²⁸.

Tabla 1. Cambios hormonales asociados a la obesidad y su evolución post baja de peso

Hormona	Obesidad	Baja de peso
Cortisol plasmático basal	Normal	Normal
Cortisol en circulación esplácnica	Aumenta	Disminuye
Testosterona total	Disminuye	Aumenta
SHBG ¹	Disminuye	Aumenta
Testosterona libre	Normal-baja	Normal
Hormona del crecimiento (GH)	Disminuye	Aumenta
Respuesta de GH a GHRH ²	Disminuye	Normal
TSH	Normal-alta	Normal
Tiroxina (T4)	Normal	Normal
Triyodotironina (T3)	Aumenta	Disminuye

1. SHBG: globulina hepática transportadora de esteroides sexuales.
2. GHRH: factor liberador de hormona del crecimiento.

Artículos de Revisión

En otros estudios, sin embargo, en pacientes hipogonádicos, que incluyen a sujetos con VIH e importante baja de peso, usuarios de glucocorticoides y en adultos mayores, se ha demostrado que la administración de testosterona induce también aumento de masa magra^{20,29,30}. También se han realizado estudios aleatorizados en hombres y mujeres mayores de 60 años administrando dehidroepiandrosterona (DHEA) oral, lo que se asoció a disminución de grasa visceral y subcutánea, y mejoría de la insulina resistencia³¹.

Dada la información precedente, algunos autores han propuesto al hipogonadismo como un factor importante en el desarrollo y mantención de la obesidad central, SM, disfunción eréctil e infertilidad en población masculina adulta con sobrepeso³². Algunos de estos fenómenos pueden ser reversibles al bajar de peso, como se ha demostrado al menos en relación a disfunción eréctil e infertilidad, lo que apoya la hipótesis de que el tejido graso genera hipogonadismo secundario y refuerza la importancia de la baja de peso³³.

Obesidad y hormona del crecimiento (GH)

La hormona del crecimiento (GH) tiene una conocida acción lipolítica, especialmente del tejido adiposo visceral (TAV), además de aumentar el gasto de energía y la masa magra.

Estudios en pacientes obesos han demostrado que tanto la GH basal como la secreción integrada de 24 horas están reducidas. La disminución de GH a mayor índice de masa corporal, con su consecuente menor lipólisis y menor gasto energético, se explicaría tanto por una disminución de la producción como por un aumento de la metabolización³⁴. Se ha descrito también que los ácidos grasos libres circulantes, habitualmente elevados en obesos, inhiben la secreción de GH y podría ser una explicación fisiopatológica³⁵.

Pese a que el ritmo circadiano de GH se mantiene en los obesos, los pulsos son de menor amplitud y con mayor intervalo. Además el "peak" nocturno de GH durante el sueño se reduce significativamente³⁶. La patogenia de estos fenómenos, aunque no totalmente dilucidada, estaría relacionada a una disfunción del eje hipotálamo-hipofisario o a un aumento de la acción inhibitoria de somatostatina¹; situación que es reversible al bajar de peso (Tabla 1)³⁷.

Con respecto al tratamiento con GH, un reciente meta-análisis de 24 estudios sugiere que el uso de GH recombinante en pacientes obesos también disminuye la adiposidad visceral y aumenta la masa magra significativamente, mejorando el perfil lipídico sin inducir pérdida de peso y con escasos efectos secundarios³⁸.

Dado que las dosis utilizadas en muchos estudios son suprafisiológicas, consideramos necesario contar con estudios de mayor duración, que determinen la dosis mínima necesaria de GH para lograr estos objetivos y que exploren sus efectos sobre la morbi-mortalidad cardiovascular y la relación costo- efectividad.

Obesidad y hormonas tiroideas

Es una conducta ampliamente aceptada en la práctica clínica la evaluación de la función tiroidea en todo sujeto obeso. En estudios de tamizaje se ha descrito hipotiroidismo en 21% en el Programa de Obesidad de la Pontificia Universidad Católica de Chile³⁹ y 25% de hipotiroidismo subclínico en obesos mórbidos previo a cirugía bariátrica⁴⁰. Los estudios han dado lugar a resultados contradictorios y múltiples hipótesis, dado que pudiese existir un sesgo en el tamizaje y múltiples asociaciones metabólicas y hormonales.

Estudios en adultos obesos han demostrado que el exceso de peso se asocia a T4 normal y T3 aumentada por la sobrealimentación, asociado además a una elevación leve de TSH, y a un mayor volumen tiroideo que se correlaciona con la masa corporal magra, pero no con la masa grasa, cuyo mecanismo aún no está dilucidado (Tabla 1)⁴¹.

En oposición a la visión clínica tradicional de que una elevación de TSH o hipertirotropinemia implica algún grado de hipotiroidismo, otros estudios han propuesto que la hipertirotropinemia leve pudiese representar un mecanismo adaptativo a la obesidad y estar mediada por varios factores. Entre estos se describen un aumento de la leptina, que estimula la producción de pro-TRH, o un menor número de receptores de T3 en el hipotálamo que alteraría el sistema de retroalimentación. Aparentemente, la carencia de yodo o la autoinmunidad no serían determinantes en la frecuente elevación de TSH en obesos⁴².

Una nueva línea de investigación respecto a la patogénesis de las alteraciones tiroideas en la obesidad estaría relacionada con la acción de la insulina, la cual como factor de crecimiento participaría en la carcinogénesis de los tumores diferenciados de tiroides⁴³. Recientemente, Rezzonico et al reportaron que mayores niveles de insulina se correlacionan con mayor volumen tiroideo y frecuencia de nódulos por ecografía, tanto en pacientes obesos como normopesos, lo que podría ser mediado por IGF-1⁴⁴. De esta forma se puede considerar que la glándula tiroides es otro órgano blanco impactado por el síndrome de resistencia a la insulina. Con respecto a la función tiroidea, se ha descrito en hombres obesos una directa correlación entre niveles de insulina y TSH, sobre todo con una insulinemia basal mayor a 21 uU/mL, efecto que se va atenuando con la edad⁴⁵.

El aumento de TSH asociado a obesidad suele revertir después de la corrección del sobrepeso con cirugía bariátrica⁴⁰; la excepción está dada por pacientes con marcadores de autoinmunidad tiroidea y aquellos con hipotiroidismo postquirúrgico o post-actínico, los que deben considerarse como hipotiroides genuinos⁴⁶. Por otro lado, el uso de metformina reduce los niveles de TSH en mujeres diabéticas obesas con hipotiroidismo primario en terapia con levotiroxina, lo que apoya la hipótesis de que la hiperinsulinemia es la responsable del aumento de TSH, cuyo mecanismo aún no está bien dilucidado⁴⁷.

Estos nuevos datos sugieren que el exceso de tejido graso produce una disfunción tiroidea reversible, lo que constitui-

Artículos de Revisión

ría un nuevo beneficio de la corrección de la obesidad y pone una nota de cautela sobre el real significado de los hipotiroidismos subclínicos en estos sujetos.

Otros trastornos hormonales en pacientes obesos

Se ha descrito un aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la obesidad. La aldosterona suele estar elevada en personas hipertensas con sobrepeso, mientras que la renina se mantiene por lo general dentro de los niveles normales. Además, algunos autores han propuesto que existe una correlación positiva entre peso corporal y la relación aldosterona/actividad de renina plasmática¹.

Estudios en humanos obesos han reportado un aumento de hormona paratiroidea (PTH) con calcemia normal. Esto corresponde a un hiperparatiroidismo secundario que podría explicarse por el déficit relativo de vitamina D por secuestro de 25-OH-hidroxivitamina D en el tejido graso^{48,49}.

Conclusiones

Existen numerosas alteraciones endocrinas asociadas a la obesidad y el SM. Algunas de estas anomalías son consideradas como factores causales para el desarrollo del exceso de tejido adiposo, mientras que otras son inducidas por la obesidad y por lo general son corregibles con la baja de peso (Tabla 1).

La presencia de múltiples trastornos endocrinos asociados a la obesidad refuerza el nuevo concepto respecto a que el tejido graso es un órgano endocrino dinámico, muy activo en secreción de factores y adipocinas y modificación enzimática de hormonas circulantes. Todo lo anterior explica gran parte de las alteraciones endocrinológicas, lo que ha permitido conocer más la fisiopatología de la obesidad y ha aumentado el conocimiento de los beneficios que se reconocen a la baja de peso (Figura 1).

Dada la evidencia actual, es de vital importancia reconocer y buscar dirigidamente trastornos endocrinos prevalentes en la obesidad como el hipotiroidismo subclínico (o hipertirotropinemia), el hipogonadismo y el déficit de GH, cuya sustitución hormonal en casos seleccionados puede disminuir la morbilidad y las alteraciones bioquímicas y antropométricas asociadas.

Para el futuro quedan aún interrogantes pendientes respecto al impacto clínico en el largo plazo de la terapia con andrógenos o GH en pacientes obesos o el rol del control de la insulino resistencia en el hipotiroidismo subclínico. Existe también una activa investigación respecto al papel de la producción local de cortisol a nivel visceral y hepático y su relación con la obesidad, la hipertensión arterial, la dislipidemia y la insulino resistencia, como también su papel en la perpetuación del sobrepeso, lo que abre nuevas perspectivas de tratamientos farmacológicos específicos.

Referencias

1. Kokkris P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 895-914.
2. Weaver JU. Classical endocrine diseases causing obesity. *Front Horm Res* 2008; 36: 212-28.
3. Rocha VZ, Libby P. The multiple facets of the fat tissue. *Thyroid* 2008; 18: 175-83.
4. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev* 2006; 27: 762-78.
5. Schaffler A, Scholmerich J, Buechler C. The role of 'adipotropins' and the clinical importance of a potential hypothalamic-pituitary-adipose axis. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 374-83.
6. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64: 355-65.
7. Frey FJ, Odermatt A, Frey BM. Glucocorticoid-mediated mineralocorticoid receptor activation and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 451-8.
8. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the omentum"? *Lancet* 1997 26; 349 (9060): 1210-3.
9. Basu R, Singh RJ, Basu A, Chittilapilly EG, Johnson CM, Toffolo G, et al. Splanchnic cortisol production occurs in humans: evidence for conversion of cortisone to cortisol via the 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase (11beta-hsd) type 1 pathway. *Diabetes* 2004; 53: 2051-9.
10. Iwasaki Y, Takayasu S, Nishiyama M, Tsugita M, Taguchi T, Asai M, et al. Is the metabolic syndrome an intracellular Cushing state? Effects of multiple humoral factors on the transcriptional activity of the hepatic glucocorticoid-activating enzyme (11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1) gene. *Mol Cell Endocrinol* 2008 26; 285(1-2): 10-8.
11. Draper N, Stewart PM. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase and the pre-receptor regulation of corticosteroid hormone action. *J Endocrinol* 2005; 186: 251-71.
12. Freeman L, Hewison M, Hughes SV, Evans KN, Hardie D, Means TK, et al. Expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 permits regulation of glucocorticoid bioavailability by human dendritic cells. *Blood* 2005 15; 106: 2042-9.
13. Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001; 7: 294 (5549): 2166-70.
14. Morton NM, Paterson JM, Masuzaki H, Holmes MC, Staels B, Fievet C, et al. Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient mice. *Diabetes* 2004; 53: 931-8.
15. Mariniello B, Ronconi V, Rilli S, Bernante P, Boscaro M, Mantero F, et al. Adipose tissue 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in obesity and Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 435-41.
16. Wolf G. Glucocorticoids in adipocytes stimulate visceral obesity. *Nutr Rev* 2002; 60 (5 Pt 1): 148-51.
17. Baudrand R, Carvajal CA, Riquelme A, Morales M, Solís N, Pizarro M, et al. Overexpression of 11beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Hepatic and Visceral Adipose Tissue is

Artículos de Revisión

- Associated with Metabolic Disorders in Morbidly Obese Patients. *Obes Surg* 2010; 20: 77-83.
18. Tomlinson JW, Sherlock M, Hughes B, Hughes SV, Kilvington F, Bartlett W, et al. Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity *in vivo* limits glucocorticoid exposure to human adipose tissue and decreases lipolysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 857-64.
 19. Blouin K, Boivin A, Tchernof A. Androgens and body fat distribution. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 108 (3-5): 272-80.
 20. Miller KK. Androgen deficiency: effects on body composition. *Pituitary* 2009; 12: 116-24.
 21. Vertemati M, Goffredi M, Moscheni C, Callegari S, Vizzotto L. Human visceral fat in different anthropometric patterns and in diabetes: a morphometric study. *Anal Quant Cytol Histol* 2008; 30: 39-46.
 22. Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care* 2002; 25: 55-60.
 23. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssonen K, Tuomainen TP, Valkonen VP, et al. The metabolic syndrome and smoking in relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 712-9.
 24. Zumoff B. Hormonal abnormalities in obesity. *Acta Med Scand Suppl* 1988; 723: 153-60.
 25. Blouin K, Veilleux A, Luu-The V, Tchernof A. Androgen metabolism in adipose tissue: Recent advances. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 25: 301 (1-2): 97-103.
 26. Khaw KT, Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 675-82.
 27. Gapstur SM, Gann PH, Kopp P, Colangelo L, Longcope C, Liu K. Serum androgen concentrations in young men: a longitudinal analysis of associations with age, obesity, and race. The CARDIA male hormone study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11 (10 Pt 1): 1041-7.
 28. Marin P, Holmang S, Jonsson L, Sjostrom L, Kvist H, Holm G, et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992; 16: 991-7.
 29. Stanworth RD, Jones TH. Testosterone for the aging male; current evidence and recommended practice. *Clin Interv Aging* 2008; 3: 25-44.
 30. Kapoor D, Jones TH. Androgen deficiency as a predictor of metabolic syndrome in aging men: an opportunity for intervention? *Drugs Aging* 2008; 25: 357-69.
 31. Villareal DT, Holloszy JO. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2243-8.
 32. Goulis DG, Tarlatzis BC. Metabolic syndrome and reproduction: I. testicular function. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 33-9.
 33. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 482-7.
 34. Weltman A, Weltman JY, Hartman ML, Abbott RD, Rogol AD, Evans WS, et al. Relationship between age, percentage body fat, fitness, and 24-hour growth hormone release in healthy young adults: effects of gender. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 543-8.
 35. Pasarica M, Zachwieja JJ, Dejonge L, Redman S, Smith SR. Effect of growth hormone on body composition and visceral adiposity in middle-aged men with visceral obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4265-70.
 36. Veldhuis JD, Iranmanesh A, Ho KK, Waters MJ, Johnson ML, Lizarralde G. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 51-9.
 37. Rasmussen MH, Hvidberg A, Juul A, Main KM, Gotfredsen A, Skakkebaek NE, et al. Massive weight loss restores 24-hour growth hormone release profiles and serum insulin-like growth factor-I levels in obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1407-15.
 38. Mekala KC, Tritos NA. Effects of recombinant human growth hormone therapy in obesity in adults: a meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 130-7.
 39. Moreno M, Manrique M, Guzmán S, Maiz A, Patiño C, Valdés R, et al. [Change in metabolic risk factors in obese patients in treatment]. *Rev Med Chile* 2000; 128: 193-200.
 40. Moulin de Moraes CM, Mancini MC, de Melo ME, Figueiredo DA, Villares SM, Rascovski A, et al. Prevalence of subclinical hypothyroidism in a morbidly obese population and improvement after weight loss induced by Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2005; 15: 1287-91.
 41. Wesche MF, Wiersinga WM, Smits NJ. Lean body mass as a determinant of thyroid size. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48: 701-6.
 42. Radetti G, Kleon W, Buzi F, Crivellaro C, Pappalardo L, di Iorgi N, et al. Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4749-54.
 43. Vella V, Sciacca L, Pandini G, Mineo R, Squatrito S, Vigneri R, et al. The IGF system in thyroid cancer: new concepts. *Mol Pathol* 2001; 54: 121-4.
 44. Rezzonico J, Rezzonico M, Pusiol E, Pitoia F, Niepomniszcze H. Introducing the thyroid gland as another victim of the insulin resistance syndrome. *Thyroid* 2008; 18: 461-4.
 45. Galofre JC, Pujante P, Abreu C, Santos S, Guillen-Grima F, Fruhbeck G, et al. Relationship between Thyroid-Stimulating Hormone and Insulin in Euthyroid Obese Men. *Ann Nutr Metab* 2008; 14: 53: 188-94.
 46. Fazylov R, Soto E, Cohen S, Merola S. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery on morbidly obese patients with hypothyroidism. *Obes Surg* 2008; 18: 644-7.
 47. Isidro ML, Penin MA, Nemina R, Cordido F. Metformin reduces thyrotropin levels in obese, diabetic women with primary hypothyroidism on thyroxine replacement therapy. *Endocrine* 2007; 32: 79-82.
 48. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine* 2008; 33: 90-4.
 49. Bell NH, Epstein S, Greene A, Shary J, Oexmann MJ, Shaw S. Evidence for alteration of the vitamin D-endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985; 76: 370-3.

Artículos por Invitación

Hemoglobina glicosilada A1c como criterio diagnóstico de diabetes y pre-diabetes

Pilar Durruty A.^{1,2,3} y María Gabriela Sanzana G.^{3,4}

Glycosylated hemoglobin as a diagnostic criterion for diabetes and pre diabetes

¹Bioquímico.

²Unidad de Diabetes. Departamento de Medicina Occidente. Facultad de Medicina Universidad de Chile.

³Sección Endocrinología y Diabetes, Hospital Clínico Universidad de Chile.

⁴Unidad de Diabetes. Departamento de Medicina Interna. Clínica Las Condes.

Correspondencia:

Pilar Durruty A.

Fax: 6817414

E-mail: pdurruty@med.uchile.cl

Recibido: 19 de Octubre de 2010

Aceptado: 10 de Diciembre de 2010

The clinical usefulness of A1c glycosylated hemoglobin (A1c), in the metabolic control of diabetic patients is well known and the goal is to achieve values below 7% to prevent the appearance of microangiopathic complications. Standardized measurement methods are required to obtain trustful values. The proposal of the American Diabetes Association to accept A1c as a diagnostic criterion for diabetes and as a means to identify subjects at risk of developing the disease is currently being discussed. The establishment of universal cutoff points has been hindered by the fact that factors such as ethnic influence on glycosylation may modify values of A1c. The use of A1c as an alternative to blood glucose measured during fasting and after a 75 g glucose load, will not be possible without standardizing measurement methods and performing studies to validate it as a diagnostic method in different populations, including Chileans.

Key words: Glycated hemoglobin A1c, standardization, diabetes and prediabetes.

El contacto directo en el interior de los eritrocitos de la hemoglobina con la glucosa y otros sacáridos provoca la formación de productos estables, a los que se denomina genéricamente hemoglobina glicosilada; este compuesto se conoce también con otros nombres: hemoglobina glicada, glucohemoglobina, fracción rápida de Hb, HbA1c, A1c y A1C. Desde el punto de vista químico, el término glicosilada se refiere al producto de reacciones enzimáticas entre glucosa y proteínas; en cambio se denomina glicada cuando es el resultado de una reacción no enzimática; en este caso la formación es por contacto directo y dado que sucede en varios pasos secuenciales, permite dar utilidad clínica a su medición, al evaluar indirectamente y en diferido la concentración de glucosa de los meses previos a su determinación.

En 1976, Koenig y cols¹ fueron los primeros en informar la correlación de los niveles de glicemia en ayunas con la HbA1c (A1c) y propusieron su determinación para el control metabólico del diabético; posteriormente, Mortensen y Christophersen² en la década del 70, demostraron que los niveles de A1c tenían una relación directa con la vida media de los eritrocitos y con los niveles de glucosa, en un período de 4 a 12 semanas, que se daba tanto en los diabéticos tipo 1 como en los tipo 2.

Desde hace 30 años se considera que los niveles de A1c son el eje central del control de los pacientes con diabetes;

con valores de A1c se establecen las metas para su control y tratamiento. Su medición da una retrospectiva de los niveles de glucosa y es actualmente el mejor indicador de control en los pacientes diabéticos. La determinación de A1c es también el mejor predictor de progresión hacia complicaciones micro y macrovasculares; contrariamente, su reducción se asocia a disminución de las complicaciones de la diabetes^{3,4}.

Estandarización de la A1c

La falta de confiabilidad ha sido la principal limitación de la determinación de A1c; para abordar este problema, en el año 1994, la International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) y la Asociación Americana de Químicos Clínicos (AACC) establecieron un grupo de trabajo (WG) para la estandarización de las determinaciones de A1c a nivel mundial, mediante un sistema de medición de referencia internacional. Este grupo posteriormente fue disuelto para dar origen al National Glycohemoglobin Standardization Programs (NGSP) que inició sus actividades en 1996 y aún está vigente.

Después de varios años el programa ha preparado, desarrollado y evaluado calibradores (sistema primario de referencia), implementado un método de referencia internacional y abierto la disponibilidad para que los laboratorios puedan

Artículos por Invitación

Tabla 1. Métodos certificados por el National Glycohemoglobin Standardization Programs (NGSP), actualizado a Septiembre 2010

Empresa	Método instrumento		Tipo de método	Calibradores	2º Laboratorio de referencia
Roche Diagnostics	TQ HbA1c	Hitachi	Inmunoanálisis	Sí	Universidad de Missouri
Bio-Rad Laboratories	A1c Test		Afinidad Boronato	Sí	Laboratorio Europeo de Referencia
Bayer Health Care LLC	A1c Now + A1cNow		Inmunoanálisis	No	Universidad de Minnesota
Siemens Healthcare Diagnostics	DCA 2000 +		Inmunoanálisis	No	Universidad de Missouri
Bio –Rad Laboratories	VARIANT II Dual (A2/F/A1c)		Intercambio iónico HPLC	Sí	Universidad de Minnesota
Siemens Diagnostics	Hemogloblin A1c (A1c)-Advia 1200		Inmunoanálisis	Sí	Universidad de Missouri

Adapt. www.ngsp.org

ser continuamente monitorizados. Este grupo ha incorporado a laboratorios de distintos países formando una red de laboratorios de referencia, los que se usan en los programas nacionales de evaluación externa.

El 2010⁵ el NGSP publicó una Declaración de Consenso, aprobada por la American Diabetes Association (ADA), la Asociación Europea para Estudios de Diabetes (EASD), la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la IFCC, e informaron lo siguiente:

1. Los resultados de A1c deben estandarizarse, utilizando para ello el método de referencia de la IFCC.

2. El método de la IFCC es en base a High Pressure Liquid Chromatography (HPLC) utilizado en el estudio del Diabetes Control Complication Trial (DCCT) y es el único validado para la estandarización y es el disponible para la certificación de otros métodos.

Algunos países usan otros métodos de estandarización; es así como Suecia emplea la cromatografía de intercambio iónico Mono S y Japón utiliza 6 calibradores con valores de A1c asignados por la Sociedad Japonesa de Diabetes.

3. Los resultados de A1c deben comunicarse y expresarse utilizando las unidades IFCC (mmol/mol), junto con las que se utilizan en la actualidad en % del NGSP. Al adoptar el procedimiento de estandarización de la IFCC los valores de A1c son más bajos debido a la alta especificidad del método de referencia, por lo que los expertos recomiendan usar las unidades mmol/mol.

La equivalencia se hace utilizando la ecuación:

$A1c \text{ mmol/mol} = 10,93 (A1c \% - 23,5) \text{ ó } A1c \% = A1c \text{ mmol/mol} + 2,15$.

Es importante mencionar que al informar los resultados en unidades IFCC (mmol/mol) no se incluyen decimales.

Un listado de los métodos certificados puede ser consultada en la página web: (www.ngsp.org). En la Tabla 1 aparecen algunos de ellos. En Estados Unidos, menos del 1% de los laboratorios usan métodos no certificados por el NSGP.

La introducción de este nuevo sistema propuesto por la IFCC presentará cambios significativos en la manera en que

se informan los resultados a los pacientes y médicos. Así por ejemplo, la meta en HbA1c de 7% (NGSP) que recomienda la ADA para el control en pacientes diabéticos, utilizando la ecuación (IFCC = 10,93 (A1c%) - 23,50), equivaldría a 53 mmol/mol. La disminución de un 1% en A1c, por ejemplo de 8 a 7%, equivaldría a disminuir de 64 mmol/mol a 53 mmol/mol (Tabla 2).

Es ampliamente conocida la necesidad de contar con programas que evalúen la confiabilidad de los resultados de A1c entregados por los laboratorios, especialmente cuando las determinaciones de A1c son parte central del control glucémico y porque su reducción ha sido asociada con la disminución de las complicaciones producidas por la diabetes; así, todos los laboratorios deberían certificar el método de determinación de A1c que utilizan.

4. Para referirse a la hemoglobina glicada se debe decir HbA1c, aunque también se pueden utilizar en guías y material educativo las siglas A1c o A1C.

Los resultados del estudio ADAG (A1c-Derived Average Glucose)⁶ permitirán también expresar los resultados de A1c en forma de valor promedio de glicemia dado que se encontró una relación lineal entre HbA1c y la glucosa promedio (AG). La conversión de los valores de A1c en una cifra estimada del promedio de glucosa (eAG) en mg/dL, se puede efectuar mediante la siguiente ecuación: $eAG = 28,7 (A1c - 46,7)$. La Tabla 3 ejemplifica algunas conversiones. Sin embargo, dado que la relación no ha sido demostrada en

Tabla 2. Valores meta y unidades sugeridas para A1c cuando son realizadas con los métodos validados por el sistema de referencia IFCC

	Vigente	Métodos IFCC
Margen de referencia no diabéticos	4 - 6%	20 - 42 mmol/mol
Meta de tratamiento en diabéticos	< 7%	< 53 mmol/mol
Cambio de terapia	> 8%	> 64 mmol/mol

Artículos por Invitación

Tabla 3. Relación entre A1c y promedio de glicemias estimado del estudio A1c-Derived Average Glucosa (ADAG)⁶

A1c (%)	mg/dL
5	97 (76-120)
6	126 (100-152)
7	154 (123-185)
8	183 (147-217)
9	212 (170-249)
10	240 (193-282)
11	269 (217-314)
12	298 (240-347)

todas las poblaciones, la expresión eAG a partir de la A1c no ha sido incluida en el Consenso actual.

Los expertos señalan que estas medidas deben ser adoptadas a la brevedad y expresan: "Este acuerdo contribuirá a la comparación de los resultados en todo el mundo, paralelamente al progreso del conocimiento científico relacionado con las características bioquímicas y analíticas de la A1c".

La próxima reunión de Consenso será en Diciembre del 2011; por lo que estas recomendaciones antes dichas estarán vigentes todo el 2011.

Factores que alteran los resultados de A1c

Diferentes situaciones pueden modificar las concentraciones de A1c, como lo son las hemoglobinopatías, las alteraciones derivadas de fármacos, ciertas patologías y además, variaciones genéticas y raciales.

Las hemoglobinopatías entre las que destacan las talasemias, un grupo de anemias hemolíticas y la anemia drepanocítica (o de células falciformes que presenta la hemoglobina S, una variante de la globina beta) son trastornos hereditarios cuya frecuencia se estima en alrededor de 5%; las formas clínicas van desde alteraciones hematológicas difícilmente detectables hasta anemias graves. La hemoglobinopatías pueden alterar la confiabilidad del examen por tres mecanismos: 1) modificando el proceso de glicación de la hemoglobina; 2) generando un pico anormal en la cromatografía, y 3) presentando glóbulos rojos fácilmente hemolizables, lo que disminuye el tiempo de exposición de estos al ambiente glicémico⁷. En presencia de estas patologías, deben usarse de elección para la medición de A1c los ensayos de afinidad que permiten eliminar estas interferencias.

La Hb-carbamilada suele aparecer en pacientes con insuficiencia renal y su concentración es proporcional a la concentración de urea y es indistinguible de la A1c por algunos métodos, incrementando falsamente las concentraciones de A1c. Sin embargo, a pesar de la posible interferencia con la

Hb-carbamilada los resultados de la A1c son válidos para los pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica si se utiliza el método adecuado⁸. En pacientes diabéticos tipo 2 en diálisis, la A1c, como parámetro de control metabólico, mostró una correlación de 0,78 con las glicemias promedio ($p < 0,01$); sin embargo, los valores de A1c $< 8\%$ se asociaba a glicemias más elevadas que las informadas para pacientes que no estaban en hemodiálisis (datos no publicados); en estas situaciones no se recomienda utilizar métodos de intercambio iónico que entregarían valores falsamente elevados de A1c. Asimismo, concentraciones elevadas de Hb-acetilada se han descrito en pacientes que ingieren ácido acetil salicílico en dosis mayor a 4 g/d, o tienen hipertrigliceridemias o hiperbilirrubinemias marcada y con la ingesta crónica de alcohol y de opoides⁹.

Cualquier condición clínica que acorte la supervivencia de los eritrocitos o disminuya su vida media puede generar resultados falsos de A1c. La anemia por deficiencia de hierro puede inducir incrementos por arriba de 2% en A1c, lo cual revierte con el tratamiento con hierro¹⁰. En cambio, la anemia hemolítica tiene el efecto opuesto al de la deficiencia de hierro al reducir las concentraciones de A1c¹¹.

Entre otras situaciones, los pacientes con HIV presentan valores más bajos de A1c. Respecto a la raza, se han demostrado mayores niveles de A1c en negros e hispanos no diabéticos; no es claro si existen diferencias étnicas en los procesos de glicación, en la vida media de los glóbulos rojos o en los niveles promedio de glicemia¹². Este tipo de situaciones establecen una duda importante respecto de utilizar en forma universal los criterios de A1c para el diagnóstico de diabetes y pre-diabetes.

Los factores que alteran los valores de A1c deben ser considerados acuciosamente en aquellos resultados de A1c que el clínico estima dudosos.

A1c en el diagnóstico de diabetes y pre-diabetes

En la última revisión de las guías de manejo de la diabetes, la ADA promueve la medición de la A1c como un método fácil, rápido y accesible para el diagnóstico de la diabetes y pre-diabetes; lo recomiendan como una alternativa a las glicemias de ayuno y la 2 de horas postcarga de 75 g de glucosa para el diagnóstico de diabetes y de identificación de individuos en alto riesgo de desarrollar diabetes (pre-diabetes). Las Tablas 4a y 4b presentan los criterios de clasificación ADA 2010. Por otra parte, la OMS sigue recomendando que la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO) se mantenga como test diagnóstico, debido a que posee mayor sensibilidad y especificidad que la medición de glucosa sérica en ayuno; sin embargo, el inconveniente de esta prueba es su mayor costo y poca reproducibilidad, por lo que la glucosa sérica en ayuno sigue siendo el método diagnóstico de preferencia.

Las ventajas y limitaciones de la A1c para la detección y

Artículos por Invitación

Tabla 4a. Criterios diagnósticos de diabetes ADA 2010

1. Glicemia de ayunas ≥ 126 mg/dL. Ayuno mayor de 8 horas
2. Glicemia a las 2 horas post carga de glucosa de 75 g ≥ 200 mg/dL
3. Glicemia ≥ 200 mg/dL a cualquier hora del día en un paciente con síntomas clásicos
4. A1c $\geq 6,5\%$

Los criterios 1, 2 y 4 deben ser repetidos.

Tabla 4b. Categorías de riesgo mayor de presentar diabetes, ADA 2010

Glicemia de ayunas	100-125 mg/dL
Glicemia a las 2 horas post carga de 75 g de glucosa	140-199 mg/dL
A1c	5,7-6,4%

El riesgo es continuo, siendo mayor en los valores más altos.

diagnóstico de diabetes, comparada con la glicemia de ayuno aparecen en las tablas 5a y 5b.

Es necesario señalar que la A1c tiene un menor coeficiente de variación interpersonal 3,6% (3,2-4,0); en cambio, para las glicemias en ayunas la fluctuación es de 5,7% (5,3-6,1) y para las de post carga 16,7% (15,0-18,3).

A1c como prueba diagnóstica de diabetes

Se recomienda que el diagnóstico presuntivo de Diabetes con A1c $\geq 6,5\%$ debe ser confirmado con la repetición de A1c, a menos que el paciente tenga síntomas clínicos o niveles de glicemia > 200 mg/dL.

El panel de expertos no recomienda mezclar los diferentes métodos de diagnóstico por la falta de concordancia entre ellos; de este modo se postula que A1c sea un método alternativo para el diagnóstico de diabetes.

Las evidencias que sustentan el uso de A1c con propósito diagnóstico se basan en estudios que demuestran que la prevalencia de las complicaciones de la diabetes aumenta en relación directa con los niveles de A1c en población no diabética; ellos son el Estudio Egipcio¹³, el de los Pima¹⁴ y el NHANES III¹⁵. En ellos, los valores de glicemia de ayuno y post carga y los de A1c situados en los 2 y 3 deciles superiores se asocian a una prevalencia de retinopatía notablemente más alta que el resto de los individuos. Además, datos preliminares del estudio colaborativo DETECT muestran que la prevalencia de retinopatía por examen de fondo de ojo está significativamente aumentada en los casos con A1c $\geq 6,5\%$ ¹⁶. También apoya la concordancia encontrada entre la A1c y la glicemia de ayunas, en una revisión de 9 estudios realizados en población asiática y europea según criterio OMS.

Tabla 5a. Ventajas de usar la medición de A1c para detección y diagnóstico de diabetes, comparada con la glicemia de ayunas

- Refleja el control metabólico a largo plazo
- Una determinación puede dar información diagnóstica y de control
- Es más estable a las variaciones pre analíticas
- No requiere ayuno
- Sin variación diurna nocturna
- Menor variación individual
- Escasa o nula influencia del estrés agudo
- Escasa o nula influencia de drogas que afectan el metabolismo de la glucosa

Tabla 5b. Limitaciones de usar la medición de A1c para la detección y diagnóstico de diabetes, comparada con la glicemia de ayunas

- Métodos confiables no están disponibles
- Métodos no están estandarizados
- Métodos en uso son menos confiables
- Se altera en pacientes con anemia ferropénica, hemolítica y hemoglobinopatías
- Valores subestimados en pacientes con insuficiencia renal avanzada
- No útil para diagnóstico en DM 1
- No confiable en embarazadas
- Valor subestimado en presencia de alto consumo de alcohol y salicilicos
- Diferencias étnicas en márgenes normales
- Mayor costo

Respecto al punto de corte ($\geq 6,5\%$) existen discrepancias, las que se generan en los distintos estudios; dado que la prevalencia de retinopatía es un fenómeno continuo, algunos autores proponen que el límite debe ser establecido entre 6,0-6,2%, pero para otros en cifras inferiores a 5,8%, con una sensibilidad de 86% y especificidad de 92%¹⁷. Un estudio reciente derivado del ARIC (Atherosclerotic Risk in Communities) encuentra que niveles más altos de A1c, pero aún en el área de los no diabéticos, están asociados con riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular¹⁸.

En Chile, como en otros países en desarrollo, la carencia de un programa de estandarización dificulta el uso de la A1c como herramienta diagnóstica de diabetes. Además, no conocemos en detalle cuáles son los métodos más utilizados ni su confiabilidad. En América Latina se ha informado que en Uruguay, Argentina y México, se emplean de preferencias los inmunoanálisis y el quipo DCA-2000¹⁹, contrariamente a lo que sucede en Europa donde son comúnmente usados los equipos de HPLC.

Artículos por Invitación

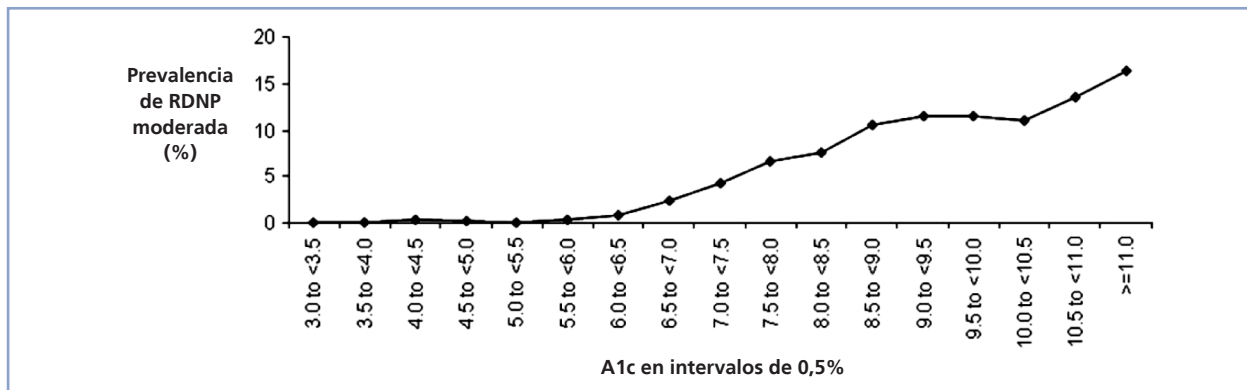


Figura 1. Prevalencia de retinopatía por intervalos de 0,5% y severidad de la retinopatía en participantes entre 20 y 79 años. Retinopatía diabética no proliferativa. Adaptado The International Expert Committee 2009, Diabetes Care 32: 1327-1332.

A1c como prueba diagnóstica de pre-diabetes

La ADA también identifica, usando A1c, a los individuos con pre-diabetes. Basándose en estudios realizados en población no diabética, se determinó por regresión lineal que una glicemia de ayunas de 100 mg/dL corresponde a una A1c de 5,4%, y una glicemia de 110 mg/dL a 5,6%; al efectuar el análisis de curva se estableció que una A1c de 5,7% comparado con otros puntos de corte tiene la mejor sensibilidad (39%) y especificidad (91%) para identificar a aquellos individuos con glicemia de ayunas mayor a 100 mg/dL. Otros estudios sugieren que una A1c de 5,7% se asocia a un riesgo similar al grupo con alto riesgo de presentar diabetes en el Diabetes Prevention Program (DPP). No se especifica si debe ser repetido o realizado como único examen o en combinación con los tradicionales glicemias de ayunas y/o PTGO, ni cual de ellos se debe preferir.

Varios estudios han investigado el impacto de este nuevo criterio diagnóstico; se ha encontrado una importante subestimación diagnóstica al utilizar la A1c; entre otros, el Estudio NHANES 1999-2006, con 7.209 individuos, encontró una menor prevalencia de anormalidad de la glicemia de ayuno al utilizar A1c 12,6% versus 28,2%, con los criterios clásicos de glicemias²⁰. Para nosotros es interesante la publicación de Getaneh y cols²¹ quienes informan que la A1c diagnóstica menos casos de diabetes y pre-diabetes en las distintas etnias o razas, situación particularmente importante en el grupo de caucásicos e hispanos (46% menor en diabetes). Fajans S y Herman W²² estudiando grupos muy seleccionados de pacientes concluyen que la A1c es menos sensible en el diagnóstico de diabetes y pre-diabetes y que se debería utilizar una combinación de mediciones con A1c y glucosa plasmática.

Con los antecedentes expuestos, nos parece poco probable que la hemoglobina glicosilada A1c pueda ser utilizada, en un futuro cercano en nuestro país, para realizar el diagnóstico de diabetes o pre-diabetes; sin embargo, su utilidad

para evaluar el control metabólico de los pacientes con diabetes es claro, y muchas veces las decisiones terapéuticas se fundamentan en ella, requiriendo la estandarización de los métodos en uso de modo que otorguen confiabilidad.

Referencias

1. Koenig RJ, Peterson CM, Kilo C, Cerami A, Williamson JR. 1976. Hemoglobin A1C as an indicator of the degree of glucose intolerance in diabetes. Diabetes 25: 230-232.
2. Mortensen HB, Christophersen C. 1983. Glucosylation of human haemoglobin A in red blood cells studied in vivo: kinetics of the formation and dissociation of haemoglobin A1c. Clin Chem Acta 134: 317-326.
3. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. 2002. Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: an analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 25: 275-278.
4. Murata GH, Hoffman RM, Duckworth WC, Wendel CS, Shah JH. 2004. Contributions of weekly mean blood glucose values to hemoglobin A1c in insulin-treated type 2 diabetes: the diabetes outcomes in veterans study. Am J Med Sci 327: 319-323.
5. Ragnar H, Garry J. 2010. Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A1c Measurement. Clinical Chemistry 56 (8): 1362-1364.
6. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. 2008. Translating the A1c assay into estimated average glucose values. Diabetes Care 31: 2399-2400.
7. Lee ST, Weykamp CW, Lee YW, Kim JW, Ki CS. 2007. Effects of 7 hemoglobin variants on the measurement of glycohemoglobin by 14 analytical methods. Clin Chem 53: 2202-2205.
8. Little RR, Tennill AL, Rohlfing C, Wiedmeyer HM, Khanna R, Goel S, et al. 2002. Can glycohemoglobin be used to assess glycemic control in patients with chronic renal failure? Clin Chem 48 (5): 784-786.

Artículos por Invitación

9. Selvin E, Hong Z, Brancati FL. 2009. Elevated A1c in adults Without a History of Diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 32: 828-833.
10. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu. 2004. Effect of Iron Deficiency Anemia on the Levels of Hemoglobin A1c in Nondiabetic Patients. *Acta Haematol* 112: 126-128.
11. Panzer S, Kronik G, Lechner K, Bettelheim P, Newmann E, Dudczak R. 1982. Glycosylated hemoglobins (GHb): an index of red cell survival. *Blood* 59: 1348-1350.
12. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, Lachin JM, Montez MG, Brenneman T, Barrett-Connor 2007. Diabetes Prevention Program Research Group. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 30: 2453-2457.
13. Englgau MM, Thompson TJ, Herman WH et al. 1997. Comparison of fasting and 2 hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. *Diabetes Care* 20: 785-791.
14. McCance Dr, Hanson RL, Charles MA, et al. 1994. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 308: 1323-1328.
15. Nhanes III. National Health and Nutrition Examination Survey III, which was published in 1994.
16. Vistisen D, Colagiuri S, Borch-Johnsen K. 2009. The DETECT-2 Collaboration. Bimodal distribution of glucose is not universally useful for diagnosing diabetes. *Diabetes Care* 32: 397-403.
17. Selvin E, Steffes MW, Zhu H. 2010. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 362: 800-811.
18. Bennett AL, Guop M, Dharmage SC. 2007. HbA1C as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 24: 333-343.
19. Gómez-Pérez FJ, Aguilar CA, Almeda P, Cuevas D, Lerman I, Rull J. 2010. HbA1c for the Diagnosis of Diabetes Mellitus in a Developing Country. *Arch of Med Res* 41: 302-308.
20. Devin M, Mann MD, Carson A, Shimbo D, Fonseca V, Fox C, Muntner P. 2010. Impact of HbA1c screening criterion on the diagnosis of pre-diabetes among US adults *Diabetes Care* 33: 2190-2195.
21. Getaneh A, Andres R, Brillion D, Findley S. The A1c criterion for diabetes diagnosis among hispanic and non hispanic populations. DOI. 10.4158/EP10119-OR.
22. Fajans S, Herman WH. Insufficient sensitivity of hemoglobin A1c determination in diagnosis or screening of early diabetic states. *Metabolism* DOI 10.1016/j.metab 2010.06.017

Artículos por Invitación

Este artículo es el segundo de la serie en que prestigiados médicos radiólogos dan a conocer, en forma de una amplia galería de imágenes, su experiencia, práctica y docente, sobre aspectos de patología endocrinológica. Esta vez el invitado es el Dr. Isidro Huete L.

El Editor

Imágenes de patología hipofisiaria y de la cavidad selar

Isidro Huete L. y Pablo Riquelme M.¹

Pituitary pathology images and the cavity selar

Introducción

El estudio con imágenes de la región selar se sustenta actualmente en técnicas de Resonancia Magnética (RM) que han reemplazado a la tomografía computada (TAC) como el método de elección para evaluar la patología pituitaria¹⁻³. La RM es más sensible que la TAC para identificar los microadenomas pituitarios y permite definir mejor las relaciones de los tumores con las estructuras vecinas⁴⁻⁶. En Chile la disponibilidad de equipos de Resonancia Magnética, aunque dispar en cuanto al número instalado en el sector público en relación al sector privado, permite un acceso aceptable en la mayoría de las regiones del país.

A diferencia de la tomografía computada, que emplea tubos de rayos X, la RM no utiliza radiaciones ionizantes, lo que es una ventaja a considerar en los pacientes pediátricos y en las mujeres embarazadas. La RM tiene una excelente resolución espacial y de tejidos blandos; por ejemplo permite precisar la presencia o ausencia de la neurohipófisis, lo que no es posible con la Tomografía Computada⁵⁻⁷. Con la TAC, con o sin medio de contraste yodado, es posible detectar microadenomas y macroadenomas pituitarios (Figuras 1A y 1B); sin embargo, en los macroadenomas puede ser difícil distinguir las relaciones del tumor con el quiasma óptico, o definir la invasión del seno cavernoso. Además, los artefactos producidos por amalgamas dentales deterioran las imágenes y la dificultad para lograr posiciones cómodas para los pacientes, con el fin de obtener cortes coronales directos, limitan la utilidad de la TAC.

En todo caso si la RM no está disponible o está contraindicada, por ejemplo en un paciente con un marcapaso cardíaco, la TAC con equipos de multicorte puede ser suficiente en la evaluación de microadenomas, teniendo presente que en estos tumores milimétricos la TAC tiene un 25% de falsos negativos; así, en estos casos los antecedentes clínicos y los exámenes de laboratorio son fundamentales^{8,9}.

En los tumores grandes (macroadenomas) la TAC puede entregar información diagnóstica adecuada, pero no supera la definición que se logra con equipos de RM superconductores (Figuras 2A y 2B).

La RM permite visualizar de manera precisa la anatomía de la glándula pituitaria, el infundíbulo, quiasma óptico, senos cavernosos y las estructuras vasculares vecinas y es el único método que define la anatomía del hipotálamo. Los reparos anatómicos óseos de la base del cráneo y del esfenoides son en ocasiones difíciles de demostrar, pero la señal de la mucosa del seno permite identificar los septos, y los reparos quirúrgicos que se utilizan en la cirugía vía transesfenoidal^{10,11}.

La RM utiliza un campo magnético elevado, preferentemente de 1,5 Tesla o más; con ondas de radio se obtienen señales diferenciadas de los átomos de hidrógeno que forman parte integral de los tejidos corporales y con ello se reconstruye la morfología en forma digital, la que se muestra en cortes multiplanares. Para conseguir resultados óptimos es necesario emplear técnicas de examen dirigidas a obtener imágenes de la glándula pituitaria, con cortes finos de 1-2 mm (coronal y sagital) pre y postcontraste, con secuencias

Departamento de Radiología Pontificia Universidad Católica de Chile.

¹Residente Becario de Radiología.

Correspondencia:

Dr. Isidro Huete L.

E-mail: ihuete@med.puc.cl

Recibido: 09 de Diciembre de 2010

Aceptado: 10 de Diciembre de 2010

Artículos por Invitación

dinámicas y técnicas de supresión grasa¹²⁻¹⁵. Con estas imágenes de alta resolución es posible localizar tumores pequeños y definir sus características. Los componentes del tumor pueden ser sólidos o quísticos, lo que con las secuencias ponderadas en T1 y T2 son fácilmente distinguibles pudiendo identificarse la presencia de sangre o grasa, con secuencias de gradiente y supresión grasa. Los depósitos cálcicos pueden ser difíciles de identificar con las secuencias convencionales, ya que la señal T1w y T2w es variable. Con el uso de secuencias de gradiente o susceptibilidad magnética (SWI) se facilita su identificación.

Con la administración de contraste paramagnético es posible evaluar el comportamiento dinámico de la hipófisis en relación a un tumor pituitario¹⁶, y también se puede investigar la composición metabólica de los distintos tumores con técnicas de espectroscopia.

Anatomía normal de la glándula pituitaria

En los recién nacidos, la glándula tiene un borde superior convexo y presenta hiperseñal homogénea en secuencias T1w (Figura 3A). Durante el primer año de vida la adenohipófisis cambia su señal, pero se mantiene un foco de hiperseñal posterior donde se ubica la neurohipófisis (Figura 3B). A partir de los dos años de edad adquiere una altura < 6 mm, tamaño que se mantiene hasta la pubertad, período en que aumenta alcanzando en promedio 8 mm en niños y 10 mm en niñas, medidas que se mantienen en los adultos jóvenes¹⁷ (Figuras 4A, 4B y 4C). Durante el embarazo la hipófisis alcanza su mayor tamaño, con 12 mm de altura durante el último mes de gestación y en la primera semana posparto (Figura 5). La adenohipófisis aumenta en un 30% su tamaño, alcanzando

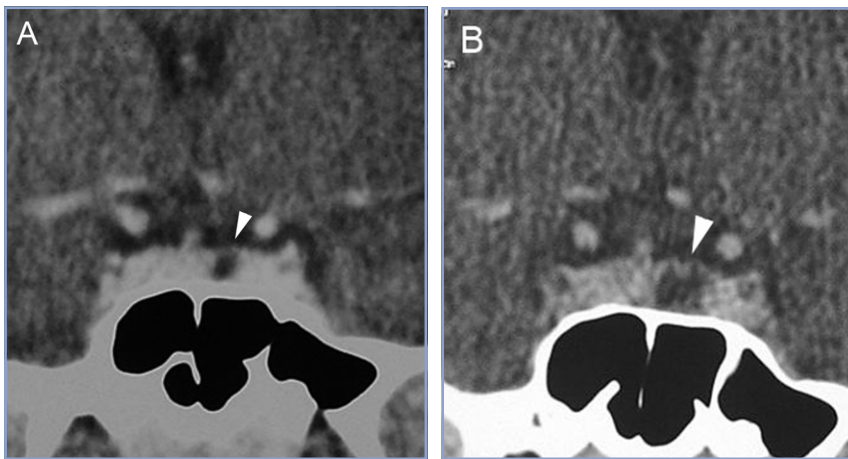


Figura 1A y B. TAC con contraste yodado, corte coronal, muestra un microadenoma lateralizado a izquierda (punta de flecha). Control a los 2 años. TAC con contraste yodado, corte coronal, demuestra aumento de volumen del microadenoma, lo que es infrecuente de observar en clínica (punta de flecha).

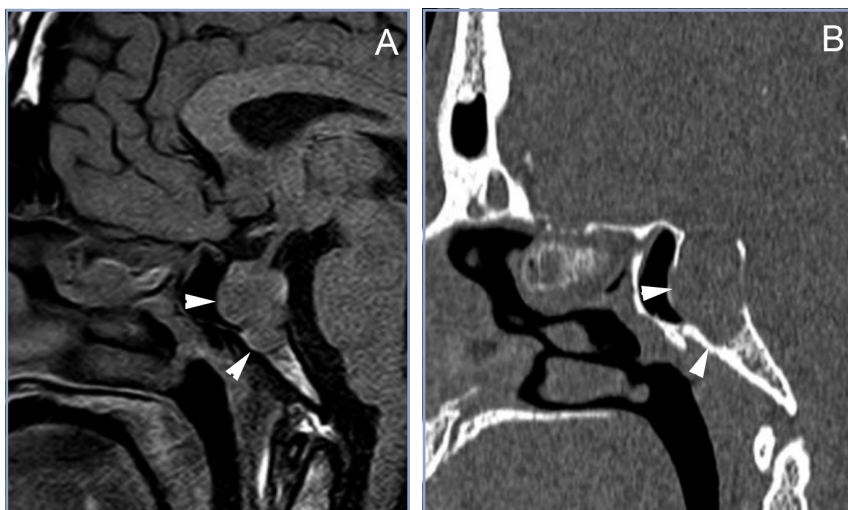


Figura 2A y B. Cortes sagitales de RM y TAC. Adenoma pituitario con invasión del esfenoides y del clivus (puntas de flecha). Es posible demostrar las estructuras óseas en RM con similar precisión que la TAC.

Artículos por Invitación

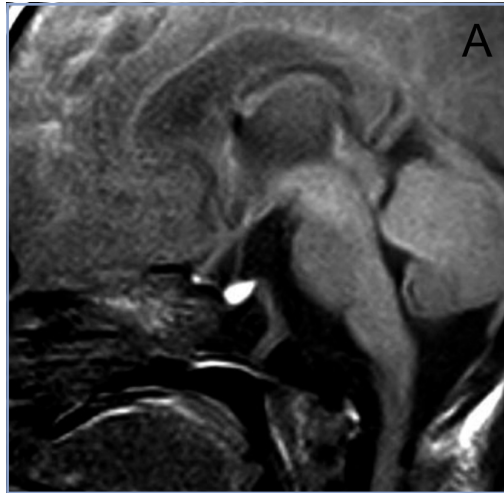


Figura 3A. Corte sagital, secuencia T1w. Glándula pituitaria en un recién nacido, muestra hiperseñal homogénea normal a esta edad.

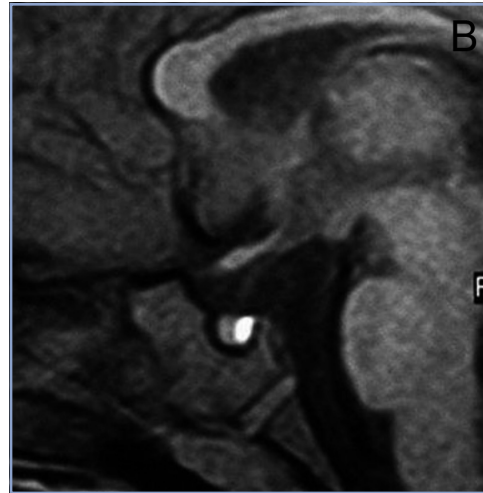


Figura 3B. Corte sagital, secuencia T1w. Glándula pituitaria en lactante de 2 meses, muestra disminución de la hiperseñal de la adenohipófisis.

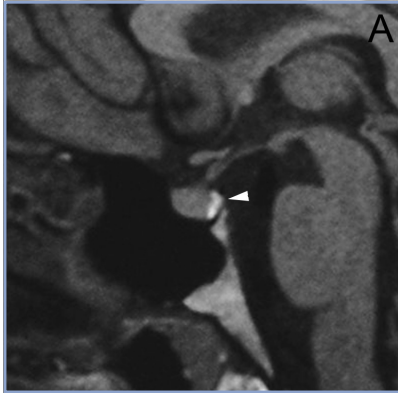


Figura 4A. Corte sagital, secuencia T1w. Glándula pituitaria normal en adulto joven (27 años), muestra foco posterior de hiperseñal de la neurohipófisis (punta de flecha); la señal de la adenohipófisis es similar a la de la protuberancia.

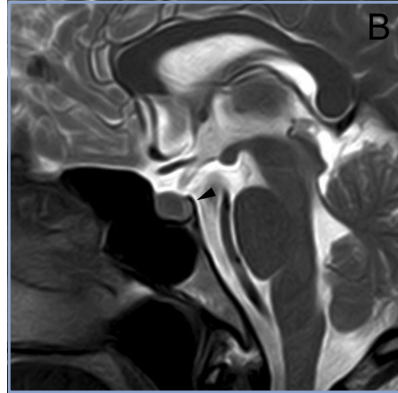


Figura 4B. Corte sagital, secuencia T2w. En el mismo paciente, la glándula pituitaria, muestra la neurohipófisis con leve hiperseñal (punta de flecha); la señal de la adenohipófisis es también similar a la protuberancia en esta secuencia.

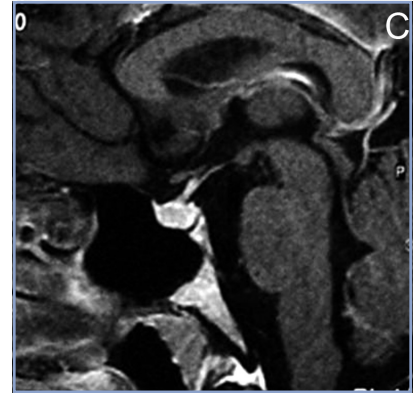


Figura 4C. Corte sagital, secuencia T1w post inyección de Gadolinio. La glándula pituitaria, muestra refuerzo normal incluyendo el tallo pituitario; en el cerebro solo se refuerzan las estructuras vasculares.

su máximo volumen al tercer día posparto¹⁸, como resultado de la hipertrofia e hiperplasia de los lactotrofos inducida por los estrógenos de la placenta. La neurohipófisis pierde su foco de hiperseñal durante el tercer trimestre, aunque las dimensiones del tallo hipofisiario y de la neurohipófisis no se modifican durante el embarazo.

El tallo pituitario normal tiene un diámetro transversal de 3,25 mm a nivel del quiasma óptico y mide 1,91 mm en la inserción pituitaria¹⁹.

En general, el volumen y la forma de la glándula pituitaria

varían con la edad, el sexo y las condiciones fisiológicas del individuo; así, por ejemplo, la hiperplasia pituitaria asociada al hipotiroidismo primario puede simular un adenoma pituitario. Algunas variaciones en la morfología corresponden al hecho que la glándula pituitaria debe acomodarse a la forma y volumen de la silla turca, lo que hay que tener presente al evaluar sus características (Figuras 6A, 6B y 7).

Entre la adenohipófisis, que representa un 75% del volumen de la glándula, y la neurohipófisis se encuentran la pars intermedia y la hendidura de Rathke, que no se identifican

Artículos por Invitación



Figura 5. Corte sagital, secuencia T1w. Examen realizado dos días postparto; muestra la pituitaria levemente mas intensa que la protuberancia, con un borde superior convexo (puntas de flecha), que ocupa la porción central inferior de la cisterna supraselar, lo que corresponde a hallazgos normales en esta condición.

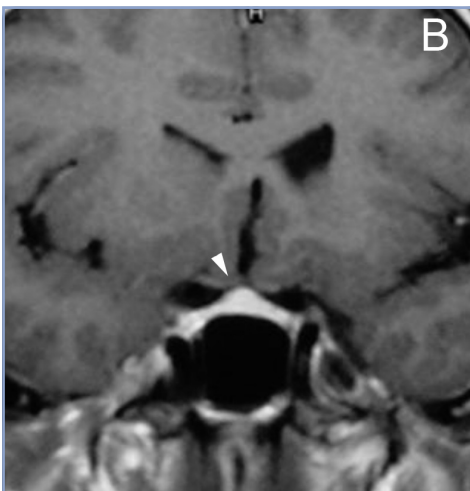
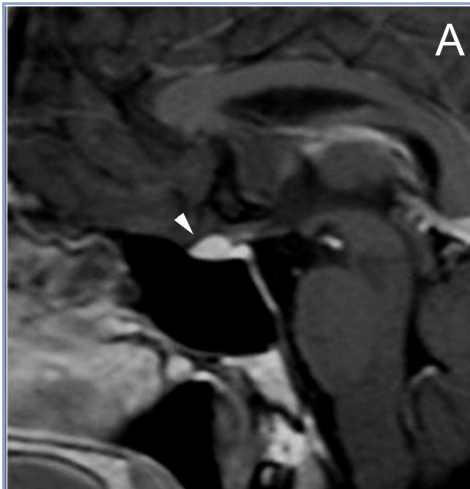


Figura 6A y B. Cortes sagital y coronal T1w con Gadolinio, muestra una glándula pituitaria que ocupa la cisterna supraselar (puntas de flecha), por insuficiente desarrollo de la silla turca.

con precisión con los métodos disponibles y que son sitios de origen de quistes (Figura 8), confundibles con adenomas pituitarios y que pueden constituir un problema diagnóstico²⁰, especialmente cuando el cuadro clínico y los exámenes iniciales sugieren un microadenoma.

Con el aumento de la edad puede desaparecer el foco hiperintenso en T1w de la neurohipófisis, lo que ha sido comunicado en el 10 a 29% de sujetos normales²¹.

También con la mayor edad se produce involución de la glándula²², lo que puede acentuarse con el desarrollo de una hernia de la cisterna supraselar en la fosa pituitaria, que en grados avanzados constituye un aracnoidocele selar. En estos casos la silla turca puede estar aumentada de tamaño sin que exista un tumor; esto se debe a las pulsaciones del líquido cefalorraquídeo (LCR) transmitidos a través de la apertura normal del diafragma selar, que en un 20% de la población puede estar ausente o presentar una dehiscencia adquirida, lo que inicialmente fue descrito en patología como “silla turca vacía”²³. Esta situación de vacuidad no es tal, porque en realidad la silla turca está ocupada por líquido cefalorraquídeo y una glándula

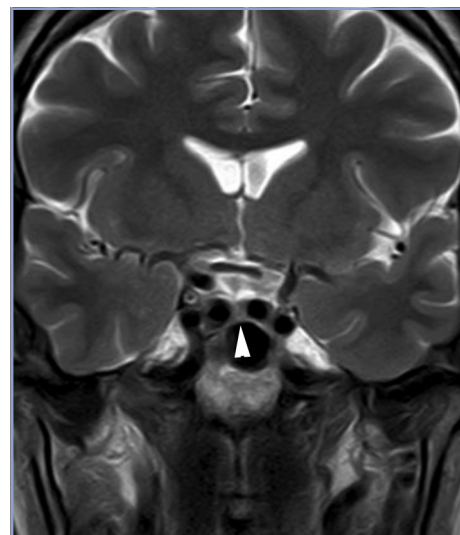


Figura 7. Corte coronal, secuencia T2w, muestra que la hipófisis ocupa la porción central de la fosa pituitaria (punta de flecha), con ambas arterias carótidas internas aproximándose a la línea media, lo que corresponde a una variante anatómica, que debe identificarse antes de realizar una cirugía por vía transesfenoidal.

Artículos por Invitación

pituitaria aplanada, con un tallo pituitario elongado (Figuras 9A y 9B), condición que se observa con mayor frecuencia en mujeres sobre los 50 años, obesas y multiparas. Se ha descrito en un 5,5 % de las autopsias y generalmente se trata de una condición primaria, habitualmente asintomática. En los casos secundarios, cuando hay causas como la cirugía o radioterapia, puede asociarse con alteraciones del campo visual por adherencias que deforman el quiasma óptico²⁴.

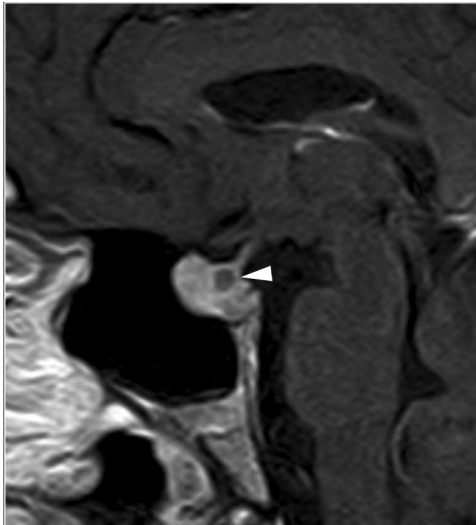


Figura 8. Corte sagital, secuencia T1w con Gadolinio, se observa un pequeño quiste de la pars intermedia (punta de flecha), inmediatamente inferior al tallo pituitario.

Tumores pituitarios

Los adenomas pituitarios son las lesiones más comunes de la glándula pituitaria y corresponden a un 15% de todos los tumores intracraneanos²⁵. Son tumores, benignos en su gran mayoría, que se clasifican en funcionantes y no funcionantes y de acuerdo a su tamaño se dividen en microadenomas (< 10 mm), que son tumores generalmente funcionantes y en macroadenomas (> 10 mm). En series de autopsia, los adenomas pituitarios corresponden en un 50% a tumores no funcionantes²⁶.

En los microadenomas el crecimiento tumoral es observado en una minoría de los casos (Figuras 1A y 1B), en contraste con los macroadenomas, los cuales cuando son encontrados en forma accidental (incidentalomas pituitarios) han demostrado un aumento de tamaño que varía entre 25 a 50%²⁷⁻³¹.

El volumen tumoral se mide con el diámetro mayor en las tres direcciones cartesianas. El diámetro vertical (V) se mide en cortes sagitales y coronales T1w; el diámetro anteroposterior (AP) en corte T1w sagital y el diámetro transversal (T) en corte coronal T1 w. El volumen tumoral se calcula como el volumen de un elipsoide con la fórmula: $\pi/6 (V \times AP \times T)^{32}$.

Aproximadamente 65% de los adenomas pituitarios secretan una hormona (48% prolactina, 10% hormona del crecimiento, 6% ACTH y 1% tirotropina); el resto de los adenomas pituitarios (35%) no es secretor de hormonas³³.

Los prolactinomas (Figuras 10A y 10B) se presentan frecuentemente como microadenomas en mujeres premenopáusicas con amenorrea y galactorrea³⁴. En hombres, los prolactinomas pueden ser asintomáticos o desarrollar síntomas visuales o hipogonadismo hipogonadotrópico con pérdida de la libido e impotencia.

Los tumores que secretan hormona del crecimiento son en general de mayor tamaño y se manifiestan con acromegalia; antes de la pubertad resultan en gigantismo. Los adenomas que secretan ACTH se presentan con tamaños muy pequeños, ya que el impacto hormonal es más rápido en aparecer y son particularmente difíciles de detectar.

Los macroadenomas pituitarios no funcionantes (MANF) son los macroadenomas más prevalentes; al momento del diagnóstico, los defectos del campo visual se detectan en 60-80% de los pacientes.

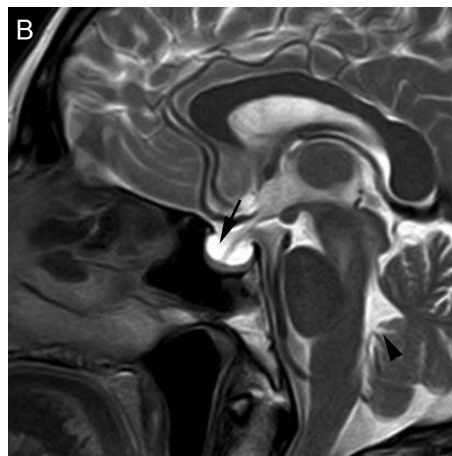
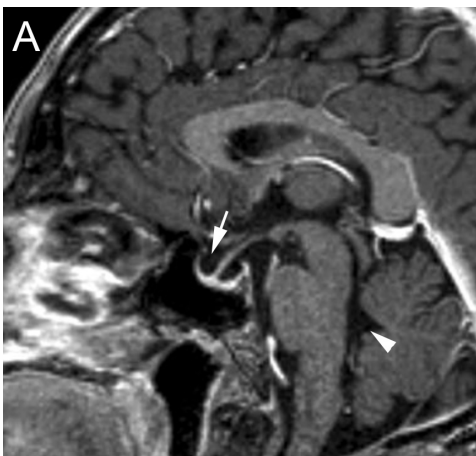


Figura 9A y B. Cortes sagitales, secuencias T1w con Gadolinio y T2w, muestran la hipófisis en la porción inferior de la fosa pituitaria, lo que es secundario a una herniación de la cisterna supraselar (flecha). Obsérvese que el tallo pituitario está también descendido. La secuencia T2w permite confirmar que la señal del líquido en la fosa pituitaria es similar al LCR del IV ventrículo (punta de flecha).

Artículos por Invitación

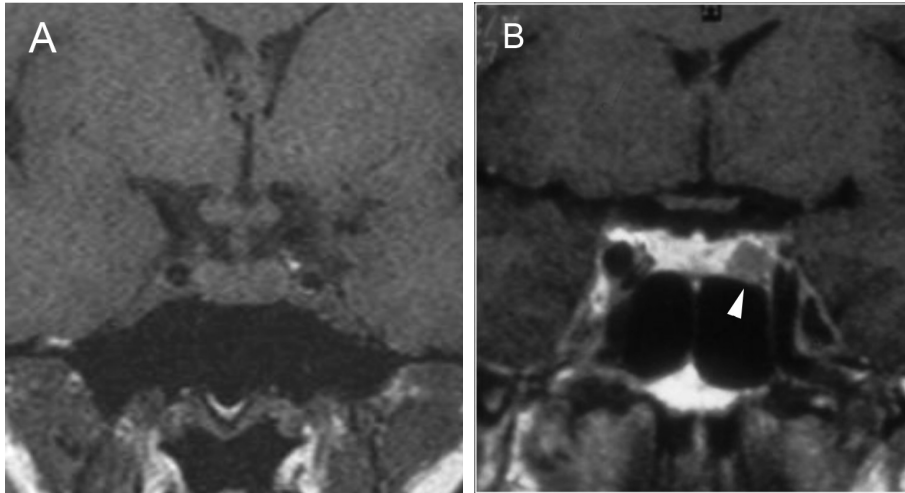


Figura 10A y B. Microadenoma pituitario (prolactinoma), secuencias T1W antes y después de contraste, cortes coronales. Sin Gadolinio el tumor tiene señal similar a la glándula pituitaria. La secuencia T1W post Gadolinio, muestra la glándula contrastada y a izquierda un tumor no contrastado, (hipointenso) de 7 mm (punta de flecha).

Los microadenomas pituitarios se asocian frecuentemente con una silla turca de tamaño normal y en estos casos la radiografía convencional y la tomografía pluridireccional son insensibles y no específicas. La RM es el método más útil para evaluar este grupo de pacientes³⁵, con técnicas complementarias que incluyen la AngioTAC, AngioRM, la angiografía digital y la obtención de muestras en venas petrosas en casos de pacientes con enfermedad de Cushing.

Características de la imagen del adenoma pituitario

En el caso de los microadenomas, al ser tumores funcionantes, el cuadro clínico y de laboratorio ayuda a definir la localización de la lesión. La glándula pituitaria, considerando el pequeño tamaño de los tumores, puede mostrar forma y volumen normal. En un 20-25% de los casos no se logra demostrar los microadenomas menores de 3 mm, lo que aumenta al 40% en el caso de los adenomas productores de ACTH, en que los exámenes falsos negativos son más frecuentes³⁶⁻³⁸ (Figuras 11A, 11B, 11C y 11D). En este grupo de pacientes es fundamental la utilización de protocolos de examen que incluyan cortes finos coronales de 1 mm en secuencias ponderadas en T1 antes, durante y después de la inyección de Gadolinio, para asegurar la detección de los adenomas, los cuales se contrastan en general más tardíamente que la glándula normal³⁹⁻⁴¹ (Figuras 12A y 12B).

Los macroadenomas pituitarios producen expansión de la silla turca, con moderado refuerzo del tumor después de la inyección de gadolinio. La densidad (TAC), intensidad de señal (RM) y características del refuerzo con medio de contraste yodado (TAC) o gadolinio (RM) no son específicas, pero el aumento de volumen y erosión de la silla turca, la invasión del seno cavernoso y la presencia de contornos lobulados (64%) son hallazgos frecuentes en un macroadenoma⁴²⁻⁴⁴. El aumento de volumen selar se observa en 94 a

100% y la erosión de las paredes de la silla turca, incluyendo el piso selar, dorso selar, tubérculo selar y extensión al seno esfenoidal, está presente en 76% de los macroadenomas. La invasión del hueso esfenoides y del clivus (Figura 2Ay 2B) se demuestra en 19% de los casos.

Los macroadenomas pituitarios crecen en general en forma asimétrica y tienden a desplazar lateralmente el infundíbulo. Su estructura es habitualmente heterogénea antes y después del uso de contraste y en sólo 37% de los casos se refuerzan homogéneamente. (Figuras 13A y 13B). Los macroadenomas muestran cambios quísticos o necróticos en 5 a 18%^{45,46} (Figuras 14A y 14B). En el caso de lesiones necróticas un absceso puede ocasionalmente simular un macroadenoma no funcionante, tanto en la presentación clínica como en los hallazgos en las imágenes⁴⁷ (Figuras 15A, 15B y 15C).

El compromiso del seno cavernoso (definido como la invasión perivascular de la arteria carótida interna), se observa en 19% de los macroadenomas y es habitualmente unilateral (Figuras 16A, 16B y 16C) pero puede ser bilateral en macroadenomas invasores (Figuras 17A y 17B). Para evaluar la invasión del seno cavernoso se utilizan las imágenes coronales T1w con gadolinio, efectuando el análisis de la forma y compartimientos del seno cavernoso y su relación con el adenoma; cuando el porcentaje de tumor que rodea la arteria carótida interna intracavernosa es mayor o igual a 66% del círculo medido alrededor de la carótida, hay invasión del seno, si es menor de 25%, el seno no está invadido⁴⁸.

Los adenomas invasores (Figuras 18 y 19) constituyen un grupo aparte y de acuerdo con series recientes publicadas representan entre 10% a 35% de los adenomas pituitarios operados⁴⁹. En estos casos el potencial de invasión es estimado con mayor precisión con estudios histoquímicos y ultraestructurales de las muestras obtenidas durante la cirugía. Estos estudios patológicos, en conjunto con la cuantía de tumor residual demostrada con las neuroimágenes postoperatorias, definirán la conducta terapéutica a seguir.

Artículos por Invitación

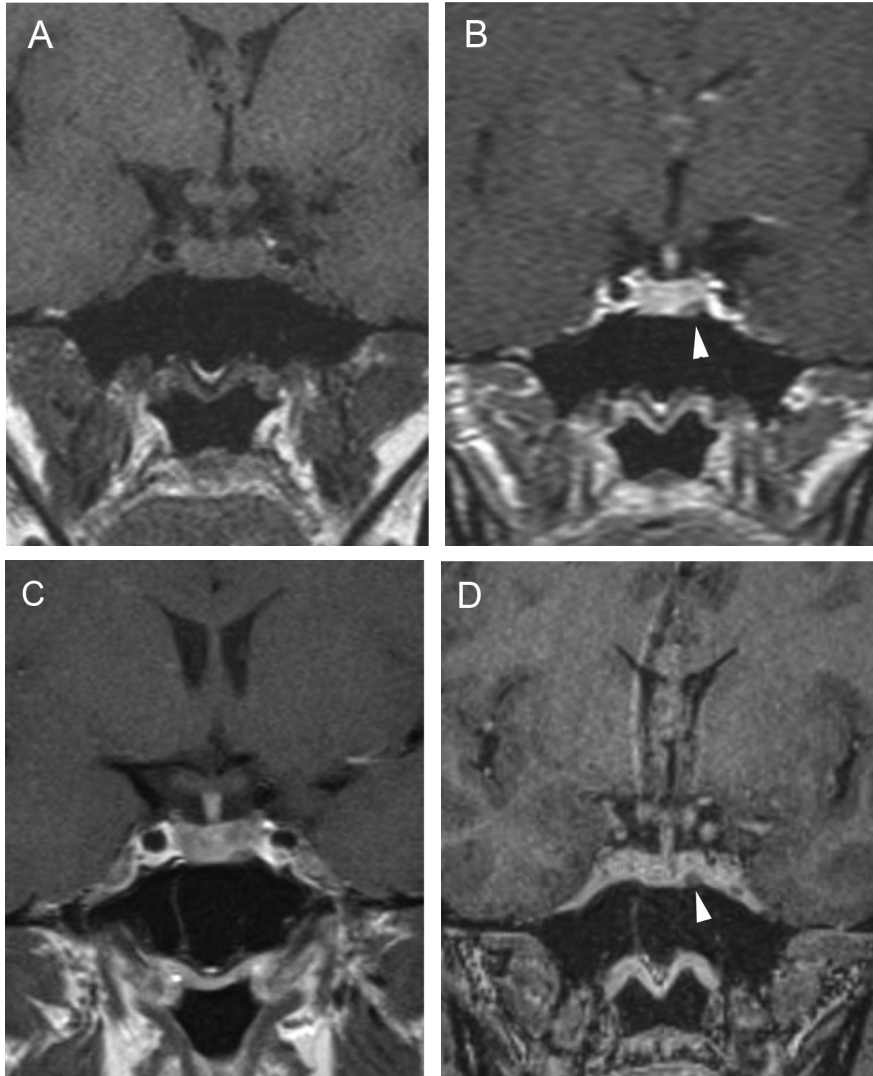


Figura 11A. Microadenoma pituitario productor de ACTH, corte coronal, secuencia T1w, muestra señal homogénea en la hipófisis. **B.** corte coronal (secuencia dinámica T1w con Gadolinio); se observa nódulo hipointenso de 3 mm (que aun no se refuerza) en cuadrante inferolateral izquierdo de la hipófisis (punta de flecha). **C.** corte coronal, secuencia tardía T1w con Gadolinio, muestra refuerzo heterogéneo de la glándula, no es posible precisar la ubicación del tumor. **D.** corte coronal, secuencia volumétrica SPGR T1w con Gadolinio de 1 mm de espesor, que muestra claramente la ubicación del tumor (punta de flecha). Esta secuencia ha mostrado mejores resultados en la evaluación de la enfermedad de Cushing.

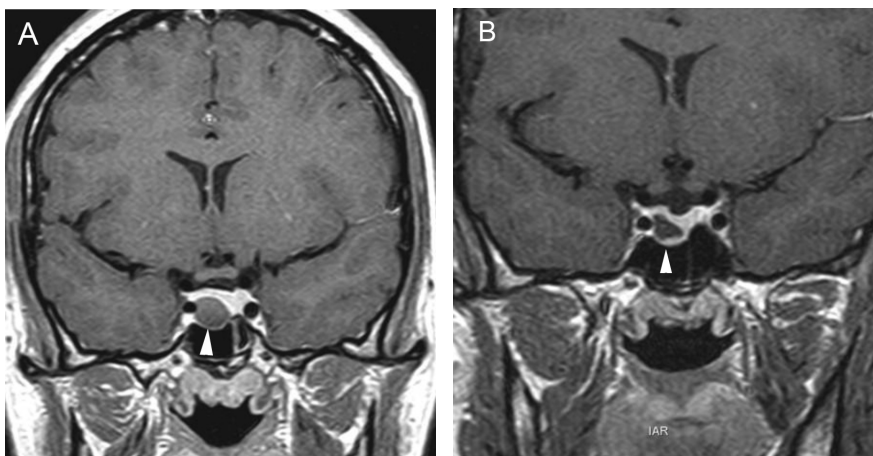


Figura 12A. Microadenoma pituitario (8 mm), corte coronal, secuencia convencional T1w con Gadolinio, el tumor lateralizado a derecha, erosiona y deforma el piso de la silla turca (punta de flecha). **B.** Mismo paciente, 3 meses post-tratamiento médico, corte coronal secuencia T1w con Gadolinio, El tumor ha modificado su forma, se ha reducido de tamaño (punta de flecha) y la glándula muestra ahora un borde superior cóncavo, con una pequeña herniación de la cisterna supraselar.

Artículos por Invitación

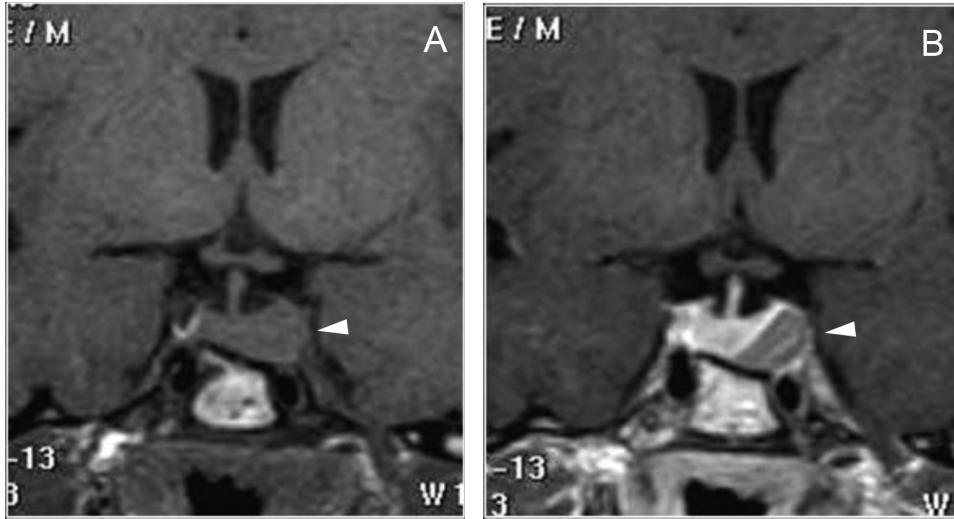


Figura 13A y B. Cortes coronales, secuencias T1w sin y con contraste. Antes de la inyección de gadolinio, el tumor se identifica a pesar de tener señal similar a la glándula (punta de flecha). El tumor muestra un borde superior convexo, se asocia con un piso selar cóncavo y a leve desviación del tallo pituitario a derecha, hallazgos que ayudan a localizarlo. Con el Gadolinio el adenoma se identifica con precisión al reforzarse la glándula pituitaria y los senos cavernosos, lo que permite visualizar la invasión del seno cavernoso izquierdo (punta de flecha).

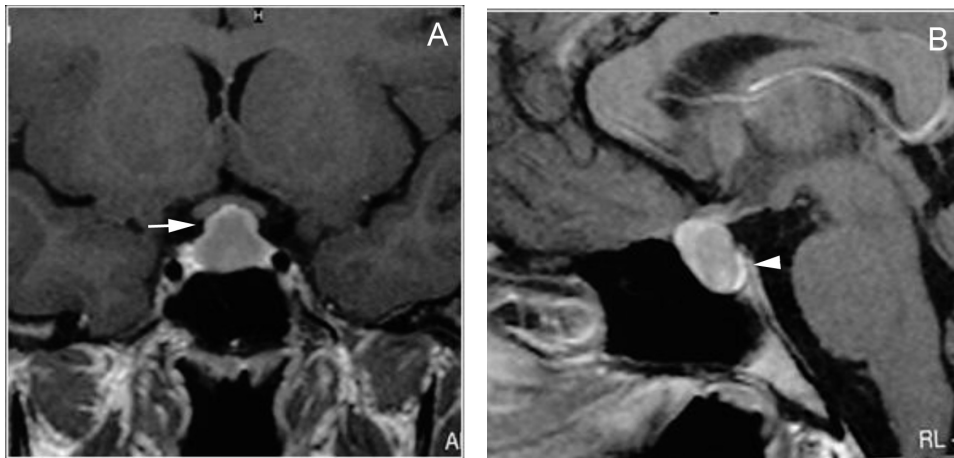


Figura 14A y B. Cortes coronal y sagital, secuencia T1w Gad., macroadenoma con extensión supraselar que comprime el quiasma óptico (flecha). En el corte sagital nótese que la neurohipófisis mantiene su señal y posición (punta de flecha).

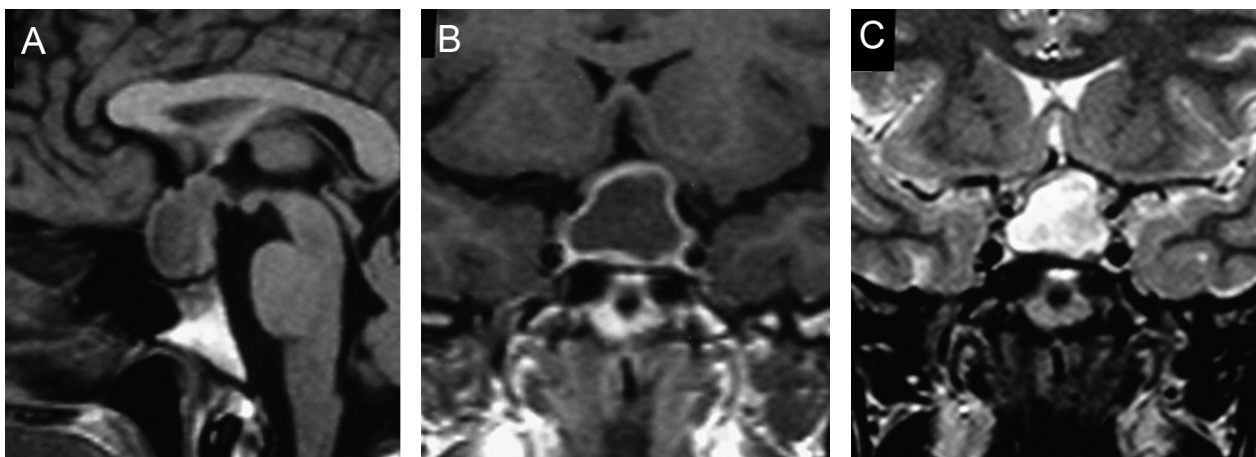


Figura 15 A, B y C. Cortes sagital T1w, coronal T1w Gad. y coronal T2w. Absceso pituitario que simula un macroadenoma quístico no funcionante.

Artículos por Invitación

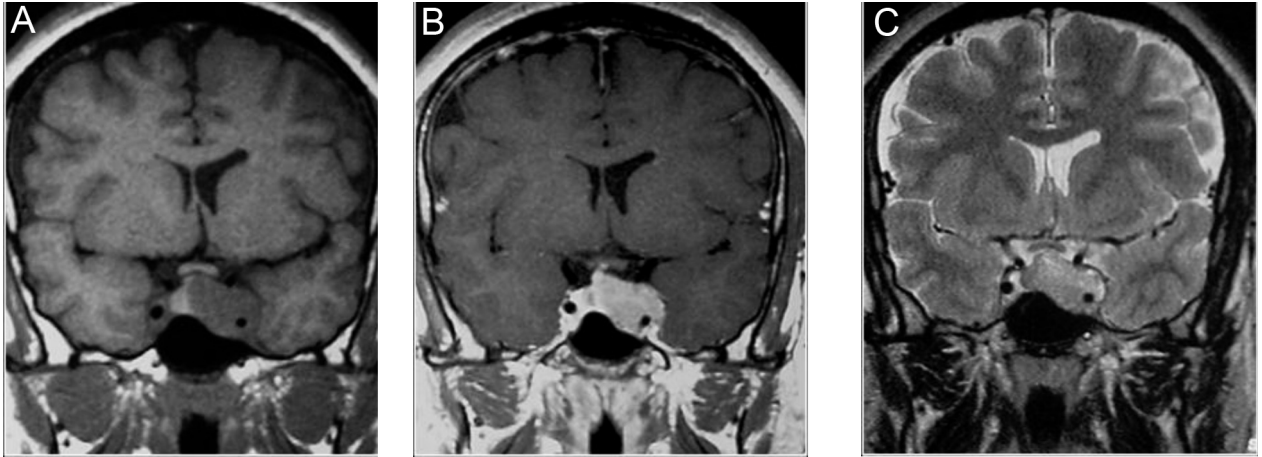


Figura 16A, B y C. Cortes coronales T1w sin y con Gadolinio y T2w. Macroadenoma con expansión asimétrica de la silla turca e invasión del seno cavernoso izquierdo.

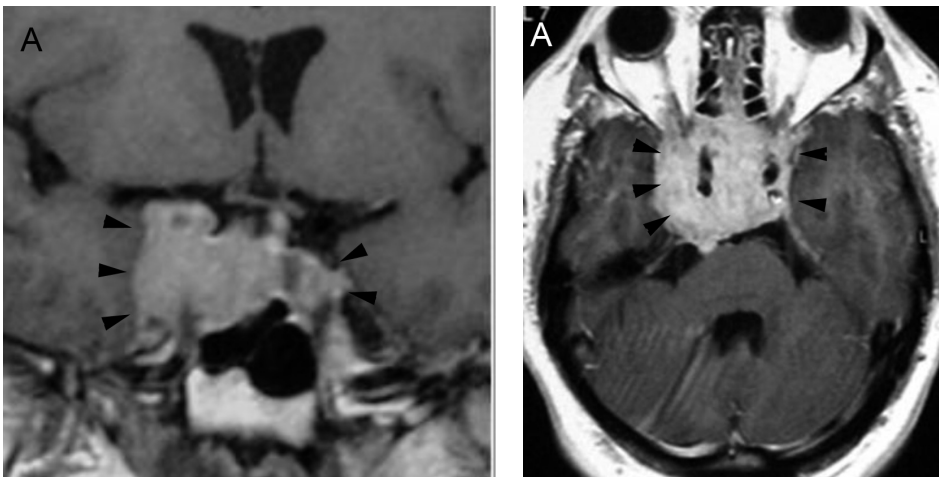


Figura 17A y B. Cortes coronal y axial transversal, T1w Gad. Macroadenoma con crecimiento hacia lateral (entre puntas de flecha), mayor a derecha con invasión de ambos senos cavernosos; el quiasma está libre.

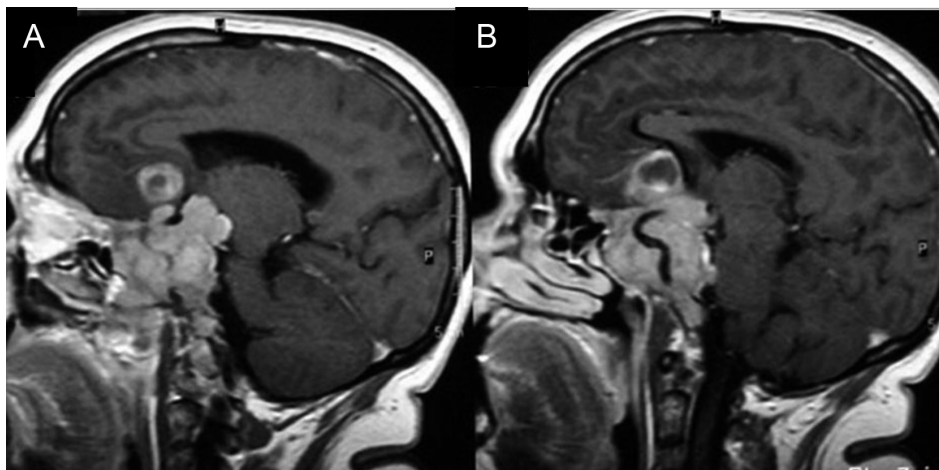


Figura 18A y B. Cortes sagitales, secuencia T1Gad. Macroadenoma invasor que se extiende al seno esfenoidal, al clivus, crece en el espacio retroselar, ocupa la cisterna supraselar y se extiende a la región subfrontal.

Artículos por Invitación

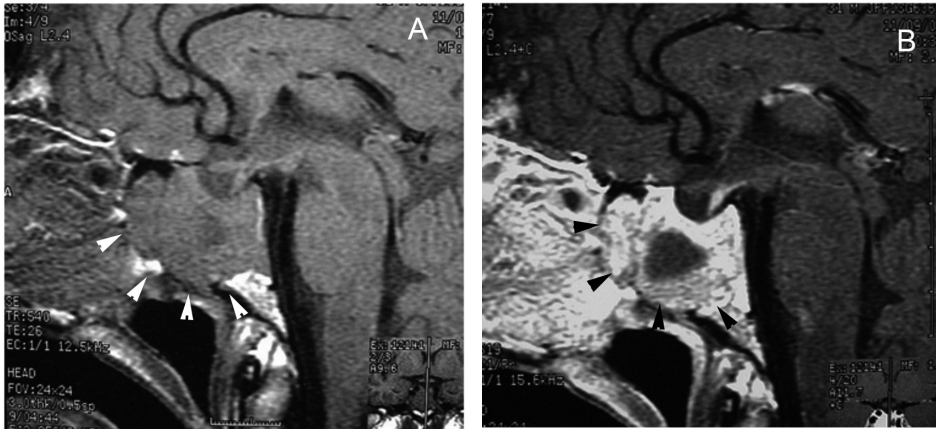


Figura 19A y B. Cortes sagitales T1w antes y después de inyección de Gadolinio. El tumor (prolactinoma) crece hacia caudal, invade el seno esfenoidal y erosiona el clivus (puntas de flecha), dejando libre la cisterna quiasmática.

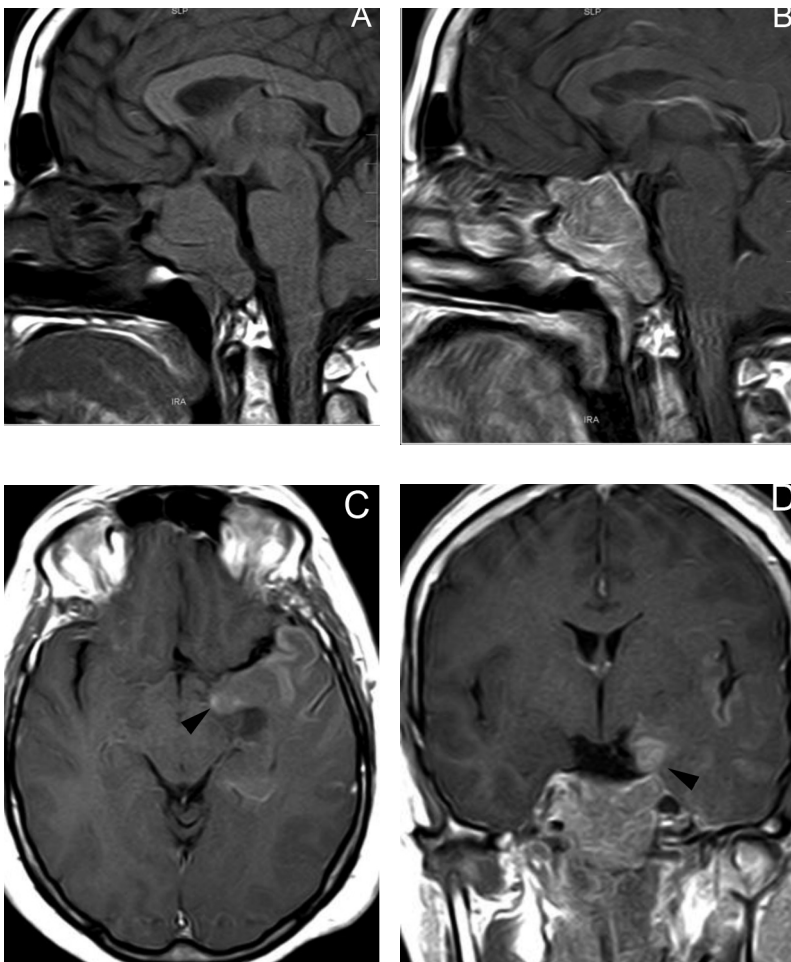


Figura 20A y B. Cortes sagitales, secuencia T1 sin y con Gad. Prolactinoma maligno que invade el seno esfenoidal, el clivus, se extiende a la cisterna supraselar. **C y D** cortes axiales transversal y coronal, secuencia T1w con Gad. demuestran invasión subaracnoidea y del lóbulo temporal izquierdo (punta de flecha).

Los adenomas pituitarios invasores tienen características histológicas benignas, los malignos (carcinomas pituitarios) constituyen sólo el 0,2-0,5% de todos los tumores pituitarios⁵⁰ y generalmente son macroadenomas funcionantes recidivados, que se presentan con metástasis subaracnoideas, cerebrales o sistémicas (Figuras 20 A, 20B, 20C y 20D).

Apoplejía pituitaria

La apoplejía pituitaria (Figuras 21A y 21B) es un síndrome clínico que resulta de una hemorragia aguda o infarto en un tumor pituitario⁵¹. En pacientes con macroadenomas no funcionantes la apoplejía es el cuadro de presentación en un 15 a 25% de los casos⁵². En la minoría de los pacientes con apoplejía se conoce previamente la existencia de un tumor pituitario⁵³. En comparación, la incidencia de apoplejía en pacientes con un tumor pituitario conocido es estimada en menos de 1% por año⁵⁴. La presencia de sangre en un adenoma pituitario no va siempre acompañada de un cuadro clínico de apoplejía pituitaria y es un hecho frecuente de encontrar (Figuras 22A y 22B); los macroadenomas pueden presentar en el 14% de los casos focos de hiperseñal en T1w en áreas de hemorragia^{55,56}. La evolución temporal de la hemorragia en RM (Figuras 23A, 23B y 23C) es diferente a la hemorragia del cerebro que se reabsorbe en pocas semanas; en la glándula pituitaria la hiperseñal T1w puede mantenerse por largo tiempo⁵⁷.

Artículos por Invitación

Hipofisitis

La hipofisitis autoinmune (HA) puede imitar a los adenomas pituitarios no secretores y para diagnosticarse con certeza se requiere histología postbiopsia, lo que constituye un problema⁵⁸. Aproximadamente un 40% de los pacientes con hipofisitis son erróneamente diagnosticados como macroadenomas pituitarios y sometidos a cirugía innecesaria. Los factores predictores de mayor utilidad para el diagnóstico son: la relación temporal con el embarazo, piso selar indemne, aumento de tamaño en forma simétrica de la hipófisis, aumento en la intensidad de señal después de la inyección de gadolinio, ausencia del foco de hiperseñal de la neurohipófisis, aumento de tamaño del tallo hipofisiario y edema mucoso, elementos que en conjunto alcanzan una sensibilidad de 92%, con especificidad de 99% y un valor predictivo positivo de 97% para el diagnóstico de hipofisitis autoinmune⁵⁹.

Las imágenes más características en la RM son un aumento de tamaño simétrico de la glándula pituitaria, una estructura homogénea pre y postgadolinio, con refuerzo intenso después de la inyección de contraste paramagnético. (Figuras 24A y 24B).

La presencia de diabetes insípida es otra característica clínica muy útil en el diagnóstico diferencial; cuando está presente se puede excluir un adenoma pituitario.

Quiste de la bolsa de Rathke

Los quistes de la bolsa o hendidura de Rathke son quistes selares y supraselares congénitos, no neoplásicos, derivados de remanentes de la bolsa de Rathke. En autopsias se encuentran con una frecuencia de 13% a 22%⁶⁰. Con la amplia disponibilidad de las neuroimágenes (TAC y RM), estos quistes se descubren frecuentemente como hallazgos incidentales y

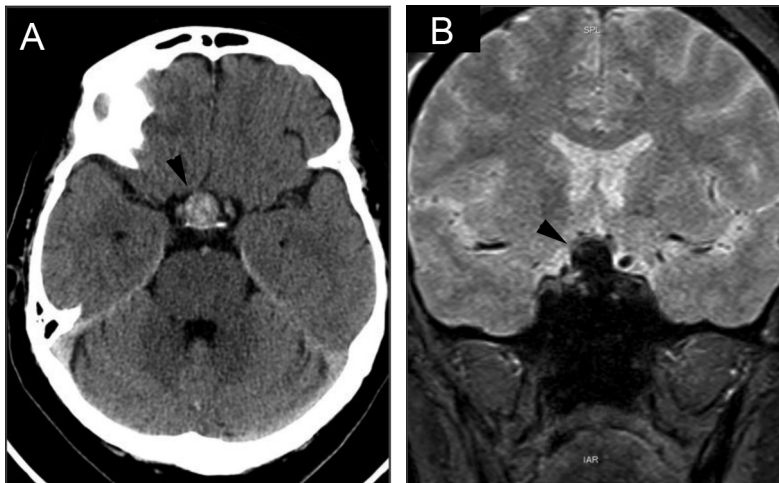


Figura 21A. Corte axial transversal a nivel de la cisterna supraselar. La cisterna está ocupada por una masa pituitaria espontáneamente hiperdensa compatible con hemorragia reciente (punta de flecha). La paciente se presentó con un cuadro de cefalea intenso, que se interpretó inicialmente como una hemorragia subaracnoidea. **B.** Corte coronal del mismo paciente, secuencia gradiente se observa la extensión supraselar de un adenoma pituitario con una señal muy hipointensa, por la presencia de sangre (punta de flecha). Esta secuencia es muy sensible para detectar hemorragia, ya que la sangre extravasada produce artefactos de susceptibilidad magnética que aparecen como focos de hiposeñal en la imagen.

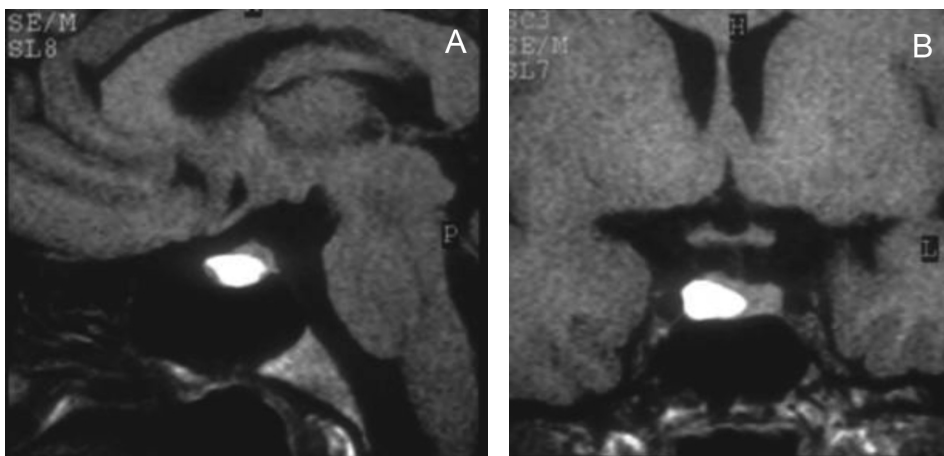


Figura 22A y B. Cortes sagital y coronal, secuencia T1w. Se observa un nódulo espontáneamente hiperintenso, resultante de hemorragia subaguda en un adenoma hipofisiario.

Artículos por Invitación

en general miden menos de 3 mm (Figuras 25A, 25B y 25C) y son comúnmente asintomáticos ya que su tamaño en general no produce compresión de las estructuras vecinas. Si se observa un desplazamiento anterior del infundíbulo se puede considerar el diagnóstico de un quiste de Rathke debido a su origen en la pars intermedia. Los quistes de Rathke sintomáticos son raros y comúnmente se presentan como lesiones intraselares; un tercio de ellos presenta ubicación supraselar⁶¹ (Figuras 26 A y 26B). Los quistes de mayor tamaño pueden presentarse con compresión del quiasma óptico, hipopituitarismo, diabetes insípida y cefalea. Pueden ser difíciles de distinguir en exámenes radiológicos de los craneofaringiomas quísticos o de los adenomas pituitarios quísticos; en estos casos la presencia de diabetes insípida sugiere que el quiste no es un adenoma pituitario.

La intensidad de señal del quiste de Rathke es variable

y no ayuda a distinguir los quistes no neoplásicos de los neoplásicos^{62,63}, pero el refuerzo de la pared tumoral es esencial en el diagnóstico de un quiste tumoral⁶⁴. La presencia de nódulos intraquísticos es frecuente en quistes de Rathke, que tienen hiperseñal en T1w e hiposeñal en T2w, lo que es útil en casos en que el líquido del quiste muestra señal elevada en T1w⁶⁵. Con el uso de gadolinio no se refuerzan, aunque la glándula pituitaria comprimida por el quiste puede simular una pared que se contrasta (Figuras 27A, 27B y 27C). Los quistes de la bolsa de Rathke contienen material mucoso y colesterol, son hiperintensos (70%) en T2w (Figura 6). En T1w la mitad de los quistes de Rathke presentan una señal hiperintensa heterogénea (Figura 6). En imágenes FLAIR, que es una secuencia ponderada en T2 con atenuación de la señal del líquido cefalorraquídeo, el quiste puede aparecer hiperintenso⁶⁶.

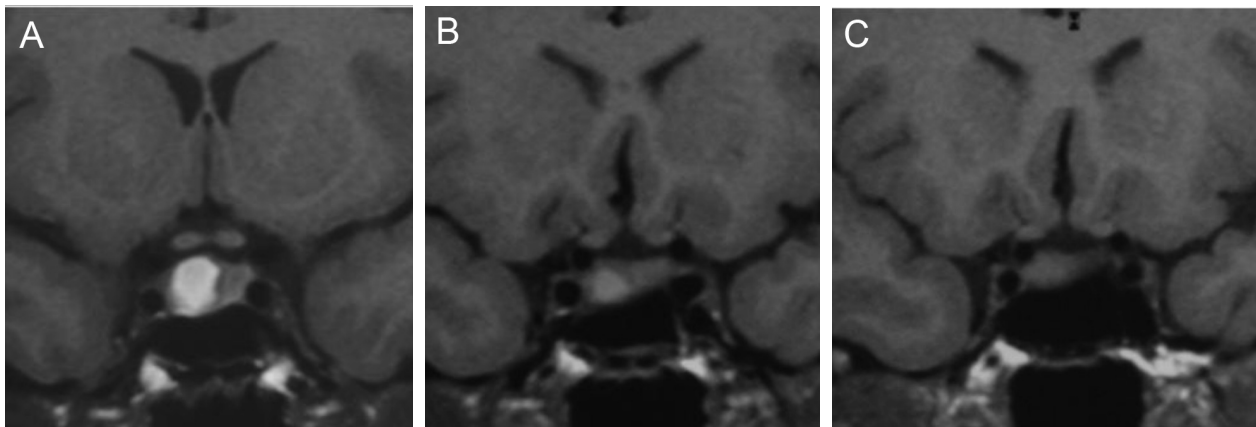


Figura 23A, B y C. Cortes coronales T1w sin contraste. Evolución de la hemorragia en un adenoma pituitario. Examen inicial (A) muestra a derecha el nódulo espontáneamente hiperintenso, los controles (B) a los 2 años y (C) a los 4 años, muestran una lenta disminución de señal de la hemorragia.

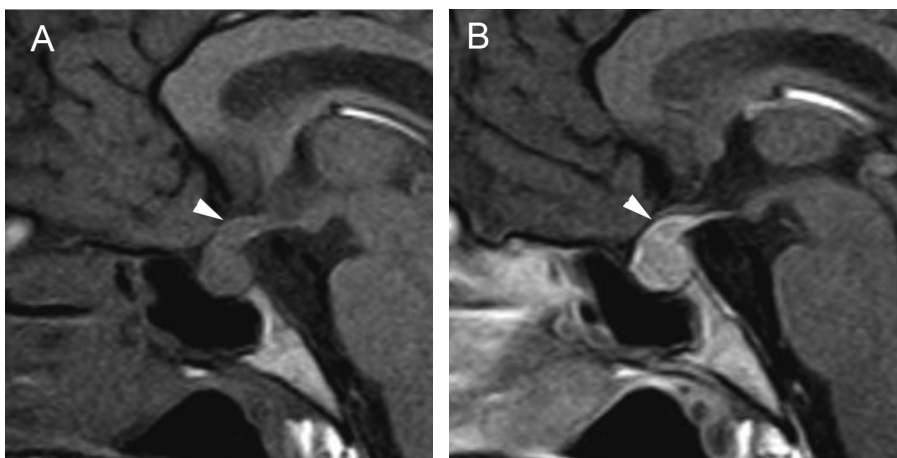


Figura 24 A y B. Hipofisitis, cortes sagitales, secuencias T1w antes y después de la inyección de Gadolinio, se observa aumento de volumen de la pituitaria y del infundíbulo, que muestran un refuerzo intenso y homogéneo (punta de flecha).

Artículos por Invitación



Figura 25 A, B y C. Cortes sagitales T1w sin y con contraste y T2w. Quiste de Rathke (punta de flecha), localizado detrás de la adenohipófisis que en T1w es espontáneamente hiperintenso y en T2w muestra hiposeñal a diferencia de un quiste simple de la pars intermedia.

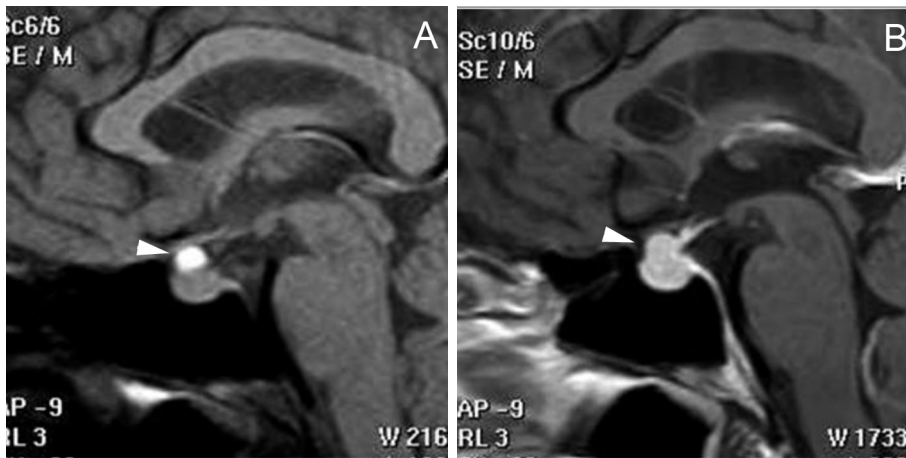


Figura 26A y B. Cortes sagitales T1w antes y después de la inyección de Gadolinio. Quiste de Rathke (puntas de flecha) de la variedad A en T1W, su señal aparece similar a la hipófisis cuando esta se refuerza con el contraste.

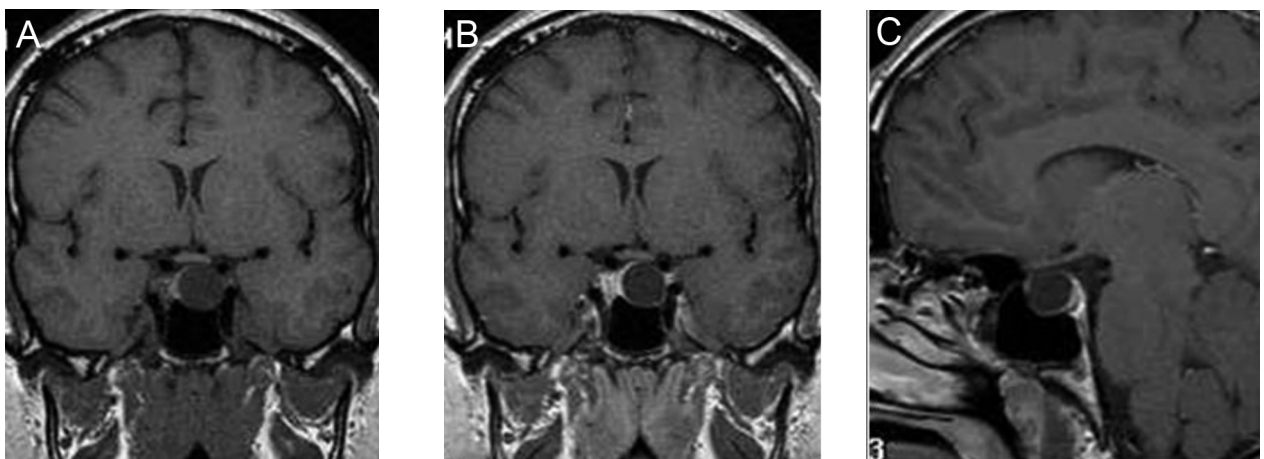


Figura 27A, B y C. Cortes coronales A y B, T1w sin y con Gadolinio y corte sagital T1w Gad. Quiste de la bolsa de Rathke, el quiste es hipointenso y homogéneo y no muestra refuerzo de sus paredes después de la inyección de contraste.

Conclusión

La resonancia magnética, usando los protocolos de examen adecuados, es el método de imágenes más útil para localizar y diferenciar los distintos tipos de lesiones intraselares. En la práctica clínica, considerando que aproximadamente un 10-20% de la población general⁶⁷⁻⁶⁹ puede tener adenomas no funcionantes o quistes incidentales, muchos de ellos microscópicos, es importante que la probabilidad de enfermedad sea alta en los pacientes estudiados, para que los hallazgos en un examen de RM puedan conducir a un tratamiento adecuado.

La evaluación clínica, apoyada en los exámenes de laboratorio y neuro-imágenes permitirá precisar un diagnóstico e idealmente plantear una aproximación histológica en cuanto al origen de los tumores de la silla turca. Esto tiene gran importancia para decidir el tipo de tratamiento, y, en el caso de plantearse la cirugía, las imágenes son fundamentales para definir las técnicas quirúrgicas (vía transesfenoidal *versus* craniotomía) y anticipar el grado de resección posible.

Referencias

- Guy RL, Benn JJ, Ayers AB, et al. 1991. A comparison of CT and MRI in the assessment of the pituitary and parasellar region. *Clin Radiol* 43: 156-161.
- Goldstein SJ, Lee C, Carr WA, et al. 1986. Magnetic resonance imaging of the sella turcica and parasellar region. A clinical-radiographic evaluation with computed tomography. *Surg Neurol* 26: 30-337.
- Johnson MR, Hoare RD, Cox T, et al. 1992. The evaluation of patients with a suspected pituitary microadenoma: computer tomography compared to magnetic resonance imaging. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36: 335-3828.
- Lundin P, Bergstrom K, Thuomas KA, Lundberg P0, Muhr C. 1991. Comparison of MR imaging and CT in pituitary macroadenomas. *Acta Radiol* 32: 189-196.
- Nichols DA, Laws ER Jr, Houser OW, Abboud CF. 1988. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative evaluation of pituitary adenomas. *Neurosurgery* 22: 380-385.
- Pisaneschi M, Kapoor G. 2005. Imaging the sella and parasellar region. *Neuroimaging Clin N Am* 15: 203-219.
- Zucchini S, di Natale B, Ambrosetto P, et al. 2008. Role of magnetic resonance imaging in hypothalamic-pituitary disorders. *AJNR Am J Neuroradiol* 29: 613-615.
- Dietemann JL, Cromero C, Tajahmady T, et al. 1992. CT and MRI of suprasellar lesions. *J Neuroradiol* 19: 1-22.
- Bonneville JF, Cattin F, Dietemann JL. 1989. Hypothalamic-pituitary region: computed tomography imaging. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 3: 35-71.
- Chakares DW, Curtin A, Ford G. 1989. Magnetic resonance imaging of pituitary and parasellar abnormalities. *Radiol Clin North Am* 27: 265-281.
- Schwartzberg D. 1992. Imaging of pituitary gland tumors. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI. Vol.13 N°3:207-223.*
- Soto-Ares G, Cortet-Rudelli C, Assaker R, Boulinguez A, Dubest C, Dewailly D, Pruvo JP. 2002. MRI protocol technique in the optimal therapeutic strategy of non-functioning pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 146: 179-186.
- Seidenwurm DJ. 2008. for the Expert Panel on Neurologic Imaging. ACR Appropriateness Criteria Neuroendocrine Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 29: 613-615.
- Longui CA, Rocha AJ, Menezes DM, et al. 2004. Fast acquisition sagittal T1 magnetic resonance imaging (FAST1-MRI): a new imaging approach for the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17: 1111-1114.
- Macpherson P, Hadley DM, Teasdale E, et al. 1989. Pituitary microadenomas. Does Gadolinium enhance their demonstration? *Neuroradiology* 31: 293-298.
- Kucharczyk W, Bishop JE, Plewers DB, Keller MA, George S. 1994. Detection of pituitary microadenomas: comparison of dynamic keyhole fast spin-echo, unenhanced and conventional contrastenhanced MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 163: 671-679.
- Tien P, Kucharczyk J, Bessette J, Middleton M. 1992. RM Imaging of the pituitary gland in infants and children: changes in size, shape and MR signal with growth and development. *AJR Am J Roentgenol* 158: 1151-1154.
- Dinc H, Esen F, Demirci A, et al. 1998. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum: MR assessment. *Acta Radiol* 39: 64-69.
- Simmons GE, Suchnicki JE, Rak KM, et al. 1992. MR imaging of the pituitary stalk: size, shape, and enhancement pattern. *AJR Am J Roentgenol* 159: 375-377.
- Lee MH, Choi HY, Sung YA, et al. 2001. High signal intensity of the posterior pituitary gland on T1-weighted MR images: correlation with plasma vasopressin concentration to water deprivation. *Acta Radiol* 42: 129-134.
- Shanklin WM. 1949. On the presence of cysts in the human pituitary. *Anat Rec* 104: 399-407.
- Terano T, Seya A, Tamura Y, et al. 1996. Characteristics of the pituitary gland in elderly subjects from magnetic resonance images: relationship to pituitary hormone secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45: 273-279.
- Busch W. 1951. Die morphologie der sella turcica and ihre biezehungen zur hypophise. *Virchow Arch Anat Physiol* 32D: 437-458.
- Bjerre P. The empty sella. 1990. A reappraisal of etiology and pathogenesis. *Acta Neurol Scand* 130 (Suppl): 1-25.
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. 2004. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 101: 613-619.
- Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC & Kovacs K. 1981. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Engl J Med* 304: 156-158.
- Dekkers OM, Hammer S, de Keizer R, Roelfsema F, Schutte P, Smit J, Romijn J and Pereira A. 2007. The natural course of non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 156: 217-224.
- Donovan LE & Corenblum B. 1995. The natural history of the pituitary incidentaloma. *Arch Inter Med* 155: 181-183.

Artículos por Invitación

29. Reincke M, Allolio B, Saeger W, Menzel J & Winkelmann W. 1990 The 'incidentaloma' of the pituitary gland. Is neurosurgery required? JAMA; 263: 2772-2776.
30. Sanno N, Oyama K, Tahara S, Teramoto A, Kato Y. 2003. A survey of pituitary incidentaloma in Japan. Eur J Endocrinol 149: 123-127.
31. Arita K, Tominaga A, Sugiyama K. 2006. Natural course of incidentally found nonfunctioning pituitary adenoma, with special reference to pituitary apoplexy during follow-up examination. Brit J Neurosurg 104: 884-891.
32. Di Chiro G, Nelson KB. 1962 The volume of the sella turcica. American Journal of Radiology 87: 989-1008.
33. Post KD, McCormick PC, Bello JA. 1987. Differential diagnosis of pituitary tumors. Endocrinol Metabol Clin North Am 16: 609-645.
34. Schlechte JA. 2003. Clinical practice. Prolactinoma. N Engl J Med 349: 2035-2041.
35. Kucharczyk W, Davis DO, Kelly WM, et al. 1986. Pituitary adenomas: high resolution MR imaging at 1.5 T. Radiology 161: 761-765.
36. Newell-Price J, Bertagna J, Grossman A, Nieman L. 2006. Cushing's syndrome. Lancet 367: 1605-1617.
37. Tripathi S, Ammini AC, Bhatia R, et al. 1994. Cushing's disease: pituitary imaging. Australas Radiol 38: 183-186.
38. Escourolle H, Abecassis JP, Bertagna X, et al. 1993. Comparison of computerized tomography and magnetic resonance imaging for the examination of the pituitary gland in patients with Cushing's disease. Clin Endocrinol (Oxf) 39: 307-313.
39. Bonneville JF, Bonneville F, Cattin F. 2005. Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas. Eur Radiol 15: 543-548.
40. Bartynski WS, Lin L. 1997. Dynamic and Conventional Spin-Echo MR of Pituitary Microlesions AJNR Am J Neuroradiol 18: 965-972.
41. Yuh WTC, Fisher DJ, Nguyen HD, et al. 1994. Sequential MR enhancement pattern in normal pituitary gland and in pituitary adenoma. AJNR Am J Neuroradiol 15: 101-108.
42. Donovan JL, Nesbit GM. 1996. Distinction of masses involving the sella and suprasellar space: specificity of imaging features. AJR Am J Roentgenol; 167: 597-603.
43. Hershey BL. 1993. Suprasellar masses: diagnosis and differential diagnosis. Semin Ultrasound CT MR 14: 215-231.
44. Johnsen DE, Woodruff WW, Allen IS, et al. 1991. MR imaging of the sellar and juxtaseilar regions. Radiographics 11: 727-758.
45. Freda PU, Post KD. 1999. Differential diagnosis of sellar masses. Endocrinol Metab Clin North Am 28: 81-117.
46. Connor SE, Penney CC. 2003. MRI in the differential diagnosis of a sellar mass. Clin Radiol 58: 20-31.
47. Lury KM. 2005. Inflammatory and infectious processes involving the pituitary gland. Top Magn Reson Imaging; 16: 301-306.
48. Cottier JP, Destrieux C, Brunerau L, et al. 2000. Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging. Radiology 215: 463-469.
49. Scheithauer B, Kalman T, Kovacs T, Laws E, Randall R. 1986. Pathology of invasive pituitary tumors with special reference to functional classification. J Neurosurg 65: 773-744.
50. Katsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman A. 2005. Clinical Review: Diagnosis and management of pituitary carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 90 (5): 3089-3099.
51. Poussaint TY, Barnes PD, Douglas CA, et al. 1996. Hemorrhagic Pituitary Adenomas of Adolescence. AJNR Am J Neuroradiol 17: 1907-1912.
52. Bonneville JF, Cattin F, Marsot-dupuch K, Dormant D, Bonneville F, Chiras J. 2006. T1 signal hyperintensity in the sellar region: Spectrum of findings. Radiographics 26: 93-113.
53. Bonneville F, Narboux Y, Cattin F, et al. 2002. Preoperative location of the pituitary bright spot in patients with pituitary macroadenomas. AJNR Am J Neuroradiol 23: 528-532.
54. Tosaka M, Sato J, Hirato H, et al. 2007. Assessment of Hemorrhage in Pituitary Macroadenoma by T2*weighted Gradient Echo MR Imaging. AJNR Am J Neuroradiol 28: 2023-2029.
55. Pressman EK, Zeidman SM, Reddy UM, et al. 1995. Differentiating lymphocytic adenohypophysitis from pituitary adenoma in the peripartum patient. J Reprod Med 40: 251-259.
56. Gutenberg A, Larsen J, Lupi I, Rohde V, Caturegli P. 2009. A Radiologic Score to Distinguish Autoimmune Hypophysitis from Nonsecreting Pituitary Adenoma Preoperatively AJNR Am J Neuroradiol 30: 1766-1772.
57. Mukherjee J, Islam N, Kaltsas G, Iowe DG, Charlesworth M, Grossman A. 1997. Clinical, Radiological and Pathological Features of Patients with Rathke's Cleft Cysts: Tumors That May Recur. J Clin Endocrinol Metab Vol. 82, No. 7.
58. Sumida M, Uozumi T, Mukada K, Arita K, Kurisu K, Eguchi K. 1994. Rathke's cleft cysts: correlation of enhanced MR and surgical findings. AJNR Am J Neuroradiol 15: 525-532.
59. Hayashi Y, Tachibana O, Muramatsu N, et al. 1999. Rathke cleft cyst: MR and biomedical analysis of cyst content. J Comput Assist Tomogr 23: 34-38.
60. Ahmadi J, Dstian S, Apuzzo MLJ, Segall HD, Zee CS. 1992. Cystic fluid in craniopharyngioma: MR imaging and quantitative analysis. Radiology 182: 783-785.
61. Ross DA, Norman D, Wilson CB. 1992. Radiologic characteristics and results of surgical management of Rathke's cysts in 43 patients. Neurosurgery 30: 173-179.
62. Woo Mok Byun, Oh Lyong Kim, Dong sug Kim. 2000. MR Imaging Findings of Rathke's Cleft Cysts: Significance of Intracystic Nodules. AJNR Am J Neuroradiol 25: 485-488.
63. Voelker JL, Campbell RL, Muller J. 1991. Clinical, radiographic and pathological features of symptomatic Rathke's cleft cysts. J Neurosurg 74: 535-544.
64. Feldkamp J, Santen R, Harms E, Aulich A. 1999. Modder U and Scherbaum WA. Incidentally discovered pituitary lesions: high frequency of macroadenomas and hormone-secreting adenomas: results of a prospective study. Clinical Endocrinology 51: 109-113.
65. Chanson P, Daujat F, Young J, Bellucci A, Kujas M, Doyon D, Schaison G. 2001. Normal pituitary hypertrophy as a frequent cause of pituitary incidentaloma: a follow-up study. J Clin Endocrinol Metab 86: 3009-3015.
66. Hall W, Luciano M, Doppman J, Patronas, Oldfield E. 1994. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. Annals of Internal Medicine 120: 817-820.

Entrevista al Dr. Daniel Drucker

Director. Banting y Best Centre de diabetes, Universidad de Toronto.

Tras haber finalizado su muy interesante conferencia titulada "El rol de las hormonas intestinales en la homeostasis de la glucosa" en el curso del XIV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes, el Doctor Drucker aceptó ser entrevistado. Rechazó el café que le ofrecí y nos sentamos sólo con su botella de agua mineral.



1. ¿Cómo se gestó su interés por las hormonas intestinales?

"Mi jefe de Massachusset, me envió a un laboratorio en Boston, para dedicarme a tiroides. Pero, una vez en Boston, me pidieron que trabajara con glucagón. Cuando se está empezando, no se tiene mucho derecho a elegir. Al principio fue un poco difícil. El glucagón era aburrido y todavía no se conocían las acciones del GLP-1 ni del GIP. Mis amigos trabajaban con insulina, hormona de crecimiento y prolactina, que en esa época eran mucho más entretenidas". Con mucha honestidad y sencillez me dice: "Al final, tuve suerte."

2. ¿Todos los diabéticos tipo 2 tienen un defecto de incretinas?

"No creo que la mayoría de los pacientes tengan una alteración al nivel de incretinas. Algunos tienen una discreta reducción de secreción de incretinas. En algunos, la fase tardía de la secreción de GLP-1 está disminuida, pero en la mayoría no es así. A la industria le encanta el mensaje de que la diabetes tipo 2 está asociada con un defecto de incretinas. Yo digo que algunos pacientes con diabetes tienen reducción de la secreción de GLP-1. Todos los pacientes tienen reducción de la acción de incretinas, ya que la célula beta no responde bien a las drogas, a las incretinas, a las sulfonilureas y los ácidos grasos. La diabetes está asociada con reducción de la acción de incretina, porque la célula beta está enferma. La razón por la cual usamos las incretinas es por su farmacología, ya que funcionan dependientes de glucosa, no produciendo hipoglucemia. Yo no les trasmito a los doctores que las usen dado que hay un defecto de incretina y deben arreglarlo. Si yo mejorara la secreción de GLP-1 a todos los diabéticos, aún persistiría la diabetes. Su farmacología está basada en su acción como incretina, pero no hablo de arreglar el defecto incretina."

3. ¿Está de acuerdo con el rol de las incretinas en el algoritmo de tratamiento de la diabetes tipo 2 de la ADA?

"A David (refiriéndose a su amigo David Nathan) no le gustan las incretinas. Su argumento es que la metformina y la insulina son efectivas y llevan mucho tiempo en uso:

metformina 40 años e insulina 90 años. Ambas son seguras. Sin embargo, para el paciente no es tan fácil usar insulina, y les produce temor el despertar por hipoglucemia. Para mí, ese es el principal beneficio de las incretinas: mucho menos hipoglucemias. Una vez que la metformina ya no es suficiente para el control, se deben considerar otras drogas: las tiazolidinedionas, que tienen actualmente un gran problema, y las sulfonilureas que conllevan mucho riesgo de hipoglucemia. Creo que los inhibidores de la DPP-4 son un gran avance, en especial en los adultos mayores. Estoy de acuerdo con que la metformina es más poderosa que los inhibidores de la DPP-4, pero una vez que ya no funciona, 75-80% de las veces después de unos pocos años, se debe elegir otro tratamiento. No es tan fácil seguir el algoritmo de David si eres un adulto mayor".

Me cuenta el caso de su suegra, quien le ha autorizado relatar esta anécdota. Ella es diabética y utilizaba metformina y una sulfonilurea; vivía limitada por el temor de presentar hipoglucemia. Desde que se le cambió la sulfonilurea por un inhibidor de la DPP-4, vive mucho más tranquila.

Agrega: "Las drogas nuevas no tienen definido su perfil de seguridad a largo plazo, por lo que siempre se debe actuar con cautela. No porque una droga sea nueva, significa que sea mejor. Creo que las incretinas son mejores porque producen menos episodios de hipoglucemias".

4.- ¿Qué hay sobre la seguridad cardiovascular de las incretinas?

Los datos parecen ser muy positivos y prometedores, pero también lo fueron así en el caso de la rosiglitazona. Tenemos que ser muy cuidadosos. Los estudios pertinentes están en desarrollo. En 4 a 5 años, tendremos información más definitiva de las implicancias cardiovasculares. Es posible que las incretinas sean la mejor droga respecto de los resultados cardiovasculares, pero también se decía eso de la rosiglitazona. Aunque ve un futuro prometedor, concluye que: "Debemos ser humildes y aprender de la historia. Necesitamos estudios más grandes".

Entrevista

5. ¿Cree Ud. que estemos cercanos al punto de decir que la terapia con incretina reduce la apoptosis celular en humanos?”

“No se pueden evaluar los islotes pancreáticos mirándolos. Se puede analizar la progresión de la diabetes y hasta ahora la evidencia muestra que la progresión continúa. Para mí, no hay evidencia de que estemos deteniendo la progresión de la enfermedad. Si tomo islotes humanos y les agrego GLP-1, se previene la apoptosis, pero si les doy liraglutide o exenatide por 1 año, ella sigue progresando”.

6. ¿Cómo promueve la expansión del conocimiento en su área?

El Dr. Daniel Drucker posee su propia página web: www.glucagon.com que personalmente mantiene y actualiza sin ayuda.

“Cuando se inició internet, me pareció que era una vía interesante para comunicar información. Ahora, eso es obvio. Pero al principio, 15 ó 16 años atrás, parecía una buena

manera de comunicar ciencia, el trabajo de nuestro laboratorio, áreas en qué estamos interesados y así también organizar nuestra información. Ahora, la uso para mi propia educación. La actualizo cada 3 a 4 semanas para mantenerme al día. Leo la literatura todos los días e incorporo los que me parecen son los artículos más importantes, agrego nuestras publicaciones y organizo la información. No hay dinero desde las casas farmacéuticas. No emito opiniones. Escribo lo que los investigadores hicieron y las referencias pertinentes, para que los que deseen puedan leerlas. Es más bien un pasatiempo. A veces le dedico media hora a la semana y hay semanas que no la actualizo, lo que sí hago si hay un artículo importante. No es una página glamorosa o elegante, no tiene gráficos o imágenes llamativas”.

El Dr. Drucker preside desde el año 2000 el Banting and Best Diabetes Centre, en Toronto, Canadá. “Es un lugar muy competitivo. Buscamos a los mejores candidatos, que hayan hecho investigación, publicaciones. Es un trabajo duro”, refiere.

*Entrevista hecha por la Dra. Isabel Errázuriz C.,
Residente Becaria del Programa de Especialista en
Diabetes del Adulto, Hospital Clínico Universidad de Chile.*

Historia de la Asociación Latino Americana de Diabetes (ALAD). 1970-2010

Manuel García de los Ríos A.

Ex Presidente ALAD 1983-1986.

Medalla Hagedorn de ALAD.

The History of ALAD

La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) ha cumplido cuarenta años de fructífera labor, aniversario celebrado con ocasión de su XIV Congreso realizado en Santiago de Chile, del 11 al 14 de noviembre de 2010.

Estas líneas no son las de un historiador, sino sólo de un mero contador de la historia de la Asociación, un cronista y testigo presencial de su existencia desde su fundación.

Prolegómenos

ALAD, como toda organización científica, no nació por generación espontánea ni de un día para otro. Se necesitó de años de reflexión y varias reuniones realizadas por un grupo de médicos latinoamericanos interesados en la diabetes. Nos juntábamos en los congresos de la International Diabetes Federation (IDF) en Ginebra, Suiza, 1961, Toronto, Canadá, 1964 y Estocolmo, Suecia, 1967. Para ser justo, la iniciativa nació de médicos rioplatenses, argentinos y uruguayos, liderados por el fisiólogo argentino Dr. Bernardo Houssay, premio Nobel de Medicina. Estoy cierto que al citar nombres se puede caer en olvidos, pero en mis notas encuentro a: Houssay, Foglia, Cardonnet, Senderey, Camerini-Dávalos, Nusimovich, Rodríguez, Serantes (Argentina), Rocca, Temesio (Uruguay), Lozano-Castañeda (México), Sánchez-Medina (Colombia), Castillo Navarrete, Colina Bracho (Venezuela), Wajchenberg (Brasil), Hazoury Balhes (República Dominicana), Canessa y García de los Ríos (Chile).

Fundación

La Asociación nace en Agosto de 1970 en Buenos Aires, Argentina, al decir de sus fundadores, como un grupo de amigos durante el desarrollo del 7º Congreso de la IDF. Se

fundó gracias al incesante trabajo de la “Subcomisión Sociedad Latinoamericana de Diabetes” de la Sociedad Argentina de Diabetes, integrada por los Drs. Luis Cardonnet, Néstor Serantes, Bernardo Nusimovich, Ricardo Rodríguez y el joven Maximino Ruiz. La filosofía de sus mentores fue: “crear una asociación de personas que uniera e intercambiara ideas, conceptos, planes científicos y socioeconómicos para prevenir o retardar la aparición de la diabetes mellitus y sus consecuencias”. Fue ese mismo grupo el encargado de escribir los estatutos y reglamentos, los que se aprobaron en la Asamblea General reunida en el primer congreso de la ALAD, en Montevideo, Uruguay, dos años después, en 1972.

Deseo destacar que inicialmente la Asociación estaba formada sólo por médicos, los que ingresaban en forma individual, característica que se mantiene hasta hoy. Posteriormente, la ALAD se enriquece al modificarse los estatutos y ampliar el ingreso a todo profesional universitario del área de la salud interesado en la diabetes.

Los congresos

Desde 1972, año del primer congreso realizado en Montevideo, Uruguay, hasta el presente, se han efectuado catorce, los que se realizan cada tres años, siendo el último el de Santiago de Chile, en noviembre del año recién pasado. Estas reuniones constituyen el principal punto de encuentro de la diabetología latinoamericana, al que se suman destacados invitados de fuera de nuestro sub continente Latino Americano. Cada congreso ha marcado un hito de progreso y un creciente número de asistentes; el de Santiago reunió a dos mil congresales. La Tabla 1 da cuenta de las sedes de los congresos, con sus respectivos presidentes.

Del primer congreso, deseo recordar y destacar el pensamiento de integración americanista expresada por su secre-

Correspondencia:
Dr. Manuel García de los Ríos A.
Avda. Vitacura 5560 Depto. 152. Vitacura
E-mail: garciadelosrios@mi.cl

Documentos

Tabla 1. Sedes de los Congresos de la ALAD y sus respectivos Presidentes

	País/Ciudad	Presidente	Año
1	Uruguay, Montevideo	Francisco Rocca	1972
2	Paraguay, Asunción	Carlos Ramírez B.	1974
3	Perú, Lima	Rolando Calderón V.	1977
4	Venezuela, Caracas	Eduardo Coll García	1980
5	Chile, Santiago	Luis Vargas Fernández	1983
6	Ecuador, Quito	Gustavo Paz J.	1986
7	República Dominicana, Santo Domingo	Antonio Selman G.	1989
8	Argentina, Mar del Plata	Mauricio Jadzinsky	1992
9	Brasil, Foz de Iguazu	Edgar Niclewicz	1995
10	Colombia, Cartagena de Indias	Pablo Aschner	1998
11	Uruguay, Punta del Este	Ana María Jorge	2001
12	Brasil, Sao Paulo	Antonio Chacra	2004
13	Cuba, La Habana	A. Márquez Guillen	2007
14	Chile, Santiago	Gloria López S.	2010

Tabla 2. Presidentes de la Asociación Latinoamericana de Diabetes

Nombre	País	Año
Luis Caradonnet	Argentina	1970 - 1972
Bernardo L. Wajchenberg	Brasil	1972 - 1974
Alfonso Castillo Navarrete	Venezuela	1974 - 1977
Marios Sánchez Medina	Colombia	1977 - 1980
Néstor Serantes	Argentina	1980 - 1983
Manuel García de los Ríos A.	Chile	1983 - 1986
Eric Mora Morales	Costa Rica	1986 - 1989
Rolando Calderón V.	Perú	1989 - 1992
Maximino Ruiz	Argentina	1992 - 1995
Ricardo Quibrera	México	1995 - 1998
Pablo Aschner	Colombia	1998 - 2001
Antonio Chacra	Brasil	2001 - 2004
Gloria López S.	Chile	2004 - 2007
Juan Rosas Guzmán	México	2007 - 2010

taria, Dra. Perla Temesio, figura señera de nuestra disciplina, tempranamente desaparecida. “Desearíamos que este intercambio de los problemas científicos y sociales relativos a la diabetes, tradicional entre nosotros: Uruguay y Argentina, pudiese extenderse por toda Latino América, atravesara los Andes, llegase hasta el Pacífico desde “el país de la loca geografía” y alcanzando el Caribe no dejase de integrarse con todas las repúblicas hermanas centroamericanas y llegase al norte y al este y al centro mismo de América del Sur”. Perla Temesio ha visto cumplidos a cabalidad sus sueños de integración latinoamericana.

Los presidentes

Según los estatutos de ALAD, el presidente se elige en la asamblea que se realiza en cada congreso, permanece como Presidente Electo durante tres años y toma el cargo en el congreso siguiente, ejerciéndolo también durante igual período. En la Tabla 2 aparecen los catorce presidentes, sus nombres, país de origen y período de ejercicio.

Deseo destacar que el (la) presidente de nuestra Corporación, por estatutos y organización, tiene un gran poder de gestión; diría que es un “gobierno presidencialista”, desde el momento que él (ella) nombra al Secretario y Tesorero. En el Directorio, el balance lo producen los Vocales (cinco) elegidos por votación en la asamblea y los Delegados que representan a los miembros de cada país sin importar el número de socios que ellos tengan. Lamentablemente, pese a la tremenda importancia de los Delegados para la marcha de la Asociación, no siempre cumplen en forma adecuada el papel para el cual fueron elegidos. Tal vez piensan que es sólo un reconocimiento honorífico para ellos y la posibilidad que lo inscriban en su tarjeta de visita. Urge corregir esta situación.

Soy testigo de los esfuerzos y dedicación que han puesto todos los presidentes en fortalecer y engrandecer a la ALAD. Esta se inició con menos de cien socios en 1970; en la presidencia del suscrito (1983-1986) se llegó a quinientos y el Dr. Juan Rosas (2007-2010) la entregó con dos mil. Pero no sólo se trata del número de miembros, sino de la acción educadora hacia la

Tabla 3. Médicos galardonados con la Medalla Hagedorn

Nombre	País
Dra. Perla Temesio	Uruguay
Dr. Virgilio Foglia	Argentina
Dr. Luis Vargas Fernández	Chile
Dr. Néstor Serantes	Argentina
Dr. Jorge Hazoury Balhes	República Dominicana
Dr. Manuel García de los Ríos A.	Chile
Dr. Félix Puchulu	Argentina
Dr. Rolando Calderón	Perú
Dr. Eric Mora	Costa Rica
Dr. Mario Sánchez Medina	Colombia
Dr. Maximino Ruiz	Argentina
Dr. Antonio Márquez Guillen	Cuba

comunidad de sus socios con innumerables cursos, seminarios y talleres, así como en la confección de Guías diagnósticas, terapéuticas, etc. para las distintas condiciones de la diabetes mellitus.

Un gran avance constituyó, durante la presidencia del Dr. Maximino Ruiz (1992-1995,) la creación de la Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes, que se edita hasta hoy con crecientes progresos, mérito de su Comité Editorial formado por el mismo Dr. Ruiz y las Dras. Olga Ramos y Dora Fox. La revista es sin duda una vía de unión entre los miembros de la Asociación. También debe destacarse, en igual sentido, la página web que iniciara el Dr. Pablo Aschner en su presidencia (1998-2001) y la amplió y profesionalizó la Dra. Gloria López (2004-2007).

La Medalla Hagedorn

En la década de 1970, por iniciativa de la Nordisk Foundation, se instauró un premio con el nombre de “Medalla Hagedorn”, que según su reglamento debe discernir ALAD y entregar durante sus congresos a un sólo médico. Es considerada la máxima distinción que se otorga a un médico latinoamericano, por su contribución extraordinaria a la diabetología.

Al referirme a la Medalla Hagedorn no puedo dejar de mencionar dos nombres que fueron de gran apoyo al desarrollo de ALAD por su eficaz y valiosa labor, el Sr. Kurt Stenager de Nordisk Foundation y el Sr. José Regueiro, gerente de esa casa farmacéutica para el Cono Sur de América. La diabetología de este continente tiene con ambos una deuda de gratitud no saldada; de ello somos testigos los que ejercimos cargos directivos en ALAD en las décadas de 1970 a 1990.

En la Tabla 3 aparece la lista de los médicos que han sido acreedores de este preciado galardón, desde su implementación hasta el año 2007. En el año 2010, el Directorio de nuestra Asociación cambió las reglas del juego y entregó tres premios, que ahora denominó “Medalla ALAD-Hagedorn” a distinguidos diabetólogos, los Drs. Carlos Arguedas (Costa Rica), León Colina Bracho (Venezuela) y Juan A. Rull (México), este último lamentablemente fallecido en su patria durante el curso del Congreso realizado en Santiago. Hacemos votos para que el nuevo directorio, actualmente en ejercicio, revise con los patrocinadores la filosofía y el sentido de la Medalla Hagedorn de acuerdo a su reglamento inicial, de modo que en el año 2013 en Cancún, México, haya un solo premiado.

Agradecimientos

Deseo agradecer al Comité Editorial de la Revista ALAD, Drs. Maximino Ruiz, Olga Ramos y Dora Fox, sus importantes aportes para la confección de este artículo, y muy en particular a esta última, por su generosa contribución con datos presentados en el XVIII Congreso de ALAD realizado en la Habana, Cuba, en el año 2007.

Documentos

ALAD en el presente, mirada a través del XIV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Santiago, 7 al 11 de Noviembre, 2010

Carmen Gloria Aylwin H.

Secretaría Ejecutiva XIV ALAD 2010

The present of ALAD

Mensaje de Bienvenida del Comité Organizador ALAD 2010

“**L**os avances en tecnología y comunicaciones ponen a nuestro alcance en forma casi instantánea todo lo que ocurre con respecto a nuevos adelantos científicos, tecnológicos y terapéuticos. Sin embargo, esta enorme disponibilidad de información no reemplaza el poder compartir en forma personal la experiencia de quienes son los protagonistas de la investigación. El verdadero crecimiento se logra con el intercambio de ideas y experiencias entre los diferentes integrantes de una comunidad científica, instancia que esperamos brindar en este congreso...”

Desde su fundación, en 1970, y de acuerdo a sus estatutos, la Asociación Latinoamericana de Diabetes ALAD ha organizado congresos cada 3 años en los distintos países de América Latina. La designación de la sede se efectúa durante la Asamblea General por elección entre aquellos países que hayan sido postulados con al menos 6 meses de anticipación ante el Comité Ejecutivo de la Asociación. Veintiún años después de efectuado el V Congreso ALAD en Chile (1983), y ante el gran interés de los socios nacionales por tener nuevamente la sede del congreso en nuestro país, a comienzos del 2004, la Dra. Gloria López, en ese momento Presidenta electa de ALAD, presentó al Directorio de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED) la propuesta de efectuar el Congreso ALAD en forma conjunta con el congreso anual de la SOCHED, lo que fue aprobado en forma unánime. En septiembre del 2004, varios miembros chilenos de ALAD asistieron al XII Congreso de la Asociación efectuado en Sao Paulo, Brasil, portando una carpeta promocional de Chile, que fue repartida entre los socios latinoamericanos asistentes a la Asamblea General efectuada durante el Congreso, oportunidad en que la Dra. López presentó formalmente la postulación de Chile, resultando elegida como sede del congreso ALAD 2010.

En el año 2007, y en el marco del XIII Congreso ALAD efectuado en La Habana, Cuba, la Dra. López, luego de la en-

trega de su presidencia (2004-2007), y en su calidad de presidenta del Congreso ALAD 2010, nombró a la Dra. Carmen Gloria Aylwin como Secretaria Ejecutiva del Comité Organizador del Congreso. Se propusieron efectuar un congreso de alto nivel en todo sentido e incorporar al Dr. Néstor Soto como Presidente del Comité Científico, al Dr. Manuel García de los Ríos, Presidente Honorario y al Dr. Fernando Munizaga, Tesorero. Así quedó constituido el Comité Organizador local de ALAD 2010, siendo, de acuerdo a los reglamentos de ALAD, “responsable ante ALAD y con plena autonomía en la organización del mismo en sus aspectos científicos, financieros y administrativos, debiendo mantener informado periódicamente al Comité Ejecutivo sobre la marcha de su organización”. El trabajo de organización se desarrolló desde sus inicios en forma conjunta con la SOCHED representada por su presidente, Dr. Nelson Wohlk. Lo primero fue definir la agencia que se encargaría de la producción y organización del evento y luego formalizar el convenio con los representantes de la sede elegida, “Espacio Riesco”, que cumplía con todos los requisitos para desarrollar un congreso con varias sesiones simultáneas y con un espacioso lugar para acoger a los asistentes y auspiciadores. Posteriormente, se definió la imagen representativa del congreso y el diseño y contenidos de la página web. A partir de ello se inició un arduo trabajo multidisciplinario, que duró más de 2 años, y en el que laboraron más de 100 personas, dedicados al trabajo científico propiamente tal, la organización, acreditación, reserva hotelera y la página web, entre otros.

Para el éxito de un congreso de esta envergadura es fundamental una amplia difusión en cada uno de los países participantes, y en ese sentido fue muy importante la página web del congreso, y la colaboración del Comité Ejecutivo de ALAD y de los distintos delegados. Con todos se mantuvo una constante comunicación, para que ellos, a su vez, transmitieran todo lo relacionado con los avances del evento al resto de los socios en sus respectivos países.

El programa científico se diseñó en 5 áreas temáticas (tratamiento, complicaciones, pediatría y embarazo, epidemiología y el área psicosocial, conocimiento básico y fisiopatología

gía), y fue apoyado con propuestas temáticas por el comité científico local, delegados y el Presidente de ALAD. Con el objetivo de lograr una reunión de alto nivel científico, se consideró muy importante que los conferencistas propuestos por los delegados de ALAD tuvieran trayectoria académica y/o científica. Este último punto tuvo mucha importancia para el Comité Organizador y el Presidente del Comité Científico, Dr. Néstor Soto, y fue un factor determinante en lo difícil que resulta la participación equitativa en el programa de los diferentes países de Latinoamérica que integran ALAD, y que lleva a que necesariamente se concentre la participación en algunos países más que en otros. Junto a distinguidos participantes latinoamericanos, que conformaron la mayoría del programa científico (106 oradores) se contó con la presencia de 22 invitados de USA y Europa, destacando los Dres. Amanda Adler, Alberto Barceló, John Buse, Martin Buysschaert, Charles Clark, Peter Chase, Jaime Davidson, Stefano Del Prato, Daniel Drucker, Ralph De Fronzo, Susan Hou, Ingrid Libman, Massimo Pietropaolo, Jay Skyler y Guillermo Umpierrez. Se efectuaron un total de 40 conferencias, 34 simposios con 122 ponencias y 2 talleres dirigidos a nutricionistas, enfermeras y otros profesionales de la salud. Todas las actividades científicas tuvieron una alta convocatoria y hubo una amplia discusión y actualización de los temas de mayor relevancia en diabetes, los que fueron analizados desde sus aspectos básicos, terapéuticos y clínicos. Asimismo, el Congreso fue la instancia en que los diferentes grupos de trabajo de ALAD entregaron sus experiencias y consensos lo que constituye un importante aporte a la diabetología latinoamericana. Por otra parte, se dictó la Conferencia Beca de Investigación ALAD 2007, en que la Dra. Rossana Román, chilena, dictó la conferencia “Desafíos de la Diabetes Tipo 1 en Adolescentes”. La Dra. Román ganó la beca de Investigación ALAD en el XIII Congreso en Cuba, efectuando posteriormente una estadía de un año en el Barbara Davis Center for Childhood Diabetes University, Denver, Colorado.

Aparte del programa científico del Congreso, se efectuaron 6 simposios-programa de la industria que contaron con gran asistencia.

Se aceptaron 205 trabajos, los que fueron seleccionados y calificados, según una pauta de evaluación preestablecida, por los integrantes del comité científico nacional e internacional. Se le dio especial relevancia a la presentación de trabajos libres, instancia que refleja el quehacer de los distintos grupos que están desarrollando investigación en Diabetes en Latinoamérica; del total, 80 se presentaron en forma oral y 125 en modalidad de “poster” con visita guiada. Cabe destacar que de los trabajos presentados, la mayoría (85%) se distribuyó entre 4 países: 68 de Brasil, 60 de Chile, 29 de Cuba y 17 de Argentina. El resto incluyó 7 trabajos de Paraguay, 7 de México, 4 de Venezuela, 3 de Bolivia, 3 de Uruguay, 2 de Colombia, 2 de Perú, 2 de Ecuador y 1 de República Dominicana.

Cada 3 años, en el curso del Congreso de ALAD, se entrega el premio “Beca de Investigación ALAD” que otorga US\$ 50.000 destinados a financiar un año de perfeccionamiento en diabetes en un centro de USA y la “Conferencia

Julio Santiago”, que distingue a un socio de ALAD por su trayectoria en investigación efectuada en Latinoamérica. Tradicionalmente la beca lleva el nombre de un miembro destacado de ALAD del país en que se efectúa el Congreso. Este año se propuso y fue unánimemente aceptado por el Comité Ejecutivo denominarla Premio ALAD de Investigación “Dr. Manuel García de los Ríos”, que distinguió a la mexicana Dra. Paloma Almeda Valdés. Por su parte la Dra. Ethel Codner, endocrinóloga pediatra chilena, dictó la conferencia: “Función Reproductiva en Mujeres con Diabetes Tipo 1: de la Deficiencia al Exceso de Insulina”, y recibió de manos del Dr. Juan Rosas, Presidente de ALAD, el premio Julio Santiago a la excelencia en investigación. En este congreso se premió por primera vez un proyecto de investigación que correspondió a “La detección temprana de prediabetes y diabetes tipo 2 en América Latina. Una propuesta para Latinoamérica” del Dr. Carlos Alberto Solís de Ecuador.

Otra distinción que se otorga con ocasión de los congresos, es la Medalla Hagedorn, que reconoce a un profesional, que haya contribuido en forma destacada al desarrollo de la diabetes en América Latina. Este año, al cumplirse 40 años de la fundación de ALAD, se rompió la tradición y se distinguieron a 3 profesionales latinoamericanos, los Drs. Carlos Arguedas Chaverri (Costa Rica), León Jesús Colina Bracho (Venezuela) y Juan Antonio Rull Rodrigo (México). Según palabras del presidente de ALAD “En nuestro aniversario hemos decidido distinguir a tres grandes maestros de la Diabetología de América Latina. Con grandes escuelas y grandes maestros, es muy difícil discernir quiénes son merecedores de un premio, cuando en verdad deberíamos dar cien premios”. La ceremonia inaugural contó con la participación de la Sub Secretaria de Salud del Ministerio de Salud de Chile, Dra. Liliana Jadue, quién recalcó la “enorme relevancia” de debatir en torno a la diabetes mellitus, dada su alta prevalencia en la sociedad y su perfil ascendente. Durante la ceremonia y en el marco de los 40 años de su fundación, se hizo una breve reseña histórica de ALAD 1970-2010, se efectuó un especial reconocimiento a los fundadores presentes, Drs. Manuel García de los Ríos, Dora Fox, Olga Ramos, Benigno Peñaloza, Eric Mora y Rolando Calderón, y se reconocieron a los Editores de la Revista ALAD y a los ex presidentes de la Asociación.

La asistencia al Congreso superó las expectativas. Se acreditaron cerca de 2.000 profesionales, 90% médicos, la mayoría endocrinólogos (45%), diabetólogos (26%), internistas (19%), 5% nutricionistas y 5% otros profesionales de la salud (enfermeras, bioquímicos etc). El 35% de los asistentes era chileno, y los extranjeros provenían en orden decreciente de Argentina (14%), Brasil (11%), Uruguay (6%), Colombia (6%), México (5%), Ecuador (5%), Venezuela (4%), Perú, República Dominicana, Bolivia, y de toda Latinoamérica.

Fue así como se desarrolló el XIV Congreso ALAD, que se realizó en forma conjunta con el XXI Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes entre el 7 y el 11 de noviembre de 2010 en el Espacio Riesco, en Santiago de Chile, que contó además con gratos momentos de camaradería que permitieron

Documentos

Asociación Latino Americana de Diabetes ALAD. Una mirada al futuro

Gloria López S.

Ex Presidente de ALAD

The future of ALAD

Siempre he pensado que la evolución de las instituciones presenta muchas similitudes con la de los países y, también en cierto sentido, con la de las personas individuales. El nacimiento de una nación surge como consecuencia de factores de origen étnico, geográfico, histórico, muy especialmente de creencias, principios y formas de relación social comunes. Los países transitan por su historia, por caminos más o menos tortuosos, sufriendo crisis de distinta naturaleza, incluyendo las de identidad. Podemos comparar sus etapas a las del crecimiento y desarrollo del ser humano: infancia, adolescencia y madurez. No incluyo expresamente el envejecimiento y la muerte. Naciones y organizaciones pueden escapar a ese destino, si las bases que fundamentan su existencia son sólidas y si cada generación de sus ciudadanos o miembros es capaz de avanzar en forma segura, analizar críticamente lo realizado, constatar los cambios acaecidos, revisar periódicamente sus objetivos e introducir las modificaciones adecuadas.

ALAD ha cumplido 40 años. Un grupo pionero de médicos clínicos e investigadores en diabetes de distintos países latinoamericanos sintió hace cuatro décadas la necesidad de fundar la Asociación en la que el intercambio de experiencias y conocimientos ayudaría a mejorar la realidad en ese campo. Se abocó a la difícil tarea. Los fundadores que están con nosotros tendrán seguramente una visión más amplia y clara de los resultados.

Su capacidad de anticipación del futuro me parece brillante: los primeros estatutos tuvieron vigencia, con mínimas modificaciones, hasta el 2010. Recién en noviembre pasado, la Asamblea General aprobó modificaciones que incorporan una mejor adaptación a la situación geográfica de los países de Latinoamérica y mayor continuidad de las actividades científicas y de difusión.

ALAD tiene 40 años y sus avances han sido muchos. Los desafíos que enfrenta son grandes. Intentaré resumir mis ideas sobre lo que se necesita:

1. Mayor compromiso de los miembros titulares con los objetivos de la organización, más allá de su participación periódica en los Congresos. El logro de esa meta está asociado a un mejor conocimiento de la realidad en diabetes en cada país y a una estrategia comunicacional que

debe profesionalizarse. La distancia física es una barrera difícil, pero abordable.

2. Mejorar la coordinación del trabajo entre Presidente y Consejo ejecutivo, que facilite la incorporación de nuevas iniciativas y su concreción y evite el excesivo personalismo de sus autoridades.
3. Potenciar realmente las responsabilidades de los Delegados de cada país. Un requisito básico es que los Delegados representen efectivamente a los profesionales especialistas del país y que mantengan una comunicación permanente y fluida con los miembros de su comunidad nacional y con el Consejo Ejecutivo. Lo anterior sólo puede ocurrir cuando el proceso de elección del Delegado se realiza seriamente.
4. Potenciación de los Grupos de Trabajo. Estos representan para mí una gran fortaleza de ALAD. Su trayectoria ha sido algo irregular, con gran desarrollo de algunos como GLED y GELADNA, que detentan una estructura sólida, con producción continua y otros con actividad menos regular, pero fácilmente corregible. Parece conveniente una definición de funciones y límites, además del estudio de la creación de nuevos grupos.
5. Estímulo sistemático y planificado a la investigación y publicación en la Revista de ALAD, su órgano oficial y en otras revistas indexadas. Un profundo análisis de la situación particular de cada país es fundamental. Es importante conocer la producción actual y las revistas en las que se publica. Definir las estrategias para mejorar de acuerdo al diagnóstico. La promoción de estudios multicéntricos es una tarea de gran impacto y factible.
6. Definición de los principios o bases que fundamenten la formulación de Guías y Consensos y otros documentos de posición. Estos principios debieran, a mi juicio, considerar las experiencias de grandes organizaciones científicas y las reglas metodológicas más estrictas. Resulta coherente la inclusión de los Grupos de Trabajo de ALAD correspondientes al tema en discusión. La calidad y aplicabilidad harán posible una difusión y uso más generalizados.
7. Mejor definición de derechos y deberes en la organización de los Congresos y Cursos.

8. Definición de los principios que deben guiar las relaciones con otras organizaciones afines, nacionales e internacionales. Es un área de importancia puesto que potencia la presencia y la importancia de ALAD. Sin embargo, ello puede constituir una fuente de conflictos de interés y de pérdida de identidad de la organización, si no se toman en consideración los objetivos y el campo de acción de ALAD y el de las otras organizaciones. En esta tarea, es deseable la más amplia participación de los miembros de ALAD.
9. Estudio cuidadoso de las reglas que guían la relación con la industria farmacéutica y diagnóstica. Es conocida la importancia de una buena relación y los beneficios mutuos de la misma. No obstante, los límites resultan difíciles de definir y resulta riesgoso no dar a conocer cuál es el marco regulatorio que debe guiar todo acuerdo. Es un aspecto muy delicado desde el punto de vista ético y constituye fuente de confusión especialmente para los médicos jóvenes, quienes tienen menos elementos de juicio para discriminar entre la información de mercado y la estrictamente científica, de utilidad en la clínica.
10. Política de estímulos y premios. Sabemos que toda institución debe premiar y estimular la calidad y el trabajo efectuado. La madurez permite determinar el tipo de estímulos y premios que es conveniente otorgar, asimismo como los requisitos para ser acreedor a ellos, la conformación del jurado, forma de elección, montos económicos y vías de financiamiento.
11. Finalmente, no puedo dejar de señalar la importancia de un mejor conocimiento entre los miembros y entre los países que integran a ALAD. El estudio de la información demuestra que existen grandes diferencias: nivel de ingreso económico, causas de mortalidad y morbilidad, políticas de salud, disponibilidad de atención profesional, recursos para salud y muchos otros. Si no somos capaces de conocer exactamente el punto en que nos encontramos, será muy difícil ayudar efectivamente a la superación de cada país. Sin ese conocimiento los miembros de ALAD de las áreas menos desarrolladas, no podrán apreciar la importancia de pertenecer a la Asociación y no se sentirán comprometidos con ella.

Reflexión final

ALAD ha cumplido 40 años, ha vivido saludablemente y ha obtenido muchos logros. Le corresponde ahora transitar desde la adolescencia a la madurez. Posee todas las herramientas para lograrlo. Una actitud madura, de autocrítica profunda entre todos sus integrantes, sin excluir a las nuevas y antiguas generaciones, será la fuente de las ideas que la conducirán a su consolidación. Tal vez una gran jornada de reflexión a realizar con una metodología probada, que incentive el intercambio de ideas y sentimientos, sería un inicio apropiado para esta etapa. Estoy segura que ALAD sabrá consolidarse.

Ética, Humanismo y Sociedad

Una mirada resiliente

Dr. José Carlos Bermejo

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

A resilient look

Recientemente he tenido la oportunidad de compartir en varios países de habla hispana un poco de tiempo con centenares de voluntarios. Lo son, sobre todo, en el mundo del sufrimiento producido por las pérdidas —el duelo— y en espacios del final de la vida. Y he podido percibir cuánta solidaridad con ojos positivos, con pasión por construir edificios en medio de las ruinas en que a veces se encuentra el corazón.

Así es, la resiliencia es ese conjunto de características de una persona que consigue que el trauma por el que pasa no le destruya. Es posible, incluso, salir de él reforzado. No es que los traumas ayuden a crecer por sí mismos, sino que ciertas personas, y en ciertos contextos, consiguen crecer en medio de la crisis. Si bien el concepto de crecimiento postraumático no es idéntico al de resiliencia, son conceptos afines y próximos.

Construyendo la resiliencia

Un grupo de jóvenes secuestrados por las FARC en Bogotá, un grupo de familias de los que aún están secuestrados, un grupo de voluntarios: todos juntos. Un sábado por la mañana, reunidos para celebrar la eucaristía y almorzar juntos. ¿Qué hacen estos voluntarios? Ofrecen la posibilidad de ser tutores de resiliencia, acompañantes que refuerzan la parte positiva de las personas, que construyen redes entre personas que tendrían motivos para estar hundidas, pero se resisten a estarlo y sólo permiten estar tocadas. Eso, tocadas, pero no hundidas.

Son personas que quizás han comprendido que el ser humano no necesariamente tiene que quedarse en la parte oscura de la vida. Que, como la flor de loto, que nace en aguas fangosas, así también, en medio de severos sufrimientos, es posible construir historias dignas de ser narradas.

Recuerdo una joven mujer de 36 años, con su marido secuestrado desde hace 11 años y su hija con 13 años. ¡Dios mío, sólo al saberlo mis manos se me iban a la cabeza! ¡Cuánto sufrimiento! Y, sin embargo, embargada del deseo de construir historias positivas, habitada por una extraña esperanza, no sólo estaba presente en aquel encuentro, sino que ha orientado su vida en la dirección de apoyar, desde todos los puntos de vista posibles, a quienes viven en la misma

situación. Me parecía estar escuchando una sinfonía de Beethoven escrita cuando ya era sordo. Me parecía estar viendo un hueso roto creciendo en la dirección justa para recuperar su solidez. Eso es la resiliencia.

Acompañar a que los obstáculos se conviertan en rocas para apoyarse y seguir ascendiendo, en lugar de en simples piedras donde tropezar, es lo que hacen tantas personas que generosamente entregan su tiempo voluntariamente en medio del sufrimiento.

Es posible construir molinos

Sí, es posible construir molinos cuando sopla el viento, mientras otros construyen muros para intentar pararlo, como dice el proverbio chino. Es posible aceptar las cosas tal como vienen, pero también podemos hacer todo lo posible para que las cosas sucedan tal como nos gustaría aceptarlas. Erickson decía que cada dificultad tiene el potencial de convertirse en una oportunidad. Testimonios de personas que atraviesan así las crisis, conocemos todos.

Contar con apoyo social adecuado —y el voluntariado es un apoyo privilegiado—, el propio temperamento personal y la significación cultural que cada uno atribuimos a nuestras crisis, son los tres elementos fundamentales para favorecer actitudes resilientes en medio de las crisis.

En efecto, hay personas que tienen un carácter personal caracterizado por la libertad, que no se resignan al fatalismo, que no leen sus experiencias en términos victimistas, que están habitadas por el dinamismo de la esperanza en medio de las tribulaciones. Hay personas que son capaces de recordar las crisis y los traumas como experiencias, como vaivenes del viento que piden ajustar las velas, en lugar de dejarse llevar incontroladamente en su dirección. Hay personas que saben mirar de manera resiliente porque saben no obcecarse en una mirada negativa, saben tomar perspectiva suficiente e incluso relativizar y cuestionarse si lo que está sucediendo bajo apariencia de negatividad será realmente así o podrá convertirse en oportunidad. Como hay personas también capaces de utilizar bien la memoria de los traumas y no regodearse en la miseria, sino aprender del pasado. Por haber, hay personas que hasta tienen sentido del humor en medio y después de las propias crisis. La fecundidad del concepto de

Ética, Humanismo y Sociedad

resiliencia está en saber enfocar, saber dirigir la mirada hacia un abanico enorme de posibilidades.

Pero no es sólo una cuestión de personalidad. Vivir resiliientemente las crisis depende también del significado que atribuimos a las desgracias. En efecto, a veces los significados y las palabras con que interpretamos nuestras crisis pueden ser incluso más violentas que los golpes. La representación de lo que nos sucede puede ser más dolorosa que la misma realidad.

Es conocido este cuento: “Un hombre anda por el pueblo diciendo: he perdido la mula, estoy desesperado, ya no puedo vivir. No puedo vivir si no encuentro mi mula. Aquel que encuentre mi mula, va a recibir como recompensa... mi mula”. Y la gente a su paso gritaba: “Estás loco, definitivamente estás loco, ¿perdiste la mula y ofreces como recompensa la propia mula?” Y él contestó: “Sí, porque a mí me molesta no tenerla, pero más me molesta haberla perdido...”. Así es, con frecuencia: la interpretación de la desgracia vivida duele más que la misma desgracia. La persona resiliente es capaz de dar una interpretación positiva, que no le hunde, sino que le hace rebotar para salir airoso de la crisis.

El tutor de resiliencia

Y el tercer elemento, además de la personalidad y la significación cultural, favorecedor de la resiliencia, es la figura

del tutor. Un tutor de resiliencia es alguien que acompaña en el arte de provocar un renacer del desarrollo psicológico tras el trauma.

Casi siempre se trata de un adulto que encuentra a la persona en crisis y que asume para él el significado de un modelo de identidad. No se trata necesariamente de un profesional. Un encuentro significativo puede ser suficiente para algunas personas. He aquí el valor del voluntariado.

En efecto, el voluntariado, habitado por una mirada positiva de la vida, muy consciente y acogedor de la dimensión negativa experimentada por las personas a las que acompaña, puede hacer milagros con un sano acompañamiento. Puede ayudar en el manejo de la memoria; puede convertirse en lugar donde apoyar el ancla en medio de la tempestad, infundiéndole así esperanza; puede ayudar a identificar los recursos positivos existentes en medio de la crisis y potenciarlos; puede ayudar a mirar con perspectiva y realizar ese trabajo de descentramiento necesario para atravesar el sufrimiento.

La mirada resiliente es, sencillamente, más humana. Y es que quien tiene la cualidad de la humanidad y la comparte con su acción voluntaria, mira, siente, ama y sueña de otra manera. La riqueza de humanidad será capaz de transformar y cualificar la propia sensibilidad personal. Y así, el voluntario saldrá también beneficiado: acompañado en medio de la adversidad e iluminando nuevos caminos, aprenderá a descubrir su propia resiliencia.

Personajes de la Endocrinología

Dr. Thomas Addison

Thomas Addison nació en Abril de 1793 ó 1795, en Long Benton, localidad cercana a Newcastle-upon-Tyne, Inglaterra, como hijo menor de la familia de Joseph Addison, un pastelero de la localidad. Se educó en el Newcastle Grammar School. Sus estudios médicos los hizo en Edimburgo, graduándose como médico en 1815. El tema de su tesis fue: “De syphilide et hydrargyro”. Conocía el latín en profundidad y muchas veces sus notas eran en ese idioma.

Su carrera médica se inició en Londres como ayudante de un dermatólogo, el Dr. Bateman, en el dispensario público Carey Street Dispensary. Se hizo un experto en dermatología, y fruto de ello, fue él quien describió el xantoma y la morfea. En 1820 ingresó como “pupil” al Guy’s Hospital, siendo contratado como médico ayudante en 1824 y profesor de medicina tres años después. En 1835 fue seleccionado como el adjunto del profesor Richard Bright en su cátedra de Medicina y luego como médico de planta y tratante en pleno, en 1839. Otro colega contemporáneo en su hospital fue el Dr. Thomas Hodgkin.

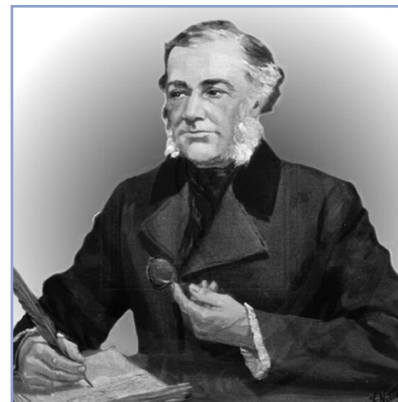
En 1819 recibió su licencia del Royal College of Physicians de Londres y en 1838 la calidad de Fellow.

El Dr. Addison representa una vida dura de constante esfuerzo. Nació de una familia humilde, al revés que su adjunto Dr. Bright, ya que tuvo que trabajar mucho para poder mantenerse y estudiar. Ello explica al menos en parte su personalidad, de carácter adusto, reservado, orgulloso y hasta arrogante en ocasiones. Pasaba por periodos de depresión, melancolía según la terminología de la época, de modo tal que en su juventud trató de suicidarse en una ocasión. Por ello, también se casó tarde, a los 50 años, con Elizabeth C. Hauxwell, quien ya tenía dos hijos de su primer matrimonio. El Dr. Addison fue un gran conferencista, profesor y clínico cuidadoso.

Su obra se inicia en 1836 con el primer volumen (no hubo otro después) del trabajo conjunto con el Dr. Richard Bright: “Elements of the Practice of Medicine”.

Los trabajos suyos fueron abundantes y abarcó muchos campos de la medicina: a) sobre los signos clínicos del hígado graso, en 1836, b) apendicitis, en 1839, c) neumonía, en 1843, d) tuberculosis en 1845, etc.

El año 1849, en una conferencia en la South London Medical Society describió 3 casos de anemia con sus correspondientes datos de autopsia, en que destacaba las lesiones de las glándulas suprarrenales, aunque no planteaba una relación entre ambos problemas. La anemia de Addison, o anemia perniciosa, fue descrita con detalle en sus manifestaciones clínicas. Esta búsqueda de la anemia perniciosa lo llevó a ahondar en el compromiso suprarrenal. Así, en 1855 publicó su obra más señera, una monografía de 39 páginas, que llegó a ser un clásico de la literatura médica, donde trata de los efectos de las enfermedades de las glándulas suprarrenales: “On the constitutional and local effects of disease of the adrenal capsules”. Para su observación juntó 11 casos con suprarrenales aumentadas de volumen. De ellos, 8 casos fueron los más demostrativos, 5 con tuberculosis



y otros 3 con metástasis de un carcinoma de otro origen. Sus observaciones tuvieron inicialmente mejor acogida en el resto de Europa que en Inglaterra. Incluso 8 años después de su muerte, a raíz de la edición por Wilks and Daldy de la colección de los trabajos de Addison, en el prefacio los editores escriben: “even now, it does not find a place in the nosology of some writers”. El bautizó a la enfermedad que hoy lleva su nombre como “melasma suprarrenal”. El nombre de enfermedad de Addison fue puesto por el Dr. Trousseau en Francia (“Morbos Addisonii”). Sus hallazgos fueron respaldados en 1856 por los de Brown-Sequard que demostró experimentalmente que las glándulas suprarrenales eran esenciales para la vida.

Su descripción de la insuficiencia suprarrenal abundó en detalles clínicos: “El paciente se vuelve, poco a poco, débil e indolente, se siente incapaz de hacer un esfuerzo corporal o mental. El apetito queda reducido o falta... el pulso es flojo y débil... el cuerpo se agota... presenta un ligero dolor o malestar en la zona del estómago y vómitos ocasionales. Junto a estas manifestaciones, más o menos pronunciadas, puede observarse también, hasta el punto que yo sepa, un cambio de color característico de la piel... que se extiende por todo el cuerpo. Podemos decir que se observa un color marrón, como sucio o negro de humo o diferentes tonos marrones”.

Fue el primero en Inglaterra en apreciar y usar el método auscultatorio descrito por Laenec, y utilizar la corriente eléctrica como elemento terapéutico.

En 1860, su situación anímica y mental lo hizo retirarse de la práctica profesional. El 29 de Junio de 1860 el Medical Times and Gazzete publica la noticia de su fallecimiento por acto suicida.



Dr. José Manuel López M.

Modelación estadística: La regresión logística (Parte 2)

Gabriel Cavada Ch.^{1,2}

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

²Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

Statistical modeling: Logistic regression (Part II)

La regresión logística como discriminadora (diagnóstico y pronóstico)

Desde el punto de vista estadístico, tanto el análisis diagnóstico como el pronóstico, se inscriben en el llamado análisis discriminante, esto es cuando dadas dos muestras pertenecientes a poblaciones distintas y conocida esta pertenencia, determinar el conjunto de variables “descriptoras” (perfil del sujeto) que tiene capacidad de identificar cada una de las poblaciones a las que se hace referencia. Si la pertenencia a cada una de las poblaciones en cuestión la denotamos por los códigos “0 y 1” contenidos en la variable “Y”, para el perfil X β , podemos escribir:

$$P(Y = 1 | X\beta) = e^{X\beta} / (1 + e^{X\beta})$$

Así, dado un perfil X, la idea es determinar si la estimación de probabilidad hecha por la distribución logística está cerca del 0 o cerca del 1. Esta decisión es posible tomarla si se escoge un punto de corte, “p” para la probabilidad estimada, de modo que si $P(Y = 1 | X\beta) > p$, el sujeto será clasificado en la población “1”, de lo contrario el sujeto será clasificado en la población “0”. Con esta conceptualización, si la población de interés (enfermos, muertes, mejorías...) la llamamos “A” y la codificamos con “1”, definimos:

$S = P(Y=1 | X \in A)$: Sensibilidad de la discriminación.

$E = P(Y=0 | X \in A')$: Especificidad de la discriminación.

Obviamente que las probabilidades complementarias definen los sucesos “Falso Negativo” y “Falso Positivo”, respectivamente, es decir:

$P(Y=0 | X \in A) = 1-S$: Falso Negativo. (1-S)

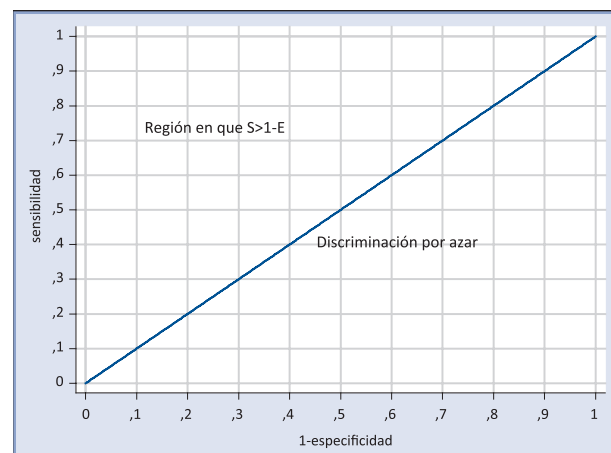
$P(Y=1 | X \in A') = 1-E$: Falso Positivo. (1-E)

Como nuestro interés es tener buena capacidad de clasificación, es decir, alta sensibilidad y alta especificidad. Lo que se traduce en:

$$P(Y=1 | X \in A) > P(Y=1 | X \in A')$$

$$S > 1-E$$

Si la discriminación fuera por azar se tendría $S=1-E$. Representando gráficamente estas relaciones, donde el eje de las abscisas es 1-E y el de las ordenadas S, se tiene:



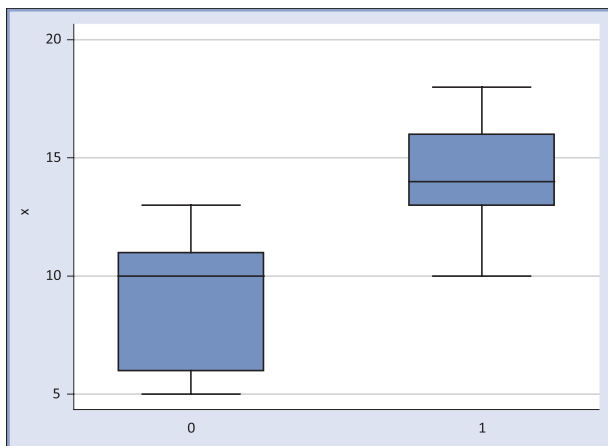
Notar que si la discriminación fuese perfecta, es decir, 100% de sensibilidad y 100% de especificidad, el punto de corte para la discriminación estaría en la intersección de las líneas azules y el área bajo la curva azul sería 1. Obviamente en cualquier aplicación real en que haya buena discriminación, esta área sería menor que 1 pero mayor a 0,5.

Observemos el siguiente ejemplo: Supongamos que la variable X discrimina dos poblaciones, disponemos de 10 valores para la población “1” y 10 valores para la población “0”, los datos son los siguientes:

id	y	x
1	0	6
2	0	11
3	0	10
4	0	10
5	0	11
6	0	6
7	0	10

Rincón de la Bioestadística

8	0	5
9	0	10
10	0	13
11	1	13
12	1	11
13	1	14
14	1	16
15	1	18
16	1	14
17	1	14
18	1	18
19	1	10
20	1	16



Al ajustar el modelo de regresión logística se obtiene la siguiente salida STATA:

y	Coef.	Std. Err.	z	P > z	[95% Conf. Interval]
x	,9371287	,4217506	2,22	0,026	,1105127 1,763745
_cons	-10,99978	4,905968	-2,24	-20.6153	-1,384262 0,025

O en términos de la función de probabilidades logística:

$$P(y = 1|X) = \frac{e^{-10,99978 + 0,9371287 \cdot X}}{1 + e^{-10,99978 + 0,9371287 \cdot X}}$$

fórmula que al ser evaluada en cada observación entrega las siguientes probabilidades:

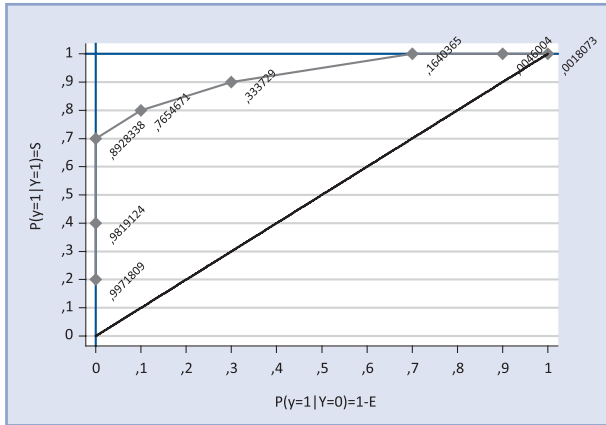
id	y	x	P(y=1 x)
1	0	6	0,004600
2	0	11	0,333729
3	0	10	0,164037
4	0	10	0,164037
5	0	11	0,333729
6	0	6	0,004600
7	0	10	0,164037
8	0	5	0,001807
9	0	10	0,164037
10	0	13	0,765467
11	1	13	0,765467
12	1	11	0,333729
13	1	14	0,892834
14	1	16	0,981912
15	1	18	0,997181
16	1	14	0,892834
17	1	14	0,892834
18	1	18	0,997181
19	1	10	0,164037
20	1	16	0,981912

La información anterior la podemos resumir en la siguiente tabla:

Pto. corte	n de sujetos (y=1 Y=0)	n de sujetos (y=1 Y=1)	P(y=1 Y=0)=1-E	P(y=1 Y=1)=S
0,0018073	10	10	1,000	1,000
0,0046004	9	10	0,900	1,000
0,1640365	7	10	0,700	1,000
0,333729	3	9	0,300	0,900
0,7654671	1	8	0,100	0,800
0,8928338	0	7	0,000	0,700
0,9819124	0	4	0,000	0,400
0,9971809	0	2	0,000	0,200

Al graficar la sensibilidad *versus* 1-especificidad para los distintos puntos de corte se obtiene la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*).

Rincón de la Bioestadística

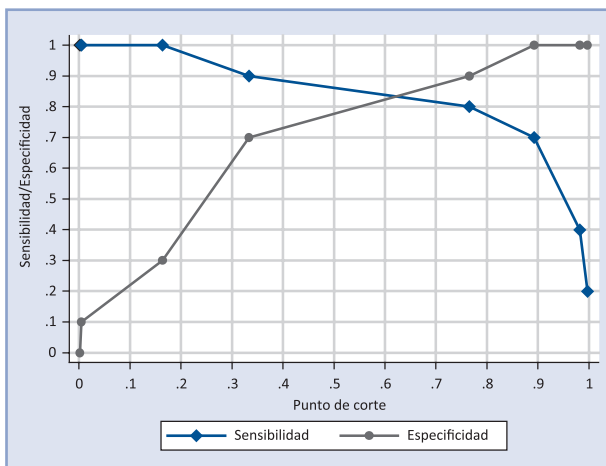


Como se sugirió, la capacidad de discriminación está dada por el área bajo la curva ROC, que en nuestro caso es 0,9250. El mejor punto de corte es aquel que está más cerca de la discriminación perfecta.

Según Hosmer y Lemeshow ("Applied Logistic Regression" Second Edition, p. 162), la capacidad de discriminación puede clasificarse según:

Área bajo la curva ROC	Discriminación
0,5	por azar
0,7 a 0,8	aceptable
0,8 a 0,9	muy buena
0,9 a 1	excelente

Sin embargo, para encontrar el mejor punto de corte, es preferible usar el siguiente gráfico:



Recordando la definición de los Likelihood Ratios:

$$LR+ = \frac{P(y=1|Y=1)}{P(y=1|Y=0)} = \frac{\text{sensibilidad}}{1 - \text{especificidad}}$$

$$LR- = \frac{P(y=0|Y=1)}{P(y=0|Y=0)} = \frac{1 - \text{sensibilidad}}{\text{especificidad}}$$

Podemos leer a cabalidad la siguiente salida de STATA:

Detailed report of Sensitivity and Specificity					
Correctly					
Cutpoint	Sensitivity	Specificity	Classified	LR+	LR-
(> = ,0018073)	100,00%	0,00%	50,00%	1,0000	
(> = ,0046004)	100,00%	10,00%	55,00%	1,1111	0,0000
(> = ,1640365)	100,00%	30,00%	65,00%	1,4286	0,0000
(> = ,333729)	90,00%	70,00%	80,00%	3,0000	0,1429
(> = ,7654671)	80,00%	90,00%	85,00%	8,0000	0,2222
(> = ,8928338)	70,00%	100,00%	85,00%	0,3000	
(> = ,9819124)	40,00%	100,00%	70,00%	0,6000	
(> = ,9971809)	20,00%	100,00%	60,00%	0,8000	
(> ,9971809)	0,00%	100,00%	50,00%	1,0000	

		ROC	-Asymptotic Normal-	
Obs		Area	Std. Err.	[95% Conf. Interval]
20		0,9250	0,0575	0,81231 1,00000

Si se ha escogido como punto de corte 0.7654671 el punto de corte para la variable original, X, se obtiene despejando su valor de la ecuación:

$$\ln = \left(\frac{p}{(1-p)} \right) = a + b \cdot X$$

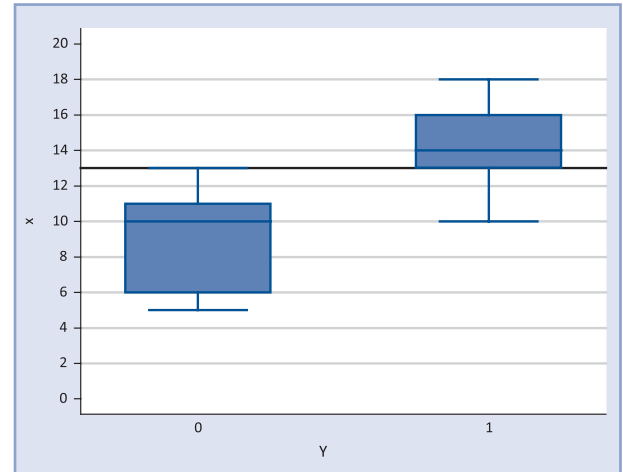
Rincón de la Bioestadística

De donde:

$$X = \frac{\ln = \left(\frac{p}{(1-p)} \right) - a}{b}$$

En nuestro caso:

$$X = \frac{\ln = \left(\frac{,7654671}{1-,7654671} \right) - 10,99978}{,9371287} - 12,999997 = 13$$



Obviamente, que conocido un desenlace, se puede utilizar una metodología idéntica, para evaluar un pronóstico.



Sociedad Chilena
de Endocrinología
y Diabetes



THE HORMONE
FOUNDATION

Educación de Pacientes

Referencia

"Cirugía bariátrica y el sistema endocrino: beneficios y riesgos" (Agosto del 2009) de la Hormone Foundation (www.hormone.org), la filial de enseñanza pública de la Endocrine Society de Estados Unidos.

Cirugía bariátrica y su relación con el sistema hormonal. Beneficios y riesgos

¿Qué es la cirugía bariátrica?

Es un tipo de Cirugía, de la cual hay hoy varias modalidades, que fue diseñada para ayudar a las personas muy obesas a perder peso.

En esencia, está dirigida a limitar la cantidad de alimentos que caben en el estómago. Esta restricción del volumen hace que la persona se siente llena o satisfecha tras comer muy poco. Las técnicas que promueven esta condición se llaman restrictivas.

Además de este problema de limitación del volumen ingerido, existe, según la técnica usada, la posibilidad que el organismo no pueda absorber adecuadamente incluso esas pequeñas cantidades de nutrientes, limitando también de este modo la cantidad de calorías. Esto se llama malabsorción.

La gente que se someta a este tipo de cirugía deben ser personas en las cuales han fallado los métodos habituales para hacer perder peso, y dada su obesidad acentuada presentan ya problemas y riesgos mayores de salud.

La cirugía bariátrica no es inocua. Conlleva beneficios, pero también riesgos para el sistema endocrino y las glándulas que lo componen. Las hormonas tienen un activo papel en el control del equilibrio de la energía, el sistema reproductivo, el crecimiento y el desarrollo, y la manera y calidad con que el cuerpo reacciona ante situaciones de estrés y lesiones. Por ello, este tipo de cirugía debe evaluar y controlar esos efectos.

Los diferentes tipos de cirugía bariátrica tienen riesgos y beneficios diferentes.

¿Cuáles son los beneficios de la cirugía bariátrica en general?

La pérdida de peso que sigue a la cirugía es útil porque puede:

- a) Mejorar o eliminar la Diabetes tipo 2.
- b) Ayudar a mejorar o reducir el nivel de productos grasos nocivos de la sangre (colesterol LDL y Triglicéridos) y aumentar aquellos beneficiosos (colesterol HDL).
- c) Reducir los efectos negativos del Síndrome de Ovarios Poliquísticos, un trastorno frecuente en que la mujer presenta aumento de las hormonas masculinas, creando mayor riesgo de alteraciones menstruales, infertilidad y Diabetes Mellitus.
- d) Mejorar la fertilidad de las pacientes obesas.
- e) Aumentar la testosterona en el hombre obeso.
- f) Reducir o mejorar la presión arterial elevada.

¿Cuáles son los riesgos que tiene la cirugía bariátrica?

En general las técnicas de tipo restrictivo derivan en bajo riesgo endocrinológico. Sin embargo, las técnicas que producen malabsorción pueden producir:

- a) Déficit de micronutrientes o dificultad de absorción de calorías provenientes de las proteínas, lo que se puede manifestar como diarrea, hinchazón y edema, dificultad para respirar e insuficiencia cardíaca.
- b) Déficit de macronutrientes y de vitaminas y minerales, que son esenciales para muchas funciones del cuerpo.
- c) La falta de calcio y vitamina D debilitan los huesos y causan osteoporosis.
- d) Baja de los niveles de azúcar en la sangre que pueden generar desmayos y, en casos avanzados, incluso coma.
- e) Una forma de daño neurológico en los pies, piernas o manos que se manifiesta por hormigueo, dolor, entumecimiento.

Muchos de estos efectos tardan en manifestarse y pueden pasar años desde la cirugía hasta que aparezcan. Por ello es fundamental el control médico y recibir cada día proteínas en la dieta y suplemento de vitaminas y minerales. Restan muchos efectos que están siendo investigados, por lo que hay que estar atento a manifestaciones distintas de las ya descritas.

Educación de Pacientes

¿Cuáles son los tipos de cirugía bariátrica?

Las técnicas van cambiando con el tiempo, porque se está en plena investigación.

Las más habituales son:

- a) Banda gástrica ajustable. Se trata de colocar una banda alrededor de la parte superior del estómago y que al ceñirla reduce el volumen del saco de estómago que queda por encima de la banda. El tamaño de la abertura que se deja para que pase el alimento se puede ajustar desde afuera. Esta es una técnica esencialmente restrictiva.
- b) Derivación en Y de Roux. Consiste en desviar el flujo de alimentos de modo que el bolo no pase por la mayor parte del estómago y tampoco del intestino delgado. Esta técnica es restrictiva y también produce malabsorción.
- c) Derivación bilio-pancreática con cruce duodenal. Consiste en extirpar gran parte del estómago rehaciendo un muñón de estómago pequeño en forma de tubo, lo que se conoce como manga vertical. Además, se hace una derivación por la que el bolo alimenticio sólo pasa por una pequeña parte del intestino. Esta técnica es restrictiva y produce malabsorción a la vez.
- d) Producir sólo la manga vertical conectando el pequeño tubo de estómago al intestino de forma normal. Esta técnica es eminentemente restrictiva y está en plena investigación

En resumen, la cirugía bariátrica puede reducir en forma exitosa riesgos y problemas de salud importantes, pero conlleva riesgos potenciales en los años siguientes. Los más beneficiados son aquellos pacientes con obesidad muy avanzada y con complicaciones graves derivadas de ella. En estos casos los riesgos son superados por los propios de la obesidad. La decisión de efectuar una operación de este tipo requiere una extensa conversación con su cirujano, de modo de sopesar ajustadamente riesgos y beneficios.

Autoevaluación

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

1. Con respecto al rol de la PAAF bajo visión ecográfica en el diagnóstico de lesiones linfoides del tiroides, es incorrecto sustentar que:

- a) Debe complementarse con inmunotipificación (citometría de flujo e inmunohistoquímica).
- b) Tiene una alta sensibilidad (> 85%).
- c) El diagnóstico diferencial es con tiroiditis de Hashimoto (acúmulos de células linfoides).
- d) Si se trata de una masa dura, fija y no vascularizada, debe preferirse el uso de trucut o biopsia abierta.

2. Respecto al cáncer diferenciado de tiroides y el embarazo, señale la opción correcta:

- a) El 20% de los cánceres diferenciados de tiroides que ocurren en mujeres en edad reproductiva, se diagnostican en el curso del embarazo.
- b) Los estudios no señalan diferencias en la sobrevida de la mujer embarazada con cáncer de tiroides, si se opera en el curso del embarazo o si la operación se posterga al post-parto.
- c) Si se decide operar a una paciente embarazada con cáncer de tiroides, el tercer trimestre es el tiempo de elección para hacerlo.
- d) En una mujer operada de cáncer papilar de tiroides y que cursa la segunda mitad del tercer trimestre de embarazo, teniendo adenopatías cervicales muy sospechosas se puede indicar un rastreo cervical hasta con un máximo de 3 mCi de I¹³¹.
- e) El realizar una tiroidectomía total en una mujer embarazada, se asocia a mayor morbilidad fetal respecto de la mujer gestante operada previamente a su embarazo.

3. Con respecto a los prolactinomas malignos, es falso afirmar que:

- a) Inicialmente son indistinguibles de los prolactinomas invasores.
- b) Los criterios histológicos clásicos permiten diferenciar fácilmente entre un prolactinoma maligno y uno benigno.
- c) EL Ki-67 suele estar elevado, al igual que la expresión de p53, sin embargo, estos valores se superponen con los de tumores benignos.
- d) Un criterio diagnóstico fundamental es la presencia de metástasis, tanto intra como extracraneales.
- e) Se cree que derivan de prolactinomas benignos de larga evolución, en los cuales se acumulan alteraciones genéticas que llevan a la expansión monoclonal de un grupo de células.

4. Respecto de los prolactinomas malignos, identifique la aseveración verdadera:

- a) En razón que los prolactinomas malignos frecuentemente producen metástasis, no es necesario el estudio histológico de ellas con el fin de descartar un segundo primario.
- b) Los valores de prolactinemia en pacientes con prolactinomas malignos son muy superiores a aquellos detectados en pacientes con prolactinomas, incluso respecto de aquellos de tamaño gigante.
- c) El compromiso de pares craneales es un hallazgo que, si bien infrecuente, no debe hacer sospechar malignidad en pacientes con prolactinomas.
- d) La mayoría de los prolactinomas malignos no responden a los agonistas dopaminérgicos, o desarrollan tempranamente resistencia o escape a esta terapia.
- e) La radioterapia está indicada en todos los pacientes con prolactinomas malignos, dado que son tumores notablemente sensibles a la radiación.

Autoevaluación

5. En relación a la fase aguda del Hipopituitarismo posterior a un TEC, señale la opción verdadera:

- a) Debe estudiarse el eje gonadal y somatotropo.
- b) Basta con evaluar un eventual déficit corticotropo.
- c) Sólo se requiere analizar el posible déficit de cortisol y ADH.
- d) Basta estudiar el eje tiroideo y somatotropo
- e) No es necesario estudiar los ejes en la fase aguda ya que todos ellos están comprometidos.

6. Respecto al estudio de un eventual Hipopituitarismo posterior a un TEC, es falso que:

- a) En la fase aguda se debe realizar el test de ACTH para definir en forma fidedigna el déficit de cortisol.
- b) Para descartar eventual compromiso corticotropo en fase aguda, basta con medir cortisol basal matinal.
- c) Si no existe déficit durante la fase aguda no es necesario el seguimiento posterior ya que es poco probable que se inicie alguno en forma tardía.
- d) Habitualmente en la fase tardía post TEC se estudia la reserva de GH.
- e) Ambas: a) y c).

7. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en relación al test dinámico con GnRH nativa?:

- a) Es más útil que el test con análogos de GnRH para el diagnóstico diferencial de pubertad retrasada constitucional e hipogonadismo hipogonadotrópico permanente.
- b) En pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico, si el resultado del test es anormal (sin elevación de gonadotropinas) se confirma el origen hipofisiario de la patología.
- c) En un adulto con hipogonadismo primario la elevación de gonadotropinas post test es nula o mínima.
- d) En pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico el test con dosis única de GnRH nativa puede no producir respuesta aún en ausencia de enfermedad hipofisiaria.
- e) El máximo ascenso de gonadotropinas después de la administración de GnRH ocurre a las 2 horas.

8. Con respecto al Síndrome de Insensibilidad Completa a Andrógenos, señale la alternativa correcta:

- a) Es una enfermedad genética de transmisión autosómica dominante.
- b) El fenotipo (masculino o femenino) dependerá de la cantidad de testosterona circulante.
- c) Se produce por un déficit en la producción de andrógenos testiculares.
- d) Puede presentarse en un recién nacido como hernia inguinal bilateral o en una adolescente como amenorrea primaria.
- e) En su vida adulta estos pacientes cursan con alteraciones de su identidad sexual.

9. En relación a la diferenciación sexual, identifique la opción incorrecta:

- a) Para su diferenciación a testículo la gónada requiere de la acción del factor determinante testicular.
- b) La acción de los andrógenos testiculares se inicia en la octava semana del desarrollo embrionario.
- c) La secreción de la hormona antimülleriana está alterada en los pacientes con síndrome de insensibilidad a andrógenos.
- d) La expresión del receptor de andrógenos se inicia en la novena semana del desarrollo embrionario.
- e) Una alteración en la secreción de testosterona que suceda con posterioridad a la duodécima semana del desarrollo embrionario puede producir genitales ambiguos.

Autoevaluación

10. El papel de las estatinas en el tratamiento de las dislipidemias y la prevención cardiovascular está demostrado. No están claras las diferencias entre las distintas estatinas. Un meta-análisis reciente demostró que: (señale la opción verdadera)

- a) Su efecto en la reducción de LDL colesterol con una dosis diaria (mg) de: atorvastatina 10; fluvastatina 80; lovastatina 40-80; y simvastatina 10, es de un 20-30%. Dosis de atorvastatina > 20 mg y rosuvastatina > 10 mg, reducen el HDL en un 40%.
- b) Muchos estudios demuestran que la prevención secundaria es igualmente efectiva con dosis elevadas de todas las estatinas.
- c) El efecto beneficioso sobre el nivel de HDL colesterol, es significativamente mejor con la simvastatina.
- d) El efecto sobre los triglicéridos es significativamente mejor con pravastatina.
- e) Los efectos adversos (toxicidad muscular, CK anormal, aumento de transaminasas), tienen una frecuencia superior al 10% con todas las estatinas.

11. Últimamente han aparecido algunos estudios que asocian la suplementación de calcio con aumento del riesgo cardiovascular. Un reciente meta-análisis demostró: (señale la opción verdadera):

- a) No se encontró aumento del riesgo de infarto del miocardio.
- b) Hubo un incremento no significativo de infartos del miocardio.
- c) Mostró aumento significativo de accidentes cerebro vasculares.
- d) La Razón de Riesgo ("Hazard-Ratio") para infarto del miocardio: 1,31 (IC 1,02-1,67), p 0,035.
- e) Los estudios revisados no permitieron alcanzar número y tiempo de exposición suficientes para conclusiones sólidas.

12. La flora intestinal humana o microbiota pudiera jugar un papel de importancia en la regulación del peso corporal. La investigación actual en este campo muestra: (señale la opción verdadera):

- a) El número de células de estos micro organismos es igual al número total de células de un ser humano.
- b) Los microbios intestinales cumplen exclusivamente con funciones defensivas.
- c) Los microbios del intestino humano provienen de 20 especies diferentes.
- d) La microbiota es capaz de convertir polisacáridos vegetales indigeribles, en fuente de energía utilizable, que se sumaría al aporte calórico.
- e) La microbiota es capaz de interactuar entre distintas especies de micro organismos, sin relación con el huésped.

Noticias

Noticias desde SOCHED

Congreso Soched 2010

Con pleno éxito se realizó el XXI Congreso de la Soched que contó con una asistencia de 300 personas.

La Conferencia de Socio Honorario estuvo a cargo del Dr. José Adolfo Rodríguez P. que versó sobre “La Globalización de la Medicina y el futuro de la Endocrinología.”

El premio al investigador destacado recayó en la Dra. Elisa Marucic, docente de la Escuela de Medicina de la Universidad de Los Andes.

Como es tradicional, se entregaron además los siguientes premios a los mejores trabajos presentados:

Premio al Mejor Trabajo en Endocrinología: “La Morfología del Ovario Poliquístico: Alta Prevalencia durante la adolescencia se asocia a niveles elevados de hormona Anti-Mülleriana”. Villarroel Claudio, Merino Paulina, Iñiguez Germán, Codner Ethel. IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Premio al Mejor Trabajo Básico: “Expresión aumentada de los genes supresores de señalización de citoquinas tipo 1, 2 y 3 en niños con talla baja idiopática”. Ocaranza P., Morales F., Román R, Salazar T, Cassorla IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Nuevo Directorio de Soched para el período 2011-2013

El Dr. Gilberto González Vicente fue elegido por la asamblea como Vicepresidente de la nueva directiva de la Soched, la cual quedó constituida por los siguientes socios:

Presidente	Dr. Néstor Soto I.
Past Presidente	Dr. Nelson Wohlk G.
Vicepresidente	Dr. Gilberto González V.
Secretaria General	Dra. Carmen Carrasco M.
Tesorero	Dra. Carmen Gloria Aylwin H.
Directores	Dr. Sergio Brantes G. (Representante Área Oriente)
	BQ. Cristián Carvajal M. (Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)
	Dra. Ethel Codner D. (Representante Pediatría)
	Dr. Francisco Cordero A. (Representante Área Norte)
	Dr. Héctor Gajardo L. (Representante Clínicas Privadas y Hospitales Institucionales)
	Dra. Roxana Gayoso N. (GES)
	Dr. Renato González E. (Provincia No GES)
	Dra. Ximena Lioi C. (Representante Área Centro-Sur)
	Dra. Beatriz Jiménez R. (Representante Área Occidente)
	Dr. Francisco Pérez B. (Representante Ciencias Fundamentales)
Invitada	Dra. Patricia Gómez G. (Representante Becados)

XXII Congreso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

El XXII Congreso de la Soched se realizará en la ciudad de Antofagasta, en el Hotel Enjoy, frente a las tradicionales ruinas de Huanchaca. El secretario ejecutivo es el Dr. Iván Solís, quien ya tiene grandes avances en la organización.

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos, año 2011

2nd World Congress on Interventional Therapies for Type 2 Diabetes

Fecha: 28-30 Marzo 2011

Lugar: Hotel Hilton, Nueva York, USA

Página Web: www.wcidt.org

13th World Congress on Menopause

Fecha: 8-11 Junio 2011

Lugar: Marriott International Hotel. Rome, Italy

Página Web: www.imsociety.org

93o Annual Meeting, Endocrine Society USA

Fecha: 4 al 7 Julio 2011

Lugar: Boston, Massachusetts

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

XXII Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Fecha: 10 al 12 Noviembre de 2011

Lugar: Hotel Enjoy, Antofagasta

Página Web: soched@soched.cl

Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas

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

Respuestas de la autoevaluación

- PREGUNTA 1: b)
Referencia: Rizvi AA. Primary Thyroid lymphoma: review of clinical features and diagnostic evaluation. *The Endocrinologist* 2004; 14: 144-147.
- PREGUNTA 2: b)
Referencia: Mossa M, Mazzaferri E. 1997. Outcome of Differentiated Thyroid Cancer Diagnosed in Pregnant Woman. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82: 2862-2866.
Yasmeen S, Cress R, Romano PS, Xing G, Berger-Chen S, et al. 2005. Thyroid cancer in pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 91: 15-20.
- PREGUNTA 3: b)
Referencia: Kars M, Roelfsema F, Romjin J y Pereira M. 2006. Malignant prolactinoma: case report and review of the literature. *European Journal of Endocrinology* 155: 523-534.
- PREGUNTA 4: d)
Referencia: Kaltsas G, Nomikos P, Kontogeorgos G, Grossman A, et al. 2005. Clinical Review: Diagnosis and Management of pituitary carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90: 3089-3099.
- PREGUNTA 5: c)
Referencia: Leal-Cerro A, et al. 2010. Disfunción neuroendocrina y lesión cerebral traumática. *Med Clin (Barc)* 134 (3): 127-133.
- PREGUNTA 6: e)
Referencias: Schneider H, et al. 2007. Hypothalamopituitary Dysfunction Following TBI and ASH: A Systematic Review. *JAMA* 298 (12): 1429-1438.
- PREGUNTA 7: d)
Referencia: Terry Y. Segal, Ameeta Mehta, Antoinette Anazodo, Peter C. Hindmarsh, et al. 2009. Role of Gonadotropin-Releasing Hormone and Human Chorionic Gonadotropin Stimulation Tests in Differentiating Patients with Hypogonadotropic Hypogonadism from Those with Constitutional Delay of Growth and Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 94 (3): 780-785.
Arieh Kauschansky, Zvi Dickerman, Moshe Phillip, Naomi Weintrob and David Strich. 2002. Use of GnRH agonist and human chorionic gonadotrophin tests for differentiating constitutional delayed puberty from gonadotrophin deficiency in boys. *Clinical Endocrinology* 56: 603-607.
- PREGUNTA 8: d)
Referencias: Ieuan A. Hughes. 2006. Androgen resistance Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism Vol. 20, No. 4, pp. 577-598.
- PREGUNTA 9: c)
Referencia: Singh Rajender, Lalji Singh, Kumarasamy Thangaraj. 2007. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl* 9 (2): 147-179.
- PREGUNTA 10: a)
Referencia: Weng TC, Kao Yang YH, Lin SJ and Tai SH. 2010. Asystematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clinical Pharm Therap* 35: 139-151.
- PREGUNTA 11: d)
Referencia: Bolland M, Avenell A, Baren JA, Gray A, et al. 2010. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: Meta-analysis. *BMJ* 341: 3691-3699.
- PREGUNTA 12: d)
Referencia: Hsiao WW, Metz C, Singh DP and Roth J. 2008. The microbes of the intestine: an introduction to their metabolic and signaling capabilities. *Endocrinol Metab Clin N Am* 37: 857-871.

Tercer año de vida de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes
Cuenta Anual 2010

Dr. José Manuel López M
Editor

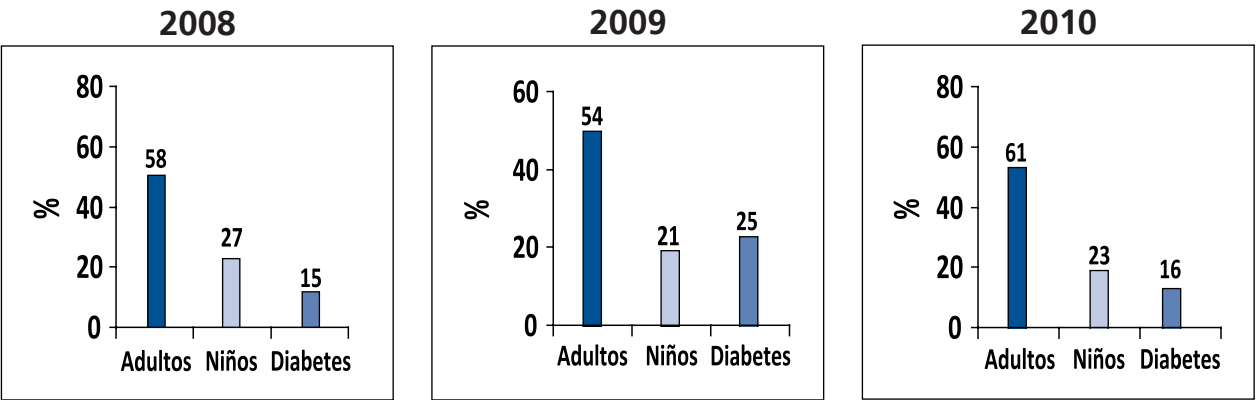
La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes ha cumplido, con el último número de 2010, tres años de vida. Con ocasión del XXI Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes, su Editor dió la Cuenta Anual 2010 a la Asamblea de SOCHED respecto de la publicación. Como hecho importante se comunicó que la revista fue indexada en la Base de datos de Latinex – Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal.

A continuación se presentan las principales figuras que explicitan el tipo de publicaciones en las distintas disciplinas de la Endocrinología y la contribución de los diferentes grupos al sostén de la Revista.

Comparación anual de áreas temáticas de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

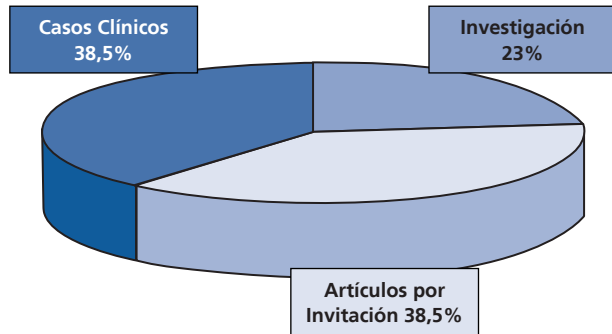
	2008		2009		2010	
	n	%	n	%	n	%
Científica	26	43	26	43	26	36
Docencia, Humanismo, Editorial	9	15	8	13	10	14
Entrevistas y Figuras Señeras	8	13	8	13	9	12
Estadísticas y Autoevaluación	8	13	8	13	8	11
Ayuda a Pacientes	4	6,5	4	6,5	4	6
Noticias de SOCHED	4	6,5	4	6,5	4	6
Documentos e Instructivos	3	3	3	5	11	15

Distribución por Áreas de los Artículos de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

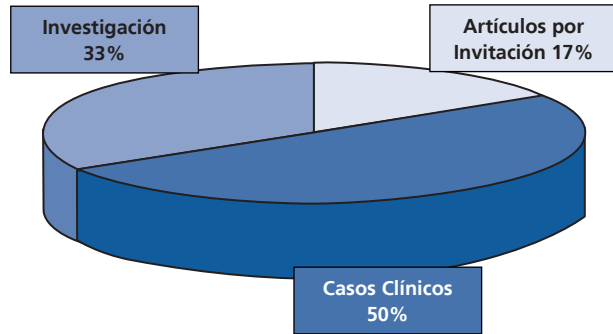


Tercer año de vida de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

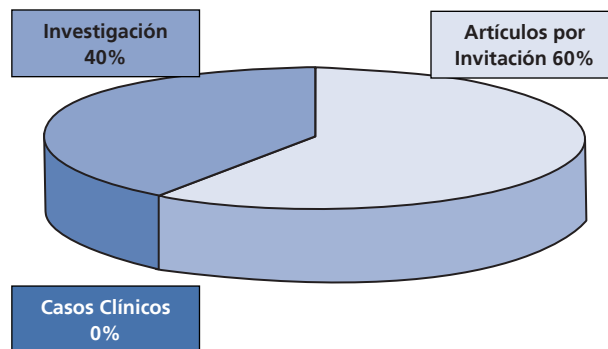
Tipos de Contribuciones Científicas 2010
Endocrinología Adultos



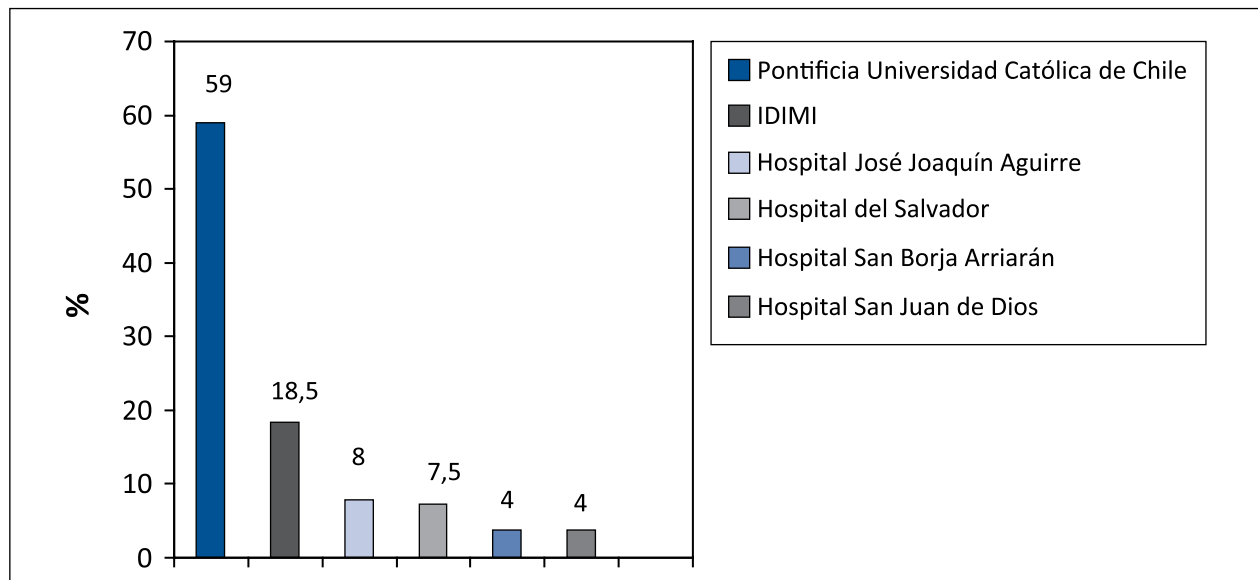
Tipos de Contribuciones Científicas 2010
Endocrinología Niños



Tipos de Contribuciones Científicas 2010
Diabetes



Total de Contribuciones Científicas 2010



Instrucciones a los autores

Alcance y política editorial

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

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

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

Forma y preparación de manuscritos

Los trabajos enviados a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes deberán cumplir cabalmente con las instrucciones que se detallan a continuación, que consideran la naturaleza de la Revista y los "Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas", establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors, actualizados en octubre de 2008 y disponible en el sitio web: www.icmje.org

1. El trabajo debe ser escrito en papel tamaño carta (21,5 x 27,5 cm), dejando un margen de al menos 3 cm en los 4 bordes. Todas las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. El texto debe escribirse con espaciado a 1,5 líneas, con letra "Times New Roman", tamaño de 12 puntos y justificado a la izquierda. Las Figuras que muestren imágenes (fotografías, radiografías, histología, etc.) deben adjuntarse en copias de buena calidad fotográfica (ver 3.10).

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

En este conteo los «Artículos de Investigación» no deben sobrepasar 2.500 palabras, y los «Artículos de Revisión» 3500 palabras. Los «Casos Clínicos» no pueden extenderse más allá de 1.500 palabras, pudiendo incluir hasta 2 Tablas y Figuras y no más de 20 referencias. Las «Cartas al Editor» no deben exceder las 1.000 palabras, pudiendo incluir hasta 6 referencias y 1 Tabla o Figura.

El trabajo debe enviarse a las oficinas de la Revista en Bernarda Morin 488, 3^{er} piso, Providencia, Santiago, en un ejemplar impreso en papel, con las Referencias, Tablas y Figuras, acompañados por una copia idéntica para PC en CD.

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

Todos los artículos deben incluir un resumen en español de no más de 300 palabras. Es optativo agregar el resumen en inglés.

3. Cada trabajo deberá respetar la siguiente secuencia:

3.1 Página del Título

La primera página del manuscrito debe contener:

- 1) Título del trabajo, que debe ser un enunciado conciso, pero informativo sobre lo medular del contenido de la publicación; no emplee abreviaturas y use mayúsculas sólo para el inicio de las palabras importantes. Agregue en renglón separado un título abreviado de no más de 90 caracteres (incluyendo espacios) que sintetice el título original y pueda ser usado como "cabeza de página".
- 2) Identificación del o de los autores con su nombre y apellido paterno; la inicial del apellido materno queda al criterio del autor de incluirla o excluirla. Se recomienda que los autores escriban su nombre en un formato constante en todas sus publicaciones en revistas indexadas en el *Index Medicus* u otros índices, especialmente si se trata de apellidos compuestos; cada identificación de autor debe completarse con un número arábico en ubicación de «superíndice» al final del nombre.
- 3) Nombre del o los Departamentos, Servicios e Instituciones de pertenencia de dicho autor en el tiempo de la realización del trabajo; señale con letras minúsculas en superíndice a los autores que no sean médicos para identificar su título profesional, grado de doctorado en ciencias (PhD) o la calidad de alumno de una determinada escuela universitaria.
- 4) Nombre y dirección del autor con quien establecer correspondencia o a quién solicitar separatas. Debe incluir número de fax y correo electrónico.
- 5) Origen del apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación ("grants"), equipos, drogas, o todos ellos. Debe mencionarse toda ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no influencia en el diseño del estudio, en la recolección, análisis o interpretación de los datos y en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito. Los autores deberán adjuntar el formulario uniforme para declaración de conflictos de intereses elaborado por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) y actualizado el 2010. Una versión en español del formulario se puede obtener en el sitio web www.soched.cl

Al pie de página del título coloque el recuento computacional de palabras, según lo explicitado en el acápite 1.

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

3.2 Resumen

La segunda página debe contener un resumen que no sobrepase 300 palabras, y que describa los propósitos del estudio, los sujetos o el material, los métodos empleados y los resultados y conclusiones más importantes. Se recomienda utilizar el modelo de resumen «estructurado». No emplee abreviaturas que no estén estandarizadas. Al final de este instructivo se listan las abreviaciones más corrientes aceptados por la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes.

Es recomendable que los autores proporcionen una traducción al inglés del resumen, que incluya el título del trabajo; para quienes no estén en condiciones de hacerlo, la Revista efectuará dicha traducción. Los Editores podrán modificar la redacción del resumen entregado si estiman que ello beneficiará la comprensión y difusión del trabajo, pero solicitarán su aprobación a los autores. Los autores deben seleccionar 3 a 5 «palabras clave» en inglés y español, las cuales deben ser elegidas desde la lista del *Index Medicus* (Medical Subjects Headings), accesible en www.nlm.nih.gov/mesh/. Las cartas al editor no requieren resumen.

3.3 Introducción

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

3.4 Sujetos y Material y Métodos

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

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

Cuando se han efectuado experimentos en seres humanos, explicita si los procedimientos respetaron las normas éticas concordantes con la Declaración de Helsinki (actualizada en 2008) y si fueron revisados y aprobados por un Comité de Ética de la institución en que se efectuó el estudio, debiendo adjuntar el documento de aprobación respectivo. Los estudios que incluyan animales de experimentación deben incorporar el documento de aprobación por el comité institucional respectivo.

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

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

3.5 Resultados

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

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

3.6 Discusión

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

7.7 Agradecimientos

Expresa su agradecimiento sólo a personas e instituciones que hicieron contribuciones substantivas a su trabajo. Los

Instrucciones a los autores

autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían atribuir un apoyo o relación con los resultados del trabajo y sus conclusiones.

3.8 Referencias

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

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

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

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

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

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

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

- b) Para Capítulos de Libros.

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

- c) Para artículos en formato electrónico: citar autores, título del artículo y revista de origen tal como si fuera para su publicación en papel, indicando a continuación el sitio electrónico donde se obtuvo la cita y la fecha en que se hizo la consulta. Ej.: Rev Med Chile 2007; 135: 317-325. Disponible en: www.scielo.cl [consultado el 14 de mayo de 2009].

Para otros tipos de publicaciones, atégase a los ejemplos dados en los «Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas» del ICMJE.

Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

3.9 Tablas

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

3.10 Figuras

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

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

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

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

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

Las imágenes obtenidas de internet son inadecuadas, ya que son de 72 dpi. Si ésta es la única forma de obtenerlas, adjuntar la dirección de la página para que la Revista solucione el problema. Al usar cámaras digitales, se recomienda al menos una cámara de 5 megapíxeles de resolución.

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

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

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

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

3.11 Unidades de medida

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

4. Separatas

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

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

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

Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses

Todos los manuscritos que se presenten para publicación en la *Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes*, cualquiera sea su naturaleza, deberán adjuntar la Declaración de Potenciales Conflictos de Intereses de cada uno de sus autores. Para ello los autores deberán llenar individualmente el formulario uniforme que proporciona el *International Committee of Medical Journal Editors* en internet, siguiendo estas indicaciones:

1. Cada autor debe ingresar a la Página web www.icmje.org/coi_disclosure.pdf
2. Solicitar “Sample ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest”. Para abrir este documento en pdf el sistema le exigirá tener una versión de “Acrobat Reader 9” o posterior, disponibles gratuitamente en Internet.
3. Archivar el formulario en su propia computadora.
4. El formulario puede ser abierto desde la computadora personal, llenado por completo o en parcialidades temporales y archivadas nuevamente. El formulario existe solamente en idioma inglés. Para nuestra *Revista* usted puede responder en idioma español, pero las respuestas le serán útiles en el futuro sólo para manuscritos presentados a revistas que publican en español; si responde en inglés, el mismo formulario le servirá para adjuntarlo a cualquier manuscrito que presente a revistas que publican en ese idioma y están adscritas a los “*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (URM)*”.

Instrucciones a los autores

5. Una vez completado el formulario, los coautores deben enviarlo por correo electrónico al autor que figura como responsable de presentar el manuscrito a la *Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes*, el cual los adjuntará al manuscrito en vías de enviarse o lo agregará al que ya haya enviado, al correo electrónico de la *Revista*: revendo-diab@soched.cl

Para facilitar la comprensión del propósito de esta normativa se adjunta una traducción al idioma español de las Instrucciones del formulario uniforme, preparada por los Drs. Humberto Reyes y Daniel Bunout. La aplicación de este formulario uniforme es un compromiso de todas las revistas representadas en el *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJ)* y se ha invitado a todas las revistas que cumplen los *URM*, para que se adscriban al uso de este formulario.

Instrucciones

El propósito de este formulario es proporcionar información a los lectores de su manuscrito sobre otros intereses de los autores, que pudieran influir en cómo los lectores perciben y comprenden su trabajo. El formulario está diseñado para completarlo y archivarlo electrónicamente. Contiene un programa que permite exhibir los datos apropiadamente. Cada autor debe llenar un formulario personal y es responsable de que su declaración sea precisa y completa. El formulario tiene cuatro secciones.

1. Información identificadora.

Ingrese su nombre completo. Si usted NO es el autor corresponsal por favor haga clic en el casillero “No” e ingrese el nombre del autor corresponsal en el espacio que aparecerá. Proporcione la información que se solicita sobre el manuscrito. Confirme el número del manuscrito e ingréselo.

2. El trabajo que está siendo considerado para publicación.

Esta sección solicita información sobre el trabajo que usted ha presentado a publicación. Este informe abarca todo el plazo que ocupó el trabajo mismo, desde su concepción inicial y planificación hasta el presente. La información solicitada se refiere a los recursos que usted recibió, sea directa o indirectamente (a través de su institución), para permitirle completar el trabajo. Si usted hace clic en el casillero “No” significa que hizo el trabajo sin recibir ningún apoyo financiero de ninguna tercera parte interesada; es decir, el trabajo fue sustentado con recursos de la institución que paga su salario y esa institución no recibió fondos de una tercera parte interesada, para pagarle a usted. Si usted o su institución recibieron fondos para sustentar el trabajo desde una tercera parte interesada, tal como una agencia gubernamental, una fundación de beneficencia

o un patrocinador comercial, haga clic en “Yes”. Luego complete los casilleros apropiados para indicar el tipo de ayuda y si el pago se hizo directamente a usted, a su institución o a ambos.

3. Actividades financieras relevantes, externas al trabajo presentado a publicación.

Esta sección solicita información sobre sus relaciones financieras con entidades en la esfera biomédica que pudieran ser percibidas como ejerciendo influencia, o dieran la apariencia de poder influir en lo que usted escribió en el trabajo presentado a publicación. Usted debe declarar sus interacciones con CUALQUIERA entidad que pudiera considerarse relevante para este trabajo, en un sentido amplio. Por ejemplo, si su artículo trata sobre el ensayo de un antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, sigla en inglés para “epidermal growth factor receptor”) en cáncer pulmonar, debería informar toda asociación con entidades que propugnen estrategias diagnósticas o terapéuticas en el cáncer en general, no sólo en el área del EGFR o del cáncer pulmonar.

Declare todas las fuentes de ingresos pagados (o con promesa de pago) directamente a usted o a su institución, en su beneficio, durante los 36 meses previos a presentar el trabajo a publicación. Ello debe incluir todo dinero procedente de fuentes relevantes para el trabajo presentado a publicación. Sírvase notar que también deben declararse aquí sus interacciones con el auspiciador del trabajo aunque estén fuera del trabajo sometido a publicación. Si tiene alguna duda, es preferible declarar una relación que omitirla.

Para los subsidios (“grants”) que usted haya recibido por trabajos fuera del trabajo presentado a publicación, debe declarar SOLAMENTE el apoyo de entidades que pudieran ser percibidas como afectadas financieramente por el manuscrito enviado a publicar, tales como compañías farmacéuticas o fundaciones sustentadas por entidades que pudieran ser percibidas como recibiendo un beneficio financiero por los resultados. No necesitan declararse las fuentes públicas de financiamiento, tales como agencias gubernamentales, fundaciones de beneficencia o instituciones académicas. Por ejemplo, si una agencia gubernamental financió el trabajo en que usted está comprometido pero los fármacos fueron proporcionados por una compañía farmacéutica, usted sólo necesita identificar a la compañía farmacéutica.

4. Otras relaciones.

Utilice esta sección para informar otras relaciones o actividades que los lectores pudieran percibir que hayan influido, o que den la apariencia de ser potencialmente influyentes, en lo que usted escribió en el manuscrito presentado a publicación.

Guía de exigencias para los manuscritos

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

AMBOS DOCUMENTOS DEBEN SER ENTREGADOS JUNTO CON EL MANUSCRITO

1. ☐ Este trabajo (o partes importantes de él) es inédito y no se enviará a otras revistas mientras se espera la decisión de los editores de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes.
2. ☐ El texto está escrito usando espacios de 1,5 pts., letra Time New Roman, tamaño 12, en hojas tamaño carta, numeradas secuencialmente.
3. ☐ El Título del trabajo se presenta en idioma castellano e inglés.
4. ☐ Los autores son presentados por su nombre, apellido paterno y en algunos casos inicial el apellido materno. El autor responsable ha sido identificado, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
5. ☐ Se explicita el lugar de pertenencia de cada uno de los autores al tiempo en que se realizó el trabajo.
6. ☐ Se explicita la presencia o ausencia de situaciones que signifiquen conflicto de intereses. Si las hay se explican las razones involucradas.
7. ☐ Se explica la o las fuentes de financiamiento del trabajo.
8. ☐ Se ha respetado el límite máximo de palabras permitido por esta Revista: 2.500 palabras para los "Artículos de Investigación"; 1.500 palabras para los "Casos Clínicos"; 3.500 palabras para los "Artículos de Revisión", 1.000 palabras para "Cartas al Editor".
9. ☐ Se ha respetado el uso correcto de abreviaturas.
10. ☐ Se han seleccionado de 3 a 5 palabras claves en español e inglés.
11. ☐ a) Incluye un Resumen de hasta 300 palabras, en castellano.
b) Incluye traducción al inglés del Resumen (opcional).
12. ☐ Las citas bibliográficas, libros, revistas o información electrónica, se presentan de acuerdo al formato exigido por la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, el cual se explicita en las Instrucciones a los Autores.
13. ☐ Las referencias incluyen sólo material publicado en revistas de circulación amplia, o en libros. Estas referencias no incluyen trabajos presentados en congresos u otras reuniones científicas, publicados bajo la forma de libros de resúmenes.
14. ☐ a) Si este estudio comprometió a seres humanos o animales de experimentación, en "Sujetos y Métodos" se deja explícito que se cumplieron las normas éticas exigidas.
b) Se adjunta el certificado del Comité de Ética institucional que aprobó la ejecución del protocolo.
15. ☐ La escritura del trabajo fue organizada de acuerdo a las "Instrucciones a los Autores", y se adjuntan 3 copias del manuscrito completo, incluyendo fotografías, y una versión electrónica en CD.
16. ☐ Las Tablas y Figuras se prepararon considerando la cantidad de datos que contienen y el tamaño de letra que resultará después de la necesaria reducción en imprenta.
17. ☐ Si se reproducen Tablas o Figuras tomadas de otras publicaciones, se adjunta autorización escrita de sus autores o de los dueños de derechos de publicación, según corresponda.
18. ☐ Las fotografías de pacientes y las Figuras (radiografías, etc.) respetan el anonimato de las personas involucradas en ellas. Se adjunta el consentimiento informado de los pacientes o de su representante legal, para la publicación de fotografías que incluyan la cara.
19. ☐ Se indican números telefónicos, de fax y el correo electrónico del autor que mantendrá contacto con la Revista.

Nombre completo y firma del autor que se relacionará con la revista:

Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____

Declaración de la responsabilidad de autoría

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

TÍTULO DEL MANUSCRITO _____

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

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

Tabla: Códigos de Participación

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

Conflicto de intereses:

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

Nombre y firma de cada autor	Códigos de participación
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

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

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

Abreviaturas

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

Abreviaturas de Instituciones

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

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

Índice de Temas publicados el año 2010

Amenorrea	1:11	Insuficiencia suprarrenal	3:181
Cáncer Diferenciado de Tiroides	2:131; 3:197; 3:202	Menopausia y Climaterio	1:60; 2:135; 3:208
Cirugía Bariátrica	1:4; 1:43	Nódulos tiroideos	1:6; 3:185; 4: 273
Desarrollo sexual	4:261	Obesidad infantil	3:174
Diabetes Mellitus Tipo 1	1:28	Osteomalacia	1:15
Diabetes Mellitus Tipo 2	2:113; 3:189; 3:226; 4:311	Personalidades de la Endocrinología	1:53; 2:146; 3:224; 4:305
Educación de Pacientes	1:84; 2:156; 2:234; 4:311	Prematuridad	1:72
Enfermedad de Von Hippel Lindau	1:19	Retardo de crecimiento	2:148; 3:211
Estadística	1:79; 2:152; 3:231; 4: 308	Síndrome Metabólico	2:121; 3:174
Ética Médica	2:111; 2:141; 4:311	Síndrome de Ovarios Poliquísticos	1:67
Hiperparatiroidismo primario	2:127; 2:150; 4:251; 4:257	Síndrome de Sheehan	1:24
Hiperplasia suprarrenal congénita	1:36; 2:121	Tumor hipofisiario	1:55
Hipertiroidismo	1:57; 1:64	Vitamina D	4:248; 4:293
Hipoglicemia	4:265		
Humanización de la Medicina	1:51; 2:139; 3:222; 4:299		

Índice de Autores año 2010 (Números 1, 2, 3 y 4)

A		D		I	
Acuña Olga	181 ^c	Díaz René	24 ^c , 197 ^b	Iñiguez Germán	121 ^a
Alonso Faustino	121 ^a	Domínguez José Miguel	6 ^a , 127 ^a , 202 ^b	J	
Araya Verónica	257 ^c	Durán Gloria	181 ^c	Jervis Raúl	293 ^o
Arias Macarena	185 ^c , 257 ^c	Durruty Pilar	189 ^b	Jofré Josefina	15 ^c
Arias Tatiana	6 ^a	E		L	
Arriagada Marina	293 ^o	Escobar Raúl	181 ^c	León Augusto	127 ^a
Arteaga Eugenio	6 ^a , 127 ^a	Espinoza Anibal	174 ^a	López M. José Manuel	11 ^c , 19 ^c , 53 ^b , 110 ^o , 111 ^f , 127 ^a , 146 ^b , 248 ^f , 251 ^c , 301 ^h , 172 ^f
Ávalos Carolina	28 ^b	Eyzaguirre Francisca	113 ^a	M	
Aylwin Carmen Gloria	305 ^h	F		Mardones Javiera	189 ^b
B		Fardella Carlos	6 ^a , 127 ^a	Martínez Alejandro	57 ^o , 64 ^o , 131 ^c , 181 ^c , 211 ^o
Bancalari Rodrigo	131 ^c	G		Martínez Carolina	11 ^c
Barriga Francisco	131 ^c	Gallardo Vivian	121 ^a , 265 ^b	Martínez Virginia	15 ^c
Baudrand René	6 ^a	Gambacciani Marco	60 ^o	Mericq Verónica	72 ^o , 148 ^o , 174 ^a , 211 ^o , 265 ^b
Bermejo José Carlos	51 ^h , 139 ^h , 299 ^h , 222 ^h	García Hernán	28 ^b , 113 ^a , 131 ^c , 181 ^c , 211 ^o , 261 ^c	Merino Paulina	36 ^b
Brikhäusen Martin	60 ^o	García Marisol	11 ^c	Molina Marcela	131 ^c
Bustamante Carmen	181 ^c	Goens Cristina	15 ^c	Moraga Francisco	174 ^a
C		Gómez Marcelo	6 ^a	Mosso Lorena	6 ^a , 127 ^a , 141 ^b , 319 ^o , 202 ^b
Campusano Claudia	6 ^a , 127 ^a , 202 ^b	González Gilberto	6 ^a , 36 ^b , 127 ^a , 150 ^o , 293 ^o	O	
Carrasco Carmen	55 ^o	González Hernán	127 ^a , 251 ^c	Orellana Pilar	131 ^c
Castillo-Durán Carlos	174 ^a	Goñi Ignacio	127 ^a		
Cattani Andreina	131 ^c	H			
Cavada Gabriel	6 ^a , 79 ^c , 152 ^c , 308 ^e	Hernández María Isabel	161 ^o		
Cerda Jaime	319 ^o				
Claure Raúl	127 ^a				
Codner Ethel	36 ^b , 67 ^o , 121 ^a				
Cordero Francisco	257 ^c				
Cruz Francisco	6 ^a , 273 ^b				

Índice de Temas y Autores año 2010

P		S		V	
Panay Nick	60 ^o	Salman Patricio	19 ^c , 251 ^c	Valderas Juan	43 ^b
Pines Amos	60 ^o	Sepúlveda Carolina	121 ^a	Velasco Soledad	127 ^a
Pizarro Alejandra	6 ^a	Sepúlveda Gabriela	211 ^o	Véliz Jesús	197 ^b
		Silva Ricardo	113 ^a	Villanueva Soledad	121 ^a
R		Solar Antonieta	6 ^a , 202 ^b	Villaseca Paulina	135 ^b , 208 ^b
Rebollo María Jesús	174 ^a	Soto Néstor	15 ^c	Vucetich Nevenka	19 ^c , 251 ^c , 319 ^o
Reyes Marcela	174 ^a	Sturdee David	60 ^o		
Riera Francisca	261 ^c			W	
Ríos Rafael	15 ^c	T		Wietstruck María Angélica	131 ^c
Rodríguez Francisco	257 ^c	Torres Javiera	6 ^a	Wohlk Nelson	24 ^c , 110 ^o , 197 ^b
Rodríguez José Adolfo	127 ^a				
Rojas Paula	185 ^c	U		Z	
Román Rossana	28 ^b , 113 ^a	Ugarte Francisca	121 ^a , 211 ^o	Zamorano Ivonne	185 ^c
Romero Patricio	211 ^o				

a: Artículo Investigación

b: Artículo Temático

c: Caso Clínico

d: Docencia

e: Estadística

f: Editorial

h: Humanismo e Historia

o: Otro

S U P L E M E N T O

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

XXI Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

7 al 11 de noviembre de 2010 - Espacio Riesco, Santiago

EJE RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA NORMOTENSA: VALORES NORMALES, DIFERENCIAS CON POBLACIÓN ADULTA Y CON ANTECEDENTE DE HIPERTENSIÓN PARENTAL.

M. Aglony¹, R. Bancalari¹, A. Martínez-Aguayo¹, C. Campino², H. García¹, L. Bolte¹, C. Avalos¹, C. Loureiro¹, C. Carvajal², A. Ávila³, V. Pérez¹, A. Inostroza⁴, C. Fardella⁵.

¹División Pediatría y ²Departamento Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile. ³Instituto Investigación Materno Infantil (IDIMI), Universidad de Chile. ⁴Depto Nefrología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

El hiperaldosteronismo primario (HAP) es en la población adulta una causa importante de hipertensión secundaria y se sospecha con una razón aldosterona/actividad de renina plasmática (RAR) ≥ 25 . Esta razón no se conoce en niños. **Objetivo:** Determinar los valores normales de aldosterona plasmática (AP), actividad renina plasmática (ARP) y RAR en una población infantil sana. **Pacientes y Métodos:** Estudio transversal en 211 niños normotensos sanos (4-16 años). Se midió y clasificó la presión arterial en todos los niños y sus padres según normas estandarizadas (Task Force 2004 y Guías JNC 7). Se obtuvo 2 subgrupos de niños normotensos: con padres hipertensos (NH, n = 113) y con padres normotensos (NN, n = 98). Ambos grupos fueron similares según sexo, edad, estatura, z IMC y porcentaje de grasa corporal. Se extrajo sangre para la medición de AP, ARP, RAR y análisis de ADN. En sujetos con RAR ≥ 25 , se investigó el gen quimérico CYP11B1/CYP11B2. Los resultados se expresan como mediana [Q1-Q3]. **Resultados:** Los grupos NH y NN tuvieron niveles similares de AP (6,5 [3,6-9,0] ng/dl vs 6,5 [2,9-9,7] ng/dL, p = 0,968) y de ARP (2,3 [1,6-3,1] ng/mL/h vs 2,4 [1,7-3,7] ng/mL/h; p = 0,129). La RAR fue mayor en el grupo NH, diferencia que no alcanzó significación estadística (2,8 [1,9-4,1] vs 2,5 [1,4-4,0], p = 0,104). La AP se correlacionó inversamente con la edad en el grupo total (r = -0,176, p = 0,01) y en el grupo NN (r = -0,2, p = 0,047) pero no en el grupo NH (r = 0,096, p = 0,096). La ARP se correlacionó inversamente con la edad en el grupo total (r = -0,285, p = 0,001), así como en los grupos NH y NN (r = -0,191, p = 0,043 y r = -0,374, p < 0,001, respectivamente). Los valores RAR no se correlacionaron con la edad (p = 0,153). Los percentiles 95 y 97 de la RAR tendieron a ser mayores en el grupo NH (8,9 y 15,0), que en el grupo NN (9,1 y 13,5), respectivamente. El gen quimérico CYP11B1/CYP11B2 fue detectado en un sujeto del grupo NH. **Conclusión:** La RAR en población pediátrica normotensa fue menor a la comunicada en adultos normotensos. Más aún, la RAR en niños sanos con padres normotensos fue menor que la detectada en los con padres hipertensos, sugiriendo que muchos niños con padres hipertensos presentan a temprana edad alteraciones de este eje que podrían condicionar la aparición de hipertensión en el futuro. Financiamiento FONDECYT 1100356.

HIPERALDOSTERONISMO FAMILIAR TIPO 1 (REMEDIABLE POR GLUCOCORTICOIDES) EN PACIENTES HIPERTENSOS PEDIÁTRICOS CHILENOS.

M. Aglony¹, H. García¹, A. Martínez-Aguayo¹, C. Carvajal², C. Campino², L. Bolte¹, R. Bancalari¹, C. Avalos¹, C. Loureiro¹, K. Brinkmann³, V. Giadrosich⁴, V. Mericq⁵, A. Rocha⁵, P. Trejo², A. Ávila³, V. Pérez¹, A. Inostroza⁶, C. Fardella⁵.

¹División Pediatría y ²Depto Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile. ³Depto Pediatría, Hospital Regional de Punta Arenas. ⁴Depto Pediatría, Universidad de Valparaíso. ⁵Instituto Investigación Materno Infantil (IDIMI), Universidad de Chile. ⁶Depto Nefrología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-1) (OMIM, #103900) es un trastorno autosómico dominante causado por un gen quimérico (GQ)

CYP11B1/CYP11B2 que produce aldosterona, bajo control de ACTH. La prevalencia en la población pediátrica no se ha establecido y su presentación clínica no está bien definida. La importancia de su diagnóstico radica en que existe un tratamiento etiológico, que normaliza los niveles plasmáticos de aldosterona y con ello el cuadro hipertensivo, y detiene el daño endotelial ejercido por Aldosterona elevada en forma independiente de la presión arterial. **Objetivo:** Evaluar la prevalencia de HF-1 en niños hipertensos y describir sus características clínicas y bioquímicas. **Sujetos y Métodos:** Se estudiaron 120 niños hipertensos no tratados entre 4 y 16 años de edad, con un diseño de estudio de corte transversal. El diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) se realizó según normas estandarizadas (Task Force 2004 y Guías JNC 7). En todos ellos se determinó las concentraciones plasmáticas de potasio (K), aldosterona (AP), actividad de renina (ARP), se calculó la relación aldosterona/renina (RAR) y se realizó la detección del GQ mediante XL-PCR. De acuerdo a nuestros resultados en población pediátrica normotensa chilena se consideró RAR elevada > 13,5 (Hypertension 2010; 56: 391-396). **Resultados:** Se encontró 4/120 (3,3%) niños con GQ pertenecientes a 4 familias no relacionadas. Todos tenían RAR muy elevada (rango: 49 a 161,3). El mismo estudio se realizó en 21 familiares de primer grado de los sujetos con GQ, resultando afectados 9/21 familiares. Analizando en conjunto los 13 sujetos con GQ, (4 niños casos índice más 9 familiares) 9/13 presentaron HTA grave (el menor tenía 4 años de edad y debutó con un accidente vascular encefálico), 3/13 tenían pre-hipertensión y 1/13 era normotensa. ARP suprimida (< 0,3 ng/ml/h) en 6/13 (46,2%) e hipokalemia (K < 3,5 mEq/L) sólo en 3/13 (23%) pacientes. Se observó niveles elevados de AP (> 16 ng/dL) en 10/13 (76,9%) (rango: 8,1-69,4 ng/dL) y RAR elevada en 12/13 (92,3%) pacientes afectados. **Conclusiones:** 1) La prevalencia de HF-1 en pacientes hipertensos pediátricos fue muy alta en aquellos con RAR elevada. 2) Su expresión clínica y bioquímica es variable, incluso dentro de una misma familia. 3) En base a nuestros resultados se sugiere realizar estudio genético de GQ en todo niño hipertenso con RAR elevada. Financiamiento: FONDECYT 1100356.

EL MENOR PESO DE RECIÉN NACIDO SE ASOCIA CON MAYORES CONCENTRACIONES DE ALDOSTERONA PLASMÁTICA Y CORTISOL EN NIÑOS DE LA COMUNIDAD.

R. Bancalari, M. Aglony, A. Martínez-Aguayo, C. Campino, H. García, L. Bolte, C. Avalos, C. Loureiro, C. Carvajal, A. Ávila, V. Pérez, A. Inostroza, C. Fardella.

Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: El menor peso de recién nacido se ha asociado a hipertensión en la vida adulta. Sin embargo, la fisiopatología de este fenómeno aun no ha sido bien definida. Modelos animales sugieren el rol del sistema renina angiotensina aldosterona. **Objetivo:** Caracterizar la asociación entre el peso de recién nacido (PRN) con la aldosterona plasmática (AP), cortisol, actividad de renina plasmática (ARP) y presión arterial (PA) en sujetos reclutados de la comunidad. **Diseño:** Estudio de corte transversal. Sujetos: individuos con edades entre los 4 y 16 años, reclutados en forma voluntaria desde la comunidad. **Método:** La PA fue medida siguiendo las recomendaciones publicadas. Se calculó el índice de presión arterial sistólico y diastólico, usando la PA observada/percentil 50 de PA para sexo, edad y talla (Fourth Report of Task Force). Entre las 8:00 a 9:00 am se obtuvo sangre venosa para determinar las concentraciones de AP, cortisol y ARP. Se recolectó orina entre las 7:00 pm a 7:00 am para determinar cortisol libre urinario (CLU) y creatinina urinaria. Se calculó el percentil del índice de masa corporal (IMCp; EpiNut, CDC 2000). Las variables fueron

transformadas a logaritmo para analizar su asociación con prueba de Pearson. **Resultados (mediana y rango):** Se analizaron 325 sujetos (mujeres, 48,3%), con una mediana de edad de 11,3 años (rango; 4,9 a 15,5 años); PRN-puntaje z 0,22 (rango; -3,4 a 4,6); IMCp 88,7 (rango; 0,1 a 99,9). El PRN-puntaje z fue inversamente proporcional con el índice de PAD ($r = -0,119$; $p = 0,03$), aldosterona plasmática ($r = -0,126$; $p = 0,02$) y cortisol ($r = -0,148$; $p = 0,01$). Esta asociación persiste después de ajustar por IMCp. No se encontró asociación entre el PRN-puntaje z con el índice de PAS ($p = 0,25$), ARP ($p = 0,13$) y UFF/Cr ($p = 0,05$). **Conclusión:** El peso de recién nacido esta inversamente asociado con la presión arterial diastólica, aldosterona y cortisol plasmático, independiente del BMI. Esto sugiere una programación fetal del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal.

NUEVO SÍNDROME DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL FAMILIAR, DE ORIGEN ADRENAL, ASOCIADO AL GEN QUIMÉRICO CYP11B1/CYP11B2.

C. Carvajal¹, M. Aglony², A. Martínez-Aguayo², C. Campino¹, H. García², L. Bolte², R. Bancalari², C. Avalos², C. Loureiro², V. Giadrosich³, P. Trejo¹, S. Machiavello³, D. Barrera³, R. Fernández³, M. Bozinovic³, C. Fardella¹.

Departamento de ¹Endocrinología y ²División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile. ³Departamento de Pediatría, Universidad de Valparaíso. ³Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

El hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I) es un desorden autosómico dominante causado por una recombinación desigual entre el gen que codifica para 11 β -hidroxilasa (CYP11B1) y aldosterona sintasa (CYP11B2) lo que da origen a un gen quimérico (GQ) CYP11B1/CYP11B2 que presenta actividad de aldosterona sintasa regulada por ACTH y no por angiotensina II. **Objetivo:** Investigar una nueva forma de presentación de esta enfermedad en relación a su herencia y parámetros clínico-bioquímicos. **Sujetos y Métodos:** Se estudiaron 3 generaciones de una familia chilena de etnia hispano-americana, siendo el caso índice (III-2) un adolescente de 15 años que debutó con HTA grave y cuyo estudio bioquímico mostró normokalemia con hiperaldosteronismo primario. El resto de la familia estudiada correspondió a 14 sujetos de las generaciones II (6/14) y III (8/14); uno de los sujetos de la generación II no tiene completa filiación con el resto de sus hermanos (II-6). En todos ellos se midió y clasificó su presión arterial según normas estandarizadas (Task Force 2004 y Guías JNC 7). En sangre se midió aldosterona (AP), actividad de renina (ARP) y K⁺; se calculó la relación AP/ARP (RAR) considerándose elevada mayor a 25; y se determinó la presencia del gen quimérico CYP11B1/B2 mediante XL-PCR y análisis de secuencia. **Resultados:** De los 14 familiares estudiados: 3/14 eran menores de 16 años, 2 de ellos resultaron hipertensos en estadio 2 y una normotensa, los 3 hermanos presentaron normokalemia y RAR elevada. En los pacientes adultos ($n = 11$) se encontró hipertensión arterial en etapa 1 (4/11), en etapa 2 (2/11), en etapa 3 (3/11) y prehipertensos (2/11); hipokalemia ($K < 3,5$ mEq/L) sólo en 1/11 y RAR elevado sólo en 2/11. El estudio molecular demostró la presencia del GQ en el 100% de los descendientes, excepto en el sujeto II-6 que sólo comparte filiación materna. **Conclusión:** Se describe por primera vez un nuevo síndrome, de hipertensión arterial familiar, de origen adrenal asociado a GQ, con diferencias en la expresión clínica, bioquímica y molecular. En este subtipo la mayoría de los afectados (91%) no tienen hiperaldosteronismo y el pedigree sugiere un nuevo tipo de transmisión genética que afecta al 100% de la descendencia estudiada. Financiamiento FONDECYT 1100356 y FONDEF D08i1087.

RENDIMIENTO Y VARIABILIDAD DEL CORTISOL SALIVAL NOCTURNO EN EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE CUSHING

M. García, J. Cerda, T. Quiroga, M. Goycoolea, N. Wohllk, O. Padilla, D. Meza, C. Carrasco.

Departamentos de Endocrinología, Laboratorios Clínicos, Salud Pública y Medicina Interna, Pontificia Universidad Católica de Chile - Instituto de Neurocirugía.

El cortisol salival nocturno (CSN) ha sido incorporado por las normas internacionales en el diagnóstico de Síndrome de Cushing (SC), sugiriendo la toma de dos muestras. Sin embargo, no se ha comparado el rendimiento de mediciones únicas *versus* repetidas y en Chile no hay estudios que evalúen el rendimiento de CSN en SC. **Objetivos:** Determinar la variabilidad y valor de corte del CSN para el diagnóstico de SC utilizando un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia automatizado (sensibilidad 0,018 $\mu\text{g/dl}$). **Diseño experimental:** Diseño transversal con reclutamiento prospectivo de pacientes. **Pacientes y Métodos:** Se incluyeron 3 grupos de pacientes. Grupo I pacientes con SC confirmado ($n = 15$), grupo II pacientes con sospecha de SC referidos por presentar a lo menos tres características clínicas sugerentes ($n = 35$) y grupo III voluntarios sanos ($n = 64$). En todos ellos se cuantificó el cortisol libre urinario (CLU) y se tomaron dos mediciones de CSN a las 23:00 hrs, en días consecutivos. El punto de corte asociado a la mayor sensibilidad y especificidad se estableció mediante análisis con curva ROC, y la variabilidad entre ambas mediciones se evaluó mediante el método de Bland y Altman. **Resultados:** No se demostró SC en los pacientes del grupo II. No hubo diferencias significativas entre los grupos II y III en las mediciones de CLU (mediana 42,2 vs 36,2 $\mu\text{g/gcreat}$, $p = 0,764$), CSN1 (mediana 0,087 vs 0,089 $\mu\text{g/dL}$, $p = 0,913$) y CSN2 (mediana 0,092 vs 0,089 $\mu\text{g/dL}$, $p = 0,698$), siendo incluidos en un único grupo control ($n = 99$). El grupo I presentó niveles significativamente más elevados de CLU, CSN1, CSN2 (mediana 497 $\mu\text{g/gcreatinina}$; 0,669 $\mu\text{g/dL}$ y 0,511 $\mu\text{g/dL}$ respectivamente) en comparación a los controles. Considerando la medición más alta de CSN para cada paciente, el área bajo la curva ROC fue 0,993 (IC95% 0,981-1,005). Un valor de CSN $\geq 0,208$ $\mu\text{g/dl}$ en una de las muestras presentó una sensibilidad (S) de 100% y especificidad (E) de 91,9%, superior al rendimiento obtenido al considerar una sola medición (para 100% de S, 58,6% de E). El promedio de las diferencias entre ambas mediciones (CSN2-CSN1) fue de +0,034 $\mu\text{g/dL}$, siendo mayor en los pacientes con SC (+0,238; rango -0,845 a +1,480) en comparación a los controles (+0,003; rango -0,075 a +0,185). **Conclusiones:** Se valida por primera vez en nuestro país el CSN en el diagnóstico de SC con buen rendimiento. Nuestro estudio confirma la utilidad de dos mediciones dada la variabilidad del CSN en el SC.

IMPORTANCIA DE LA TIROGLOBULINA PREABLATIVA COMO PREDICTOR DE RECIDIVA EN EL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES.

R. Díaz, J. Véliz, N. Wohllk.

Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente, Laboratorio IEMA, Santiago, Chile.

Objetivo: La importancia de medir la tiroglobulina sérica preablative (pTg) en cáncer diferenciado de tiroides (CDT) es aún incierta. Las guías ATA mencionan que un nivel bajo de pTg al momento de la ablación, tiene un excelente valor predictivo negativo para predecir

ausencia de enfermedad residual pero su medición no se incluye como recomendación. El objetivo de nuestro estudio fue investigar el valor pronóstico de pTg para predecir la remisión libre de enfermedad usando análisis ROC. **Sujetos y Métodos:** En un estudio retrospectivo, se estudiaron 90 pacientes con cáncer diferenciado de tiroides tratados con tiroidectomía total o casi total seguido de ablación del remanente con ¹³¹I. Se excluyeron pacientes con anticuerpos antitiroglobulina y aquellos que tenían evidencia imagenológica de metástasis extracervicales. Finalmente, 65 pacientes fueron analizados (9 hombres, 56 mujeres; rango de edad, 17–80 años; edad media ±SD, 49,3 ± 15,1 años). La histología reveló cáncer papilar en 56 pacientes y cáncer folicular en 9 (incluyendo 2 carcinomas de células de Hürthle). La concentración de pTg fue determinada a través de un ensayo inmunométrico (immulite, DPC-Siemens) justo antes de ablación con ¹³¹I. Los valores de corte de pTg con la más alta precisión fueron calculados con análisis ROC. La recurrencia fue definida por biopsia quirúrgica o por niveles séricos de Tg estimulada (con suspensión de sustitución hormonal) ≥ 10 ng/ml durante el seguimiento. **Resultados:** Durante los 36,1 ± 23,8 meses de seguimiento, 20% (13/65) de los pacientes presentaron recurrencia de enfermedad, la cual ocurrió en los primeros 12 meses en el 69% (9/13). Los niveles de pTg en los pacientes con y sin recurrencia de enfermedad fueron de 38,0 ± 15,4 ng/ml y 6,4 ± 1,0 ng/ml respectivamente (p < 0,0001). Los niveles de pTg fueron un indicador independiente para predecir remisión libre de enfermedad (valor de corte de pTg de 10 ng/ml), VPN 95,6%, sensibilidad 84,6%, especificidad 84,6%. A los 12 meses de seguimiento el 97,8% de los pacientes con pTg < 10 ng/ml estaban libres de enfermedad vs 57,8% de los que tenían pTg ≥ 10 ng/ml (HR 16,7 CI 3,67- 76,43; p < 0,0001). **Conclusiones:** La medición de pTg proporciona una herramienta útil para el diagnóstico precoz de recurrencia y remisión. Un nivel de pTg < 10 ng/ml tiene un excelente VPN para predecir ausencia de enfermedad residual. Esta información podría ser de importancia clínica para el seguimiento de los pacientes.

POTENCIAL PARTICIPACIÓN DEL RECEPTOR DE QUIMIOQUINAS EN LAS METÁSTASIS LINFÁTICAS DEL CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES.

H. González D.¹, A. Leiva², K. Böhmwald², A. Solar¹, L. Veliz¹, A. Kaler-gis², C. Riedel². Pontificia Universidad Católica de Chile¹, Universidad Andrés Bello².

Introducción: El cáncer papilar de tiroides (CPT) tiene una llamativa alta frecuencia de metástasis hacia los linfonodos cervicales que contrasta con la baja frecuencia de metástasis hematógena. Los mecanismos moleculares que determinan este patrón de diseminación son desconocidos. Los receptores de quimioquina poseen un rol fundamental en la destinación de células inflamatorias y podrían estar vinculados en el proceso de metástasis linfática en el CPT, como ha sido reportado para otros tumores. El objetivo de este estudio fue evaluar el patrón de expresión y la importancia funcional de los receptores de quimioquinas en el CPT. **Materiales y Método:** La expresión de receptores quimioquinas fue analizada en el tejido tiroideo tumoral y no maligno (control) de pacientes con CPT sometidos a tiroidectomía total, así como también en una línea celular derivada de CPT (TPC1). La capacidad quimiotáctica, de invasión, de proliferación y de resistencia a la apoptosis de las células tumorales, fue evaluada por ensayos de invasión en matrigel, incorporación de BrdU y ensayo de TUNEL, respectivamente. Para los análisis estadísticos se utilizó test de T para muestras pareadas. **Resultados:** Se incluyeron 30 pacientes. Se evidenció una expresión significativamente aumentada de CCR3 y CXCR3 en muestras de CPT comparadas con el tejido no maligno, tanto por inmunohistoquí-

mica como por citometría de flujo (2,5 y 3,5 veces, respectivamente, p< 0,005). La mayor parte de la tinción de fue localizada en el intracelular. Estudios funcionales revelaron un aumento en la capacidad de migración e invasión, así como también una mayor sobrevivencia (resistencia a la apoptosis) y capacidad de proliferación de las células tumorales expuestas al ligando de CCR3 (CCL11). **Discusión:** La expresión aumentada de CCR3 en el CPT está asociada a una mayor agresividad de las células tumorales y podría contribuir al proceso de metástasis linfáticas en este tipo de tumor. Proyecto Consorcio en Biomedicina área 2. Núcleo Milenio de inmunología e inmunoterapia.

METÁSTASIS A DISTANCIA EN CÁNCER DE TIROIDES DERIVADO DEL EPITELIO FOLICULAR: EFICACIA DE RADIOYODO EN LOS DISTINTOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS EVALUADO EN 301 PACIENTES.

H.P. Tala¹, G. Rondeau¹, R.A. Ghossein², J.A. Fagin¹, R.K. Grewal³, S. M. Larson³, R.M. Tuttle¹ ¹División de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna. ²Departamento de Patología, ³División de Medicina Nuclear, Departamento de Radiología, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Estados Unidos.

	CFT	CPT-VF	CPT	CPT-CA	CTPD	CCH
Pacientes (n)	28	37	88	24	94	30
Pacientes con MD RAI (+) (%)	87%	89%	66%	63%	70%	32%
Sobrevida media en paciente RAI (+) (años)	9,0	11,7	11,6*	4,5	6,5	5,3
Sobrevida media en pacientes RAI (-) (años)	NA	NA	7,1 *	NA	8,2	6,2

NA: No apropiado por n pequeño. *: p < 0,05

El radioyodo (¹³¹I) es el tratamiento mayormente utilizado en cáncer de tiroides derivado del epitelio folicular (CTEF) con metástasis a distancia (MD). Existe información insuficiente respecto a la eficacia en los distintos subtipos histológicos. **Objetivos:** 1) Evaluar el porcentaje de pacientes con MD ávidas por ¹³¹I (RAI+) en cada uno de los principales subtipos histológicos. 2) Evaluar el impacto del tratamiento en la sobrevivencia en cada uno de los subtipos histológicos. **Métodos:** Pacientes con MD referidos a medicina nuclear entre los años 1998 y 2010 fueron evaluados en forma retrospectiva. En cada paciente se analizó el rastreo sistémico (RS) post-tratamiento y se evaluó el porcentaje de pacientes con MD RAI(+) en cada uno de los subtipos histológicos (folicular (CFT), papilar (CPT), CPT variante folicular (CPT-VF), CPT variante células altas (CPT-CA), carcinoma de células de Hürthle (CCH) y carcinoma pobremente diferenciado (CTPD)). La eficacia del ¹³¹I en cada subtipo histológico fue evaluada mediante análisis de sobrevivencia global (kaplan-meyer, seguimiento medio de 4.9 años). **Resultados:** Un total de 301 cumplieron los criterios de inclusión. La edad promedio fue de 59 años, 51% fue de sexo femenino. En global, un 68% presentó lesiones RAI (+). En la tabla se detalla el porcentaje de pacientes con MD RAI (+) para cada subtipo histológico y la sobrevivencia global (según tipo histológico y adiver por ¹³¹I). **Conclusiones:** Más de 2/3 de los pacientes presentan lesiones RAI (+), a excepción del CCH. Sin embargo, CPT-CA, CTPD y CCH se asocian a una pobre sobrevivencia global, aun cuando presentan lesiones RAI (+). Esto plantea una posible falta de efecto clínicamente relevante del ¹³¹I en estos subtipos histológicos.

DESREGULACIÓN DEL SISTEMA DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA EN ENDOMETRIO EUTÓPICO DE MUJERES CON ENDOMETRIOSIS.

M. Pino, M. Torres, C. Pinto, L. Pardo, K. Jurado, F. Gabler, M.A. Boric, M.C. Johnson.
IDIMI, Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, HCSBA, Santiago, Chile.

La expresión endometrial del TNF y de sus receptores no está bien establecida durante el ciclo menstrual. En endometriosis, el TNF y sus receptores solubles (sTNFR1 y sTNFR2) están aumentados en el fluido peritoneal. La enzima TACE, que cliva al TNF, podría estar involucrada. **Objetivo:** Estudiar TNF, TACE, TNFR1, TNFR2 y sus formas solubles en el endometrio eutópico de mujeres sin y con endometriosis. **Diseño Experimental:** Biopsias de endometrios de mujeres con y sin endometriosis: 1 trozo se incluyó en parafina (fechaje, inmunohistoquímica), 2 trozos se congelaron a -80°C (RNA, proteínas: RT-PCR, ELISA), 2 trozos se incubaron 4 horas (ELISA). **Sujetos y Métodos:** En endometrios eutópicos de mujeres sin (controles; n = 33) y con endometriosis (endometriosis; n = 37) se estudió el mRNA de TNF, TACE, TNFR1 y TNFR2, la localización proteica de TNF, TNFR1 y TACE y la concentración de TACE (tejido), de sTNFR1 y sTNFR2 (medio de cultivo). Estadística: t-Student, ANOVA. Aprobado por comité de ética institucional. **Resultados:** La expresión del mRNA de TNF, TNFR1, TNFR2 y TACE fue constante en endometrio control, a diferencia de endometriosis donde TNF fue mayor 166% en fase proliferativa, TNFR1 40% en fase secretora y TACE menor 35% en la fase secretora *versus* el control; TNFR2 fue mayor 66% en fase proliferativa *versus* secretora. El porcentaje de células TNF positivas fue menor en células epiteliales y estromales en endometrio control proliferativo *versus* secretor y de endometriosis. La proteína de TNFR1, presente en el epitelio y estroma, fue mayor en la fase proliferativa que en la secretora en ambos endometrios, detectándose 72% y 158% más células epiteliales positiva en endometriosis que en control proliferativo y secretor, respectivamente. En el endometrio control, la proteína de TACE fue constante durante el ciclo; en endometriosis fue mayor 52% en epitelio y 145% en estroma *versus* control secretor. Mayor concentración de sTNFR1 y sTNFR2 fue encontrada en medios de cultivo de explantes endometriales control (40% y 211%) y endometriosis (71% y 306%) en fase proliferativa *versus* secretora, respectivamente. **Conclusión:** En endometriosis, la mayor presencia de TNFR1 durante el ciclo menstrual y de TACE en la fase secretora, que coinciden con la de TNF, sugiere una acción endometrial local aumentada y una mayor liberación del TNF unido a membrana hacia el lumen glandular y exudado estromal. Posiblemente otro mecanismo está involucrado en el clivaje de los receptores. FONDECYT 1080229.

EXPRESIÓN DEL GPER1, RECEPTOR DE ESTRADIOL ACOPLADO A PROTEÍNA G, RE α Y DE LAS DISTINTAS ISOFORMAS DEL RE β EN ENDOMETRIO EUTÓPICO DE MUJERES CON Y SIN ENDOMETRIOSIS.

G. Araya, J. Castro, P. Hidalgo, M. Torres, M. Pino, M.A. Boric, L. Pardo, C. Jesam, A. Fuentes, M.C. Johnson.
Instituto de Investigaciones Materno-Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago, Chile.

La acción clásica del E₂ está mediada por receptores RE α y RE β , que presentan patrones diferenciales de expresión y distribución celular e incluso acción opuesta de sus isoformas. En el endometrio hay un pre-

dominio de RE α sobre RE β (RE β 1), pero se desconoce la expresión de otras isoformas de RE β (RE β 2, RE β 4, RE β 5) y del receptor acoplado a proteína G, GPER1, que une estradiol y que activa vías no-genómicas. **Objetivo:** Estudiar el patrón temporo-espacial de la expresión de RE α , RE β 1, RE β 2, RE β 4, RE β 5 y GPER1 en endometrio proveniente de mujeres con y sin endometriosis durante el ciclo menstrual. **Diseño Experimental:** Biopsias de endometrios de mujeres en edad reproductiva con y sin endometriosis. Un trozo se incluyó en parafina para fechaje e inmunohistoquímica (IHQ) y el resto se congeló a -80°C para estudiar el mRNA (RT-PCR) y proteínas (Western Blot, WB). **Sujetos y Métodos:** En endometrios eutópicos de mujeres con (endometriosis, n = 21) y sin (control, n = 20) endometriosis se realizó IHQ, RT-PCR y WB previo fechaje en fases proliferativa y secretora del ciclo menstrual. Aprobado por el comité de ética institucional. Estadística t-student y ANOVA. **Resultados:** La presencia de RE α se detectó en núcleos de células epiteliales y estromales principalmente en fase proliferativa disminuyendo fuertemente en la fase secretora; contrariamente, RE β se localizó en el citoplasma de ambos compartimientos celulares de endometrios control y endometriosis. En forma similar, la inmunotinción de GPER1 fue detectada en la región citoplasmática de las células endometriales. El mRNA de RE α fue constante en endometrio control, a diferencia de endometriosis 170% mayor que el control proliferativo. Los niveles del mRNA de las diferentes isoformas de RE β fueron mínimos en el control, en contraste al de endometriosis que mostró una expresión mayor de RE β 1 (122%) y RE β 4 (256%) en fase proliferativa y de RE β 1 (115%), RE β 2 (75%) y RE β 4 (102%) en fase secretora respecto al control. En ambos grupos de endometrio, RE β 5 fue débilmente expresado. El nivel de mRNA de GPER1 no se modificó en endometrio control durante el ciclo, pero fue 146% mayor en endometriosis respecto al control proliferativo. **Conclusión:** Estos datos sugieren que en tejido endometrial eutópico de mujeres con endometriosis la acción de E₂ sería distinta e incluso involucraría vías de señalización alternativas debido a la expresión aumentada de RE α , RE β 1, RE β 2, RE β 4 y GPER1, hallazgos que contribuirían a su fisiopatología. FONDECYT 1080229.

ESTIMACIÓN DE LA ESTEROIDOGÉNESIS Y RESERVA OVÁRICA EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO DESDE LA EDAD REPRODUCTIVA TARDÍA HASTA EL INICIO DE LA TRANSICIÓN MENOPÁUSICA.

A. Ladrón de Guevara^{1,2}, J. Preisler², F. Vásquez¹, C. Guzmán¹, M. Maliqueo², B. Echiburú², N. Crisosto², M. Bianchi³, T. Sir-Petermann^{1,2,3}.
¹Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina, Hospital San Juan de Dios; ²Laboratorio de Endocrinología sede Occidente; ³Departamento de Obstetricia y Ginecología, Clínica Las Condes.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una alteración endocrino metabólica prevalente en la mujer premenopáusica, caracterizada por oligoamenorrea, hipersecreción de andrógenos y morfología ovárica típica en la ecografía. La fisiopatología del SOP hacia el final de la etapa reproductiva es parcialmente conocida. En la mujer sana a partir de los 35 años se inicia la edad reproductiva tardía. En esta etapa se produce una disminución del número de folículos ováricos y un ascenso discreto de la FSH con ciclos menstruales regulares. Alrededor de los 40 años comienza la transición menopáusica, caracterizada por la prolongación de los ciclos menstruales y una marcada disminución de folículos ováricos lo que se prolonga hasta la menopausia. Las mujeres con SOP por tener niveles elevados de andrógenos e insulina y una masa folicular aumentada, podrían presentar una fisiopatología diferente en estos periodos y por ende en el debut de la menopausia. **Objetivo:** es-

Trabajos Libres de presentación oral

tablecer si existen diferencias en la esteroidogénesis y reserva ovárica entre mujeres sanas y con SOP que se encuentren entre el período de la edad reproductiva tardía y el inicio de la transición menopáusica. **Método:** Se evaluó a 20 mujeres con SOP (según criterios NIH) y a 20 voluntarias sanas entre 35 y 40 años de edad. Se consignaron características clínicas y se realizó un test de análogo de GnRH con medición de gonadotrofinas, andrógenos, SHBG y hormona antimülleriana (AMH), además de una ecografía transvaginal con conteo de folículos antrales. Adicionalmente se evaluó la presencia de síndrome metabólico (SM) en ambos grupos (ATPIII). **Resultados:** No hubo diferencias significativas en los niveles basales de LH, FSH y estradiol entre ambos grupos. Los niveles post estímulo de FSH fueron más bajos y de estrógenos más altos en las mujeres con SOP ($P < 0,05$). Tanto el volumen ovárico como el conteo folicular fueron significativamente más altos en el grupo SOP ($P < 0,05$). La concentración de AMH fue significativamente mayor en el grupo SOP versus grupo control. El SM se presentó en el 33% de las mujeres SOP y en el 7% del grupo control. Conclusión: estos datos preliminares establecen que al final de la etapa reproductiva, las mujeres con SOP tienen mayor masa folicular y por lo tanto, mayor reserva ovárica comparada con las mujeres controles. Esto sugiere que en el SOP se podría producir un retardo en el inicio de la transición a la menopausia. Proyecto SOCHED 2009-5

RELACIÓN ENTRE PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y MARCADORES DE RESISTENCIA INSULÍNICA DURANTE LA PUBERTAD EN HIJAS DE MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.

M. Maliqueo, B. Echiburú, F. Pérez-Bravo, J. Galgani, N. Crisosto, A. Ladrón de Guevara, F. Vásquez, T. Sir-Petermann.
Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile y Laboratorio de Genómica Nutricional, Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Recientemente, hemos establecido que las hijas prepúberes de mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) presentan algunas alteraciones metabólicas propias de este síndrome. Sin embargo, la resistencia insulínica (RI), evaluada por ISI composite, se manifiesta a partir del estadio de Tanner IV del desarrollo puberal. Recientemente, se ha planteado que el desarrollo de RI se asocia a una baja capacidad de expansión del tejido adiposo subcutáneo, lo que se traduce en un aumento de la masa grasa visceral y consecuencias metabólicas deletéreas. **Objetivo:** evaluar la relación entre diversos parámetros antropométricos y marcadores de RI en hijas de mujeres con SOP durante el desarrollo puberal. **Metodología:** Se estudiaron 70 hijas nacidas de mujeres con SOP (HSOP) y 50 hijas nacidas de mujeres controles (HC) en los distintos estadios de Tanner. Ambos grupos de niñas fueron pareados por edad, IMC y estadio de Tanner. En todas ellas se evaluó el peso, talla, diámetro de cintura y pliegues cutáneos (braquial, bicipital, tricipital, suprailíaco y subescapular). Se calculó el IMC y la sumatoria de pliegues (SumP). Además, se realizó una prueba de tolerancia a la glucosa oral con medición de glucosa e insulina (0, 30, 60, 90 y 120 min). La sensibilidad a la insulina (SI) se evaluó mediante ISI composite. En la muestra basal se midió adiponectina, leptina y SHBG. **Resultados:** En todos los estadios de Tanner la SumP y los niveles de leptina tendieron a ser mayores en HSOP en comparación a HC. La concentración de sérica de adiponectina fue menor y la insulina post-carga fue mayor en HSOP en comparación HC ($p < 0,05$). Las HSOP en Tanner I y II mostraron una correlación negativa entre la SumP y los niveles de adi-

ponectina ($r = -0,838$; $p = 0,001$ y $r = -0,456$; $p = 0,035$), ISI composite ($r = -0,534$; $p = 0,045$ y $r = -0,571$; $p = 0,026$) y la concentración sérica de SHBG ($r = -0,596$; $p = 0,029$ y $r = -0,887$; $p = 0,001$). Estas correlaciones no se observaron en los estadios III, IV y V. En las HC no se observaron correlaciones entre parámetros antropométricos y marcadores de RI en ningún estadio de Tanner. **Conclusiones:** Estos datos sugieren que las HSOP en estadios tempranos del desarrollo sexual presentan una expansión de la masa grasa subcutánea que se asocia con IR. En estadios de Tanner más avanzados se observa una menor expansión del tejido adiposo y un aumento de la RI. FONDECYT 1071007.

FUNCIÓN GONADAL DE HIJOS E HIJAS DE MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO TRATADAS CON METFORMINA DURANTE EL EMBARAZO.

T. Sir Petermann, N. Crisosto, A. Ladrón de Guevara, M. Maliqueo, B. Echiburú, P. Rojas, M. Recabarren, H. Lara, S. Recabarren.
Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de Chile; Laboratorio de Fisiología y Endocrinología Animal, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Concepción, Campus Chillán y Laboratorio de Neurobioquímica, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile.

Se ha planteado que un ambiente intrauterino adverso puede modificar la función endocrino-metabólica del feto, lo que se hace evidente en su etapa posnatal. Un adecuado control del embarazo sería la primera medida para prevenir este efecto deletéreo. Hemos establecido que los niveles de insulina y de esteroides sexuales están elevados durante el embarazo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), lo cual disminuye con la administración de metformina. **Objetivo:** Establecer el efecto del tratamiento con metformina durante el embarazo sobre las características antropométricas y la función gonadal en hijos/as de mujeres con SOP durante la infancia temprana. **Metodología:** Se estudiaron 6 hijos y 14 hijas, nacidos de madres con SOP que recibieron metformina durante el embarazo (HSOP+M) y 21 hijos y 25 hijas, nacidos de madres no tratadas (HSOP). Se consignaron parámetros antropométricos al nacer y al momento del estudio. A los 2-3 meses de vida se evaluó la función gonadal mediante determinaciones basales de gonadotrofinas, esteroides sexuales y AMH. **Resultados:** Se observó una disminución de diabetes gestacional en las madres tratadas en comparación a las no tratadas (14% vs 36%). En HSOP+M no se observaron pequeños ni grandes para la edad gestacional, en comparación al grupo HSOP (10,0% y 3,3%, respectivamente). Los parámetros antropométricos al momento de nacer y a los 2-3 meses de vida fueron comparables en ambos grupos de hijos/as. En ambos sexos, la concentración de gonadotrofinas y esteroides sexuales fueron similares entre HSOP+M y HSOP. La concentración sérica de AMH fue significativamente menor en las hijas HSOP+M en comparación a las hijas HSOP (11,4 (3,0-55,6) vs 34,2 (3,0-84,4) pmol/l, $p < 0,05$). En los hijos HSOP+M, la concentración sérica de AMH fue comparable al de los HSOP (1194,6 (395,3-2241,6) vs 925,0 (457,3-1401,7) pmol/l, respectivamente). **Conclusión:** estos datos preliminares muestran que la administración de metformina a la madre con SOP disminuye la prevalencia de diabetes gestacional y corrige el peso de nacimiento de sus hijos/as. Además, la disminución de la concentración de AMH sugiere que la administración de metformina a la madre con SOP disminuye la reserva ovárica en las hijas de mujeres con SOP. En los hijos varones de estas mujeres, metformina no modificó los niveles de AMH, lo que probablemente se deba a un fenómeno de dimorfismo sexual. FONDECYT 1071007 y 1090031.

LA MORFOLOGÍA DE OVARIO POLIQUÍSTICO (PCOM): ALTA PREVALENCIA DURANTE LA ADOLESCENCIA Y SE ASOCIA A NIVELES ELEVADOS HORMONA ANTI-MÜLLERIANA.

C. Villarroel, P. Merino, G. Iñiguez, E. Codner.

Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Objetivos: 1. Investigar la prevalencia de PCOM en diferentes grupos etarios durante la segunda década de vida. 2. Estudiar la relación de PCOM con esteroides sexuales, gonadotrofinas, insulina, Inhibina B (InhB) y hormona Anti-Mülleriana (AMH). **Métodos:** Se estudiaron 75 adolescentes sanas (Edad: 12-19,9 años) con ciclos regulares y sin antecedentes de hiperandrogenismo. Ellas fueron divididas en tres grupos etarios: G1 (12-14,9 años), G2 (15 a 16,9 años) y G3 (17 a 19,9 años). En la fase folicular temprana se realizó: 1) Examen físico: puntaje de Ferriman Gallway (FG), Índice de masa corporal (BMI), e índice cintura cadera (WHR). 2) Ecografía ginecológica transabdominal. Se definió PCOM como ≥ 12 folículos antrales entre 2 a 9 mm y/o volumen ovárico ≥ 10 ml. 3) Medición de FSH, LH, estradiol (E2), andrógenos, SHBG, índice de andrógenos libre (IAL), glicemia, insulina, HOMA, InhB, AMH. Se calculó el BMI ajustado por edad y se expresa como BMI-SDS. Análisis estadístico: Los resultados se reportan $\pm$ error estándar de la media (SEM) o proporciones (%). Prueba T de Student, Pearson χ^2 , correlación de Pearson y regresión lineal para ajustar por BMI-SDS. **Resultados:** Se observó PCOM en 33,3%, de las adolescentes. La prevalencia de PCOM en G1, G2 y G3: 31,8%; 33,3%; y 34,5% ($P = 0,8$), respectivamente). Los grupos PCOM y normal (N) presentaron valores similares de edad, edad ginecológica, FG, BMI, BMI-SDS, WHR, andrógenos, IAL, E2, SHBG, insulina y HOMA IR. PCOM presentó menores niveles de FSH vs N ($5,4 \pm 0,3$ mUI/ml; $6,2 \pm 0,3$ mUI/ml, respectivamente, $P = 0,046$), mayores niveles de AMH ($72,5 \pm 6,1$ pmol/ml; $33,4 \pm 2,7$ pmol/ml, $P = 0,009$). Estas diferencias se mantuvieron al ajustar por BMI-SDS. Los valores de inhB fueron similares en PCOM y N ($56,8 \pm 5,1$ pg/ml vs $53 \pm 3,6$ pg/ml, $P = 0,5$). Encontramos una correlación positiva entre AMH y volumen ovario promedio (VOP) y también con número de folículos con AMH ($r = 0,4$ $p < 0,0001$; $r = 0,4$ $p = 0,02$, respectivamente), y VOP con InhB ($r = 0,3$ $p = 0,009$). Las niñas con patrón multifolicular (6-11 folículos de 5-10 mms) presentaron iguales niveles hormonales que las N. **Conclusión:** PCOM es frecuente en adolescentes sanas. La prevalencia de PCOM no cambia durante segunda década de vida. PCOM no se asocia hiperandrogenemia o hiperinsulinemia. Los altos niveles de AMH y bajos niveles de FSH sugieren que PCOM presenta un mayor número de folículos durante esta época de vida. FONDECYT N° 1100123.

SÍNTOMAS DEPRESIVOS SE ASOCIAN A MAYOR CORTISOL PLASMÁTICO MATINAL.

V. Capponi¹, R. Baudrand², R. Sánchez¹, C. Campino², C.A. Carvajal², S. Machiavello³, Diego Barrera³, Rodolfo Fernandez³, Milan Bozinovic³, C. Weis¹, I. Aedo¹, J. Cerda⁴, C. Carrasco², R. Torres¹, C. Fardella². Departamentos de Psiquiatría¹, Endocrinología² y Salud Pública⁴. Alumnos de Medicina³. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una patología de alta prevalencia y de etiología multifactorial. Respecto del rol del cortisol en su patogenia se ha propuesto al TDM como un estado de pseudo-cushing. Se ha descrito además una desregulación del eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal (HHS) con mayor secreción matinal de cortisol, menor supresión a dexametasona, disfunción del ritmo circadiano y/o mayor prevalencia de trastornos metabólicos. Algunas de estas alteraciones del cortisol podrían asociarse a mayores síntomas depresivos. **Objetivos:** Determinar la asociación de síntomas depresivos con: a) La medición del cortisol plasmático matinal y urinario de 24 hrs b) Con la presencia de alteraciones metabólicas. **Pacientes y Métodos:** Se reclutaron ambulatoriamente 46 sujetos sin diagnóstico conocido de TDM (edad: $45,1 \pm 13,9$ años, 65% mujeres, Síndrome Metabólico (SM) en 52% por criterios ATPIII). Se evaluaron parámetros antropométricos, glicemia, cortisol plasmático matinal (9:00 am), PCR ultrasensible (PCRus), perfil lipídico (PL) y cortisol libre urinario (CLU) de 24 hrs. Se realizó entrevista estructurada para pesquisar síntomas depresivos por Escala de Hamilton (EH, 0-6 asintomáticos, 7-17 síntomas leves, 18-24 moderados y ≥ 25 graves). **Resultados:** Un 54% de los sujetos presentaban síntomas depresivos leves, moderados o graves ($EH \geq 7$). En comparación con sujetos no deprimidos ($EH \leq 7$), los sujetos con $EH \geq 7$ presentaban mayor cortisol matinal [$13,4$ ug/dL (rango 6,3-29,7) vs $11,0$ ug/dL (4,6-17,0), $p = 0,04$], sin diferencias en CLU, PCRus, PL, antropometría o SM. Observamos una correlación positiva entre síntomas depresivos con cortisol plasmático ($r = +0,451$; $p = 0,005$) y edad ($r = +0,332$; $p = 0,03$) y no con CLU. En modelo de regresión logística, el cortisol plasmático fue una variable independiente asociada a $EH \geq 7$ (OR = 1,22, IC 95% 1,00-1,49), lo que se mantuvo al ajustar por edad, IMC, sexo y SM (OR ajustado = 1,44, IC 95% 1,03-2,00). **Conclusiones:** Nuestros resultados muestran que en presencia de síntomas depresivos existe mayor nivel de cortisol plasmático matinal, no así del CLU, en relación a pacientes no deprimidos. No encontramos mayor prevalencia de trastornos metabólicos o inflamatorios según síntomas depresivos. Estos hallazgos iniciales apoyan la hipótesis de que en el TDM predominaría la desregulación del eje HHS sustentado por mayor secreción basal, pero no un hiper cortisolismo sistémico. Financiamiento: FONDECYT 1100356 y FONDEF D0811087.

sis-Suprarrenal (HHS) con mayor secreción matinal de cortisol, menor supresión a dexametasona, disfunción del ritmo circadiano y/o mayor prevalencia de trastornos metabólicos. Algunas de estas alteraciones del cortisol podrían asociarse a mayores síntomas depresivos. **Objetivos:** Determinar la asociación de síntomas depresivos con: a) La medición del cortisol plasmático matinal y urinario de 24 hrs b) Con la presencia de alteraciones metabólicas. **Pacientes y Métodos:** Se reclutaron ambulatoriamente 46 sujetos sin diagnóstico conocido de TDM (edad: $45,1 \pm 13,9$ años, 65% mujeres, Síndrome Metabólico (SM) en 52% por criterios ATPIII). Se evaluaron parámetros antropométricos, glicemia, cortisol plasmático matinal (9:00 am), PCR ultrasensible (PCRus), perfil lipídico (PL) y cortisol libre urinario (CLU) de 24 hrs. Se realizó entrevista estructurada para pesquisar síntomas depresivos por Escala de Hamilton (EH, 0-6 asintomáticos, 7-17 síntomas leves, 18-24 moderados y ≥ 25 graves). **Resultados:** Un 54% de los sujetos presentaban síntomas depresivos leves, moderados o graves ($EH \geq 7$). En comparación con sujetos no deprimidos ($EH \leq 7$), los sujetos con $EH \geq 7$ presentaban mayor cortisol matinal [$13,4$ ug/dL (rango 6,3-29,7) vs $11,0$ ug/dL (4,6-17,0), $p = 0,04$], sin diferencias en CLU, PCRus, PL, antropometría o SM. Observamos una correlación positiva entre síntomas depresivos con cortisol plasmático ($r = +0,451$; $p = 0,005$) y edad ($r = +0,332$; $p = 0,03$) y no con CLU. En modelo de regresión logística, el cortisol plasmático fue una variable independiente asociada a $EH \geq 7$ (OR = 1,22, IC 95% 1,00-1,49), lo que se mantuvo al ajustar por edad, IMC, sexo y SM (OR ajustado = 1,44, IC 95% 1,03-2,00). **Conclusiones:** Nuestros resultados muestran que en presencia de síntomas depresivos existe mayor nivel de cortisol plasmático matinal, no así del CLU, en relación a pacientes no deprimidos. No encontramos mayor prevalencia de trastornos metabólicos o inflamatorios según síntomas depresivos. Estos hallazgos iniciales apoyan la hipótesis de que en el TDM predominaría la desregulación del eje HHS sustentado por mayor secreción basal, pero no un hiper cortisolismo sistémico. Financiamiento: FONDECYT 1100356 y FONDEF D0811087.

VALORES DE REFERENCIA DE LA RAZÓN CINTURA ESTATURA EN NIÑOS CHILENOS ENTRE 6 y 14 AÑOS.

F. Grob, P. Arnaiz, R. Bancalari, J. Zamorano, F. Garbin, M. Fernández, V. Cerda, H. García.

Universidad de los Andes, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: La razón cintura estatura (RCE) presenta ventajas respecto del perímetro de cintura aislado y del IMC para determinar un mayor riesgo cardiometabólico en niños y adolescentes. **Objetivo:** Describir la distribución percentilar de la RCE de acuerdo a sexo y edad en una muestra representativa de escolares de Santiago de Chile. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio poblacional para describir la distribución de la RCE en 2.983 estudiantes de educación Básica (6-14 años) de nivel socioeconómico medio bajo. En todos ellos se determinó perímetro de cintura, peso y talla de acuerdo a procedimientos estandarizados por la WHO. Los resultados se expresan distribuidos entre los percentiles 10 y 90 y divididos por sexo y edad. **Resultados:** La muestra estuvo constituida por 51,5% varones. La prevalencia de sobrepeso y obesidad fue de 24,4% y 20,7% respectivamente. En tabla 1 y 2 se presentan los percentiles de RCE según edad y sexo. **Conclusiones:** 1) Se presentan valores de referencia de RCE para niños chilenos, de acuerdo a edad y sexo, de una muestra representativa de población de nivel socioeconómico medio bajo. 2) Esta referencia según nuestros estudios no está disponible hasta hoy en Chile. **Financiamiento:** proyecto Med006. Universidad de los Andes.

Trabajos Libres de presentación oral

Tabla 1: Percentiles de RCE de acuerdo a edad para niños entre 6-14 años de Santiago Chile

Edad	p10	p25	p50	p75	p90
6	0,435	0,456	0,477	0,504	0,533
7	0,432	0,453	0,479	0,508	0,557
8	0,428	0,450	0,486	0,536	0,575
9	0,425	0,444	0,487	0,543	0,583
10	0,421	0,448	0,485	0,527	0,575
11	0,429	0,451	0,494	0,542	0,578
12	0,416	0,440	0,477	0,538	0,576
13	0,417	0,439	0,468	0,517	0,585
14	0,411	0,427	0,456	0,500	0,566

Tabla 2: Percentiles de RCE de acuerdo a edad para niñas entre 6-14 años de Santiago de Chile

Edad	p10	p25	p50	p75	p90
6	0,443	0,468	0,491	0,528	0,572
7	0,440	0,461	0,491	0,530	0,569
8	0,432	0,456	0,488	0,529	0,592
9	0,426	0,453	0,487	0,531	0,572
10	0,427	0,451	0,490	0,535	0,576
11	0,417	0,440	0,484	0,521	0,565
12	0,417	0,440	0,484	0,530	0,58
13	0,419	0,445	0,485	0,523	0,559
14	0,418	0,451	0,482	0,524	0,573

EL HIPERCORTISOLISMO PORTAL SE ASOCIA A INSULINO RESISTENCIA Y DISFUNCIÓN BETA PANCREÁTICA EN PACIENTES CON OBESIDAD CENTRAL Y SÍNDROME METABÓLICO.

R. Baudrand¹, C. Campino¹, CA. Carvajal¹, O. Olivieri², G. Guidi², G. Faccini², F. Pasini², J. Sateler³, J. Cornejo⁴, B. San Martín⁴, JM. Domínguez¹, C. Tabilo⁵, LM. Mosso¹, G. Owen⁶, AM. Kalergis⁷, C. Fardella¹. Departamentos de Endocrinología¹, Medicina Familiar² y Diabetes³ Facultad de Medicina; Departamentos de Ciencias Fisiológicas⁴ y Genética Molecular⁵, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile; Universidad de Verona⁶, Italia; Facultad de Veterinaria⁷, Universidad de Chile.

La exposición a glucocorticoides se asocia a mayor adiposidad e insulino resistencia. Postulamos que en la obesidad central y en el síndrome metabólico (SM) existiría un hipercortisolismo portal por acción de la 11β-HSD tipo 1 que genera cortisol (F) a partir de cortisona (E) en el hígado y tejido graso visceral. Este hipercortisolismo local podría generar insulino resistencia y no observarse a nivel sistémico por metabolización hepática del cortisol a sus tetrahidrometabolitos (THM). **Objetivos:** 1.- Cuantificar la excreción de THM y determinar su asociación con parámetros antropométricos y bioquímicos de insulino resistencia (IR) y función β pancreática. 2.- Evaluar la relación entre obesidad central y SM con IR. **Pacientes y Métodos:** Se reclutaron 218 sujetos [edad: 52,4 ± 9,5 años, 77% mujeres, IMC: 29,3 ± 4,4 kg/m²,

SM en 58% por ATPIII]. Se midió: F, E, insulina (RIA), glicemia, y perfil lipídico; y en orina (24 hrs): F y E libre por HPLC-MS/MS y los THM de F y E por GC/MS. Se evaluó la función de la célula β estimando su secreción (%B) y la sensibilidad a insulina (%S) por HOMA Oxford University Calculator 2.2®. **Resultados:** Observamos una correlación positiva entre THM y perímetro abdominal (r = +0,41; p < 0,001), IMC (r = +0,28; p < 0,001), glicemia (r = +0,16; p = 0,02), insulina (r = +0,22; p = 0,001), HOMA (r = +0,23; p = 0,001), y una correlación inversa de THM con la función de la célula β (r = -0,21; p = 0,003). Los niveles de F y E fueron normales en sangre y orina, no asociándose con IR. El perímetro abdominal se asoció con HOMA (r = +0,40; p < 0,001) y %B (r = +0,28; p = 0,001), y negativamente con %S (r = -0,39; p < 0,001) y función célula β (r = -0,28; p < 0,001), pero no con F y E en plasma u orina. Los pacientes con SM presentaron mayor excreción de THM (p < 0,001), HOMA (p < 0,001) y %B (p = 0,003) y menor %S (p < 0,001) y función de célula β (p < 0,001). **Conclusiones:** La mayor excreción de THM se correlacionó a una mayor resistencia a la insulina y a una disfunción de las células β pancreáticas que permiten postular un rol diabetogénico del cortisol generado a nivel local y no sistémico. La asociación de THM con el perímetro abdominal y el SM apoyan la hipótesis de que el aumento del tejido graso visceral genera un hipercortisolismo portal. La metabolización hepática del cortisol a THM explicaría el fenotipo similar de la obesidad con el síndrome de Cushing pero con cortisol plasmático y urinario normal. **Financiamiento:** FONDEF D08I1087, FONDECYT 1100356 y Núcleo Milenio P04/030-F.

CAMBIOS EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN DOS GRUPOS DE MUJERES POST BYPASS GÁSTRICO QUE RECIBEN DISTINTAS DOSIS DE SUPLEMENTACIÓN DE CALCIO Y VITAMINA D.

K. Basfi-fer¹, P. Rojas¹, F. Carrasco¹, J. Codoceo¹, J. Inostroza¹, K. Papapietro², A. Csendes², M. Ruz¹. ¹Departamento Nutrición, Universidad de Chile, ²Hospital Clínico Universidad de Chile.

Objetivo: Comparar los cambios en densidad mineral ósea (DMO) en 2 grupos de mujeres con obesidad mórbida, que reciben dosis diferentes de suplementación de calcio (Ca) y vitamina D (vitD) a los 12 y 18 meses (m)post bypass gástrico (BPG). **Diseño experimental:** Estudio clínico prospectivo aleatorizado doble ciego. **Sujetos y Métodos:** Se evaluó 41 mujeres (IMC: 44,7 ± 3,7 kg/m²; edad 36,0 ± 10,3 años, diferencia NS entre grupos) sometidas a BPG, se dividen aleatoriamente en 2 grupos, grupo 1 (G1, n = 21) recibió a diario 640 mg de Ca y 200 UI de vitD y grupo 2 (G2, n = 20) recibió 1.000 mg de Ca y 800 UI de vitD. Se controló adherencia a suplemento. Se midió DMO total, de columna y pelvis pre BPG, a los 12 y 18 m post BPG mediante absorciometría dual de rayos-X (DXA; Lunar DPX-L). Se evaluó ingesta alimentaria con registro de 3 días (0, 12 y 18 m), analizado en Food Processor 2. El análisis incluyó ANOVA de muestras repetidas y correlación de Pearson, programa SPSS 11.0. **Resultados:** Se encontró una disminución significativa en DMO total, de columna y pelvis a los 12 y 18 m post BPG (p < 0,001). A los 18 m post BPG la disminución de DMO fue 3,6 ± 2,4% en la total, 10,2 ± 7,4% en columna y 11,6 ± 4,3% en pelvis. La disminución de DMO de pelvis, presentó diferencias significativas entre grupos al año y al mes 18, la disminución fue: G1 13,5 ± 4,1% y G2 9,5 ± 3,7% (p < 0,05). La ingesta total de Ca (dieta más suplemento) en el período 0-12 m no presentó diferencias significativas entre grupos, G1: 912,5 ± 213,8 mg/d; G2: 1048,1 ± 230,1 mg/d. En el

período 12-18 m la ingesta fue significativamente mayor en el G2 que en el G1 $988,3 \pm 248,5$ mg/d; G2: $1214,7 \pm 338,2$ mg/d, ($p < 0,05$). En el mes 18 no se logró cubrir la DRI para Ca en el 57,1% del G1 y en el 35% del G2. La ingesta total de vitD fue significativamente mayor en el G2 que en el G1 en ambos periodos, 0-12 G2: $656,8 \pm 184,1$ UI/ d y G1: $292,7 \pm 71,5$ UI/ d; 12-18 G2: $745,1 \pm 168,1$ UI/ d y G1: $292,5 \pm 65,6$ UI/ d ($p < 0,001$). No hubo asociación significativa entre ingesta total de Ca y DMO. Se encontró correlación positiva significativa entre ingesta total de vitD y DMO de pelvis al mes 12 y al 18 ($r = 0,4$; $p < 0,005$). **Conclusiones:** El BPG produce disminución significativa en DMO. El G2 que recibe mayor dosis de suplemento logra mayor % que cubren DRI de Ca. La ingesta total de vitD es significativamente mayor en G2, el cual presenta menor disminución de DMO pelvis que G1, esto refuerza asociación entre vitD y DMO pelvis. FONDECYT 1040765 y 1080576.

IMPORTANCIA PRE Y POST NATAL DE LA MELATONINA EN LA FUNCIONALIDAD DEL TEJIDO ADIPOSO PARDO (TAP) EN EL RECIÉN NACIDO.

HE. Reynolds¹, FJ. Valenzuela¹, C. Torres-Farfán¹, N. Méndez¹, A. Rojas¹, GJ. Valenzuela², AJ. Llanos^{1,3}, M. Seron-Ferre^{1,3}.

¹Programa de Fisiopatología, ICBM, Universidad de Chile; ²Department of Womens Health, Arrowhead Regional Medical Center, Colton, California; ³Universidad de Tarapacá, Arica, Chile.

En especies como la humana y ovina, el TAP, acumulado durante la vida fetal es usado por el recién nacido (RN) en su termorregulación. Norepinefrina (NE) liberada en respuesta al frío, estimula la lipólisis en el TAP vía receptores adrenérgico beta3 (*adrb3*). TAP expresa la proteína UCP1, que desacopla la fosforilación oxidativa, liberándose calor y también expresa receptores para melatonina, hormona que pasa de la madre al feto inhibiendo la lipólisis inducida por (NE). El paso de melatonina materna se interrumpe al nacimiento. Como la producción de melatonina por la pineal comienza varias semanas después del nacimiento, el TAP del RN no está expuesto a melatonina. Nuestra hipótesis es que tanto la presencia de melatonina durante la vida fetal como la ausencia postnatal de melatonina son importantes para la funcionalidad del TAP. **Diseño experimental.** Investigamos en RN: A) el efecto de la supresión y reemplazo de melatonina durante la preñez. RN de 9 ovejas preñadas expuestas a luz continua desde 63% de la gestación hasta el parto para suprimir la melatonina materna. Cuatro de ellas recibieron una dosis diaria de 12 mg de melatonina. Los controles fueron 5 RN de madres en fotoperíodo normal. B) el efecto de la administración diaria de melatonina por vía oral (0,2 mg/kg/día) a 4 corderos, desde el nacimiento hasta los 4 días de edad. Seis corderos sin tratamiento se utilizaron como controles. A los 5 días postnatales, los corderos se eutanizaron, disecándose TAP. Medimos la producción de glicerol por explantes de TAP incubados por 12h con NE (0.01 μ M a 100 μ M) y la expresión de mRNAs (qRT-PCR) de *adrb3* y *ucp1*. Analizamos los resultados por ANOVA y Newman-Keuls test. **Resultados.** A. La ausencia de melatonina durante la gestación afecta el TAP del RN: disminuye el peso del TAP ($4,71 \pm 0,47$ vs $7,91 \pm 0,72$, g/kg peso) e incrementa los niveles de expresión de *adrb3/18S* (146 ± 110 vs $1,3 \pm 0,4$) y *ucp1/18S* ($79,8 \pm 37,3$ vs $8,3 \pm 4,7$) y la lipólisis basal *in vi-*

tro ($1,0 \pm 0,03$ vs $0,52 \pm 0,04$, μ g glicerol/mg TAP). Administración de melatonina a la madre revierte estos efectos. B La administración postnatal de melatonina afecta la funcionalidad del TAP: inhibe la respuesta lipolítica a NE, mantiene la expresión de *adrb3* y disminuye la expresión de *ucp1* ($15,1 \pm 2,3$ vs $8,3 \pm 27,0 \pm 6,2$). **Conclusión:** Tanto la presencia de melatonina durante la vida fetal como la ausencia postnatal de melatonina son importantes para la funcionalidad del TAP en el recién nacido. FONDECYT 1090381.

EXPRESIÓN AUMENTADA DE LOS GENES SUPRESORES DE SEÑALIZACIÓN DE CITOQUINAS TIPO 1, 2 Y 3 EN NIÑOS CON TALLA BAJA IDIOPÁTICA.

P. Ocaranza, F. Morales, R. Román, T. Salazar, F. Cassorla.

Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. Hospital Clínico San Borja-Arriarán, Santiago, Chile.

Antecedentes: La familia de las proteínas SOCS (Supresoras de la señalización de citoquinas) forman parte del circuito de retroalimentación negativo de la hormona de crecimiento (GH), inhibiendo la vía de señalización JAK2/STAT (tirosina kinas Janus tipo 2/transductoras de señal y activadoras de la transcripción). Se desconoce si algunos pacientes con talla baja idiopática (TBI) podrían exhibir una posible insensibilidad a GH, generada por diferencias en la expresión de los genes de los reguladores negativos *SOCS1*, *SOCS2* y *SOCS3*. **Objetivo:** Cuantificar la expresión de los genes *SOCS1-3* en niños con TBI y niños controles luego de la estimulación de cultivos de fibroblastos de piel con rhGH. **Diseño experimental:** Se cuantificaron los niveles de expresión de los genes *SOCS1-3* en cultivos de fibroblastos de piel de niños con TBI, los que se compararon con cultivos de niños controles de talla normal sometidos a cirugía electiva. **Sujetos y Método:** Se estudiaron dos grupos de niños prepúberales de ambos sexos entre 5 y 10 años de edad. El primer grupo (P) consistió en 10 niños(as) con una estatura inferior a 2DS bajo su talla diana familiar y con evidencia de una posible insensibilidad a GH y el segundo grupo (C) de 11 niños(as) controles de estatura normal. Se desarrollaron cultivos celulares de fibroblastos provenientes de biopsias de piel y se extrajo el RNA total. Mediante RT-PCR se cuantificó la expresión de los genes *SOCS1*, *SOCS2* y *SOCS3*. **Resultados:** Se muestran en la Tabla (* $p < 0,05$ en comparación a los controles):

	<i>SOCS1</i>		<i>SOCS2</i>		<i>SOCS3</i>	
rhGH (200 ng/mL)	C	P	C	P	C	P
basal	$0,12 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,10^*$	$0,36 \pm 0,09$	$0,62 \pm 0,10^*$	$0,28 \pm 0,07$	$0,54 \pm 0,09^*$
24h+GH	$0,17 \pm 0,03$	$0,29 \pm 0,08$	$0,5 \pm 0,06$	$0,77 \pm 0,08^*$	$0,38 \pm 0,05$	$0,59 \pm 0,08^*$

Conclusión: La expresión basal aumentada de los genes *SOCS1*, *SOCS2* y *SOCS3* en los niños con talla baja idiopática en comparación con los niños controles sugiere una mayor inhibición sobre la vía de señalización de GH por parte de los reguladores negativos. Estos resultados podrían contribuir a reducir la sensibilidad tisular a GH en estos pacientes, favoreciendo su retraso del crecimiento (FONDECYT 1095118).

Presentación en modalidad "poster"

DIFERENCIA EN LA ESTIMACIÓN ECOGRÁFICA DEL TAMAÑO DEL CÁNCERES DEL TIROIDES AL COMPARARLO CON LA PIEZA QUIRÚRGICA.

R. Ascui, C. Sáez, C. Utreras, J. Véliz, N. Wohlk.

Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente.

Antecedentes: De acuerdo con las guías clínicas de la American Thyroid Association (ATA) publicadas el año 2009, en los microcarcinomas papilares, unifocales, sin compromiso ganglionar y sin antecedentes de irradiación al cuello, la lobectomía podría ser suficiente. Muchas veces la conducta quirúrgica especialmente si se trata de un nódulo único se basa en las mediciones ecográficas de éste, ya que en el caso del cáncer papilar, el resultado de una biopsia por punción con aguja fina supera a la biopsia por congelación. En este contexto, se comparó el tamaño de los cánceres tiroideos medidos por ecografía con aquel medido en la pieza quirúrgica y se correlacionaron ambas mediciones. **Objetivos:** Postulamos que si existen subestimaciones significativas en las mediciones ecográficas, eso condicionaría un manejo quirúrgico diferente en algunos pacientes. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo realizado con la base de datos desde el año 2000 hasta la fecha en la Sección de Endocrinología. Luego de analizar 350 fichas clínicas de pacientes con cáncer diferenciado del tiroides no medular, se excluyeron 24 microcarcinomas que fueron hallazgos de la pieza operatoria y 126 macrocarcinomas por datos insuficientes. Las mediciones ecográficas fueron realizadas por un sólo operador. Finalmente, se incluyeron 20 pacientes con microcarcinoma (≤ 1 cm) y 180 pacientes con macrocarcinoma. El análisis estadístico se realizó por Coeficiente de correlación r de Pearson. **Resultados:** La ecografía tiroidea subestima el tamaño de los cánceres tiroideos en relación al tamaño de la pieza operatoria y que es de 20% (16-25%) para los macrocarcinomas y de 30% (15-44%); sin embargo, la correlación entre ambas mediciones es muy buena, especialmente para los macrocarcinomas: coeficiente r de Pearson 0,73; $p < 0,000$) y para microcarcinoma de 0,49 ($p < 0,029$). **Conclusión:** La ecografía subestima el tamaño de un nódulo tiroideo cuya biopsia definitiva fue considerada como cáncer de tiroides. Esta subestimación es mayor para los microcarcinomas y que correspondería a un 30%. De manera que cuando uno se enfrenta a un microcarcinoma, se debe considerar esta situación en el momento de la cirugía y por lo tanto, la cirugía más adecuada sería la tiroidectomía total.

MORTALIDAD POR CÁNCER DE TIROIDES EN CHILE EN EL PERÍODO 1985-2007.

M. Barberán, JF. López, C. Alborno, B. Jiménez, G. Cavada, G. Pérez, C. Liberman.

Hospital Clínico Universidad de Chile, Hospital San Juan de Dios, epidemiología Universidad de los Andes.

Introducción: En Chile existen escasos registros epidemiológicos de cáncer de tiroides (CT). La base de datos de mortalidad de la OMS reporta tasas chilenas para CT según sexo en los periodos 1955 a 1967 y 1997 a 2005 que varían desde 0,22 hasta 0,84 y de 0,30 a 0,64 por 100.000, respectivamente. Estadísticas de cáncer en el "Surveillance, Epidemiology and End Results" (SEER) de Estados Unidos describe un discreto aumento anual de la mortalidad de 0,6% entre los años 1988 al 2007 dado por el sexo masculino, contrapuesto a los años 1975-1988 en que decreció para ambos sexos. **Objetivo:** Obtener indicadores de

mortalidad generales y específicos por CT y describir su evolución en la población chilena entre los años 1985 y 2007. **Material y Métodos:** Estudio descriptivo de corte transversal. Análisis del registro de defunciones del Ministerio de Salud entre los años 1985 y 2007. Cálculo de las tasas de mortalidad usando las proyecciones poblacionales del INE. Para evaluar la evolución de la mortalidad en este periodo se utilizó una regresión de Poisson para medidas repetidas ajustada por quinquenio de edad y sexo. **Resultados:** Las tasas de mortalidad generales por CT fluctúan entre 0,36 y 0,65 por 100.000 habitantes en los años de estudio. Las tasas específicas por sexo entre 0,2 y 0,5 por 100.000 en hombres y entre 0,5 y 0,8 por 100.000 en mujeres. Las tasas de mortalidad no presentaron cambios en el periodo de estudio. Al ajustar por sexo y edad, encontramos un aumento de 59% en la razón de tasas de incidencia de mortalidad (IRR) en mujeres y además un aumento progresivo del IRR en edades mayores a 55 años en comparación a edades menores. **Conclusiones:** El cáncer de tiroides es una patología de baja mortalidad y no ha tenido cambios en los últimos 20 años. Las mujeres tienen el doble de muertes por CT que los hombres. En ambos sexos la mortalidad aumenta sobre los 55 años. Las estrategias de diagnóstico y tratamiento deben ser precoces y focalizadas en este grupo.

METÁSTASIS SACROILÍACA DE CARCINOMA FOLICULAR DE TIROIDES COMPLICADO CON ENFERMEDAD DE BASEDOW GRAVES OCHO AÑOS POST TIROIDECTOMIA TOTAL.

M. Canals¹, F. Illanes², J. Ilzauspe³.

¹Becada Medicina Interna Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo ²Residente Servicio Medicina Interna Hospital Padre Hurtado-Clinica Alemana ³Jefe Servicio Endocrinología Hospital DIPRECA, Docente Endocrinología Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo.

Paciente mujer de 41 años sin antecedentes mórbidos previos. El año 2000 debuta con una extensa metástasis tumoral sacroilíaca derecha secundaria a un cancer folicular de tiroides. Se realiza tiroidectomía total más terapia con yodo radioactivo (200 mCi). Se complementa el tratamiento con radioterapia externa de la lesión ósea (4.000 rads). Como terapia sustitución/frenación se deja con eutirox 175 ug/día con lo que se logra hipertiroidismo subclínico. En los controles posteriores presenta niveles de Tiroglobulina plasmática siempre alta (146-5.000). La lesión sacroilíaca persiste activa con intensa captación de yodo radioactivo y se agregan imágenes hipercaptantes en región femoral y costovertebral. Dada esta evolución se administran sucesivas dosis de yodo radioactivo (dosis total acumulada de 1.000 mCi). Cuatro años después recibe un segundo ciclo de radioterapia externa (2.500 rads). Las lesiones óseas descritas se mantienen sin variaciones significativas, agregándose severa impotencia funcional de extremidad inferior derecha, motivo por el cual, se hospitaliza en varias ocasiones y recibe dosis altas de apiáceos. A mediados del año 2000 presenta hipertiroidismo clínico más exoftalmos bilateral, edema periorbitario y diplopia ocasional. Pruebas tiroideas: T4L 4,03 y T3T 6,58 motivo por el cual se suspende eutirox (en ese momento 150 ug/día). Estudio RNM de órbitas es compatible con oftalmopatía de Graves. Ecografía cervical no muestra recidiva local. Se solicita estudio TRAB el cual fue positivo (88%), por lo que se diagnostica hipertiroidismo por enfermedad de Basedow Graves asociado a metástasis de cáncer folicular de tiroides. La enfermedad de Basedow Graves (EBG) tiene una incidencia anual de 5 casos cada 1.000 habitantes. La incidencia de carcinoma tiroideo en tiroidectomías por EBG varía entre 1,1% a 9%. Sin embargo, la presentación de enfermedad de Basedow Graves en pacientes tiroidectomizados

tomizados por cáncer diferenciado de tiroides es inhabitual. La aparición de EBG en esta paciente, 8 años después de la tiroidectomía, con hipertiroidismo a expensas de enfermedad metastásica, presentación extremadamente infrecuente, plantea un diagnóstico complejo y un desafío terapéutico para nuestra práctica clínica.

¿ES ATRIBUIBLE EL AUMENTO DE INCIDENCIA DE CÁNCER DE TIROIDES ÚNICAMENTE A UNA MAYOR OPORTUNIDAD DIAGNÓSTICA?

J. Cerda, N. Vucetich, L. Mosso.

Departamentos de Salud Pública y Endocrinología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Antecedentes: Diversos estudios han reportado un aumento de la incidencia de cáncer de tiroides (CT) a nivel mundial. No está claro si este incremento se debe a un aumento real de los casos de CT o bien a un aumento de detección de tumores subclínicos basado en el mayor uso de ecografía y punción aspirativa de nódulos tiroideos. El análisis temporal de la incidencia de CT en pacientes con menor oportunidad diagnóstica aportaría evidencia útil para la resolución de este dilema. **Objetivo:** Caracterizar la incidencia de CT en pacientes con menor oportunidad diagnóstica **Materiales y Métodos:** En ausencia de registros nacionales de incidencia de CT se analizaron los egresos hospitalarios (EH), estimador de incidencia frecuentemente utilizado en estudios epidemiológicos. Los datos se obtuvieron del registro elaborado por el Departamento de Estadísticas e Información en Salud (Minsal-Chile). Para cada año del período 2001-2007 se calculó la proporción de EH por CT en el subsistema público sobre el total de egresos. El análisis temporal de esta proporción se objetivó mediante el cálculo de la razón de proporciones entre años extremos. **Resultados:** En Chile, durante 2001 se registró un total de 926 EH por CT, 524 (56,6%) pertenecientes al subsistema público. La edad promedio de dichos egresos fue $51,2 \pm 17,1$ años, 82,1% mujeres. Al término del período estudiado (2007) los EH por CT ascendieron a 2.418, de ellos, 1.253 (51,8%) pertenecieron al subsistema público. La edad promedio de dichos egresos fue $48,8 \pm 15,9$ años, 86,8% mujeres. Para 2001, la proporción de EH por CT en el subsistema público fue 4,70/10.000 EH, aumentando a 10,03/10.000 EH en 2007, equivalente a un incremento de 2,13 veces (IC95% 1,93-2,37) (Tabla 1).

Tabla 1: Egresos hospitalarios por cáncer de tiroides en el subsistema público (2001-2007)

Año	Egresos Hospitalarios	
	Cáncer de tiroides (n)	Proporción (1/10.000 EH totales)
2001	524	4,70
2002	525	4,88
2003	814	7,04
2004	941	7,79
2005	905	7,49
2006	1.042	8,49
2007	1.253	10,03

Conclusión: El aumento de proporción de EH por CT en el subsistema público sugiere que el uso más frecuente de métodos diagnósticos no sería la única explicación para el incremento de incidencia de CT documentado globalmente. La conducción de investigación epidemiológica basada en registros nacionales de incidencia de CT, unida a una adecuada caracterización de diversas exposiciones, permitiría avanzar en la resolución de este dilema.

CARACTERIZACIÓN DE 122 CASOS DE CARCINOMA PAPI-LAR TIROIDEO DEL HOSPITAL PADRE HURTADO, SERVICIO METROPOLITANO SUR ORIENTE DE SANTIAGO.

F. Illanes D, M^a Velasco L, F. Osorio; H. Rojas; S. Pradenas; C. Maturana .

Servicio Medicina y Cirugía Hospital Padre Hurtado, Santiago.

Objetivo: Caracterizar la presentación clínica e histológica del Carcinoma Papilar de Tiroides (CPT) diagnosticado en el Hospital Padre Hurtado durante siete años (2003-2009), en general, y en grupos diferenciados por edad, sexo y tamaño tumoral. **Diseño Experimental:** Se evaluaron todas las biopsias de carcinoma tiroideo en la base de datos de Anatomía patológica del Hospital entre Enero 2003 y Diciembre 2009. **Material y Método:** Recopilamos 122 pacientes con CPT sometidos a tiroidectomía total. Se consigna sexo, edad, y características histológicas según se detalla en resultados. **Resultados:** Predominio femenino con 110 casos (90,2%). Edad promedio de 45,7 años. Multifocalidad observamos en 51 (41,8%) casos. Tamaño varió entre 3 a 66 mm; 43 (35,2%) fueron microcarcinoma y 79 (64,8%) macrocarcinomas. Permeación hacia vasos sanguíneos y/o linfáticos en 43 (35,2%) casos, invasión de cápsula tiroidea en 38 (31,1%), bordes quirúrgicos comprometidos en 12 (9,8%). 62 pacientes (50,8%) presentaban tiroiditis linfocitaria concomitante y 57 (46,7%) hiperplasia folicular. A 55 pacientes se les realizó disección ganglionar cervical, extrayendo en promedio 19 ganglios. En 33 (58,9%) pacientes se confirmó la presencia de metástasis ganglionar. En el análisis por grupos, al comparar por sexo, no se encontraron diferencias clínicas o histológicas. En grupos por edad, los pacientes < de 45 años presentaron un 75,9 % de metástasis ganglionares frente a un 40,7% en > de 45. Entre micro y macrocarcinoma respecto a edad, sexo y metástasis ganglionares, no hubo diferencia. Sólo se observó significancia estadística en la variable permeación vascular y/o linfática, presente en 45,6% de los macrocarcinoma y sólo en el 16,3% de los microcarcinomas (p 0,01). **Conclusiones:** Confirmamos que las características de presentación de nuestro grupo de pacientes con CPT son comparables a lo descrito en la literatura internacional. Destacaron en nuestra serie mayor presencia de permeaciones vasculares y/o linfáticas en los macrocarcinomas, que planteamos pudiera correlacionarse con el peor pronóstico de éstos. La mayor frecuencia de metástasis ganglionares en el grupo menor de 45 años, implica para nosotros una atención especial en el seguimiento de nuestros pacientes. Finalmente, la percepción clínica y descrita en algunas series que atribuye un peor pronóstico al sexo masculino, mostro una tendencia en ese sentido, sin lograr significancia estadística.

MICRONÓDULOS TIROIDEOS, TIENEN MENOR RIESGO DE CARCINOMA DE TIROIDES.

M. Jiménez^{1,2}, J. Sapunar^{1,2}, E. Ortiz^{1,2}, R. Gayoso², G. Larenas^{1,2}, C. Granzotto¹, C. Huenchullan¹, JC Roa^{1,2}, JA. Riquelme², G. Aguilera² Clínica Alemana de Temuco¹, Facultad de Medicina Universidad de La Frontera de Temuco².

Introducción: Ha sido punto de discusión si el tamaño de los nódulos tiroideos guarda relación con el riesgo de malignidad, la OMS ha definido microcarcinoma tiroideo a las lesiones menor o igual a 10 mm. **Objetivo:** Evaluar el riesgo de citología positiva para células neoplásicas en los micronódulos tiroideos y su asociación a Tiroiditis de Hashimoto (TH). **Material y Método:** Diseño de corte transversal. Se revisó las citologías realizadas bajo visión ecográfica entre enero

Presentación en modalidad "poster"

2007 y junio 2010. Se obtuvo datos demográficos, radiológicos y de citología de cada paciente desde hoja de registro *ad hoc*. Se categorizó como micromódulo aquel cuyo diámetro ecográfico mayor es menor o igual a 10,0 mm. Se analizó la muestra con t student, χ^2 , fisher con Stata 10.0. **Resultados:** Se revisaron 489 nódulos de los cuales 145 (29,7%) fueron micronódulos (Micro) y 344 (70,3%) fueron nódulos mayores de 10mm (Macro). El promedio de edad fue $49,7 \pm 13,2$ años, la distribución por sexo fue 141 (97,3%) y 4 (2,7%) mujeres vs varones respectivamente. El 27,6% de los Micro presentaba TH vs un 19,4% de los Macro diferencia significativa ($p = 0,05$). Hubo 75 (51,7%) citologías negativas para células neoplásicas en Micro y 179 (52,2%) en Macro. En 10 (6,9%) de los Micro tenía citologías positiva para células neoplásicas vs 44 (12,8%) de los pacientes con Macro, diferencia no significativa ($p = 0,1$). Hubo 19 (13,1%) citologías atípicas en Micro y 47 (13,7%) en Macro (no significativo). Lesiones foliculares se encontró en 3 (2,1%) Micro y en 11 (3,2%) Macro (no significativo). Hubo 38 (26,2%) citologías insuficientes entre los Micro y 62 (18,1%) en los Macro (no significativo). **Conclusión:** En este grupo se observa que los micronódulos se asocian cercano a un tercio a Tiroiditis de Hashimoto y al compararlos con los nódulos mayores de 10mm presentan igual riesgo de citología positiva para células neoplásicas. Esto confirma lo reportado en la literatura internacional que sugiere que no debe considerarse el tamaño del nódulo como criterio exclusivo en la indicación de punción citológica.

HIPOCALCEMIA POST TIROIDECTOMÍA TOTAL: COMPARACIÓN DE PACIENTES OPERADOS POR PATOLOGÍA MALIGNA VERSUS BENIGNA.

P. Trejo, A. Martínez, N. Vucetich, I. Goñi, C. Ruiz Alvarado y C. Campusano.

Departamentos de Endocrinología y de Cirugía Oncológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El hipoparatiroidismo transitorio es una complicación frecuente de las tiroidectomías totales. Entre los factores de riesgo destacan la extensión de la resección y la disección cervical (DC). El objetivo de nuestro estudio fue comparar la frecuencia de hipocalcemia post operatoria en pacientes operados por cáncer tiroideo con y sin DC con aquellos operados por patología benigna. **Pacientes y Métodos:** Estudio retrospectivo entre mayo 2009 a junio 2010. Se analizaron 352 pacientes sometidos a tiroidectomía total sin cirugías tiroideas previas. Se confirmó cáncer de tiroides en 217 pacientes, a 86 se les realizó DC; en 135 el diagnóstico final fue benigno. Todos se controlaron con calcemia total a las 24 horas. Los pacientes hipocalcémicos se subdividieron en: pacientes con calcemia $< 8,5$ mg/dL, pacientes con calcemia $\leq 8,0$ mg/dL y con calcemia $\leq 7,0$ mg/dL. La comparación entre grupos se realizó utilizando test de χ^2 . Resultados: La calcemia promedio post tiroidectomía fue de $8,22$ mg/dL $\pm 0,6$ (IC 95% 8,15-8,28). Al analizar según severidad de hipocalcemia Sólo 8 pacientes operados tuvieron calcemia $\leq 7,0$ mg/dL (3 tenían diagnóstico de cáncer y uno fue sometido a DC). No hubo diferencia significativa de hipocalcemia $< 8,5$ mg/dL ni $\leq 8,0$ mg/dL en el grupo con diagnóstico de cáncer en comparación con patología benigna ($P = 0,68$ y $P = 0,62$ respectivamente). Tampoco hubo diferencia significativa de hipocalcemia $< 8,5$ mg/dL ni $\leq 8,0$ mg/dL entre los con DC comparado con los que no ($P = 0,45$ y $P = 0,16$ respectivamente). De los 69 pacientes hipocalcémicos con control de calcemia mayor a un mes del post operatorio 76,81% (53) tuvieron calcemia $\geq 8,5$ mg/dL. **Conclusión:** La hipocalcemia transitoria es una complicación muy fre-

cuenta en los post operados de tiroidectomía total. En este estudio, no encontramos una diferencia significativa entre los niveles de calcemia de pacientes operados con diagnóstico confirmado de cáncer, aquellos con DC y los que tuvieron un diagnóstico benigno. Sugerimos un control rutinario de calcemia en el post operatorio temprano para disminuir morbilidad y aumento del tiempo de hospitalización.

	Calcemia T < 8,5 mg/dL	Calcemia T $\leq 8,0$ mg/dL
Todas las tiroidectomías	55,35%	30,39%
Dg Cáncer de tiroides	58,52%	33,64%
Dg de patología benigna	56,29%	31,11%
Sometidos a disección cervical	61,17%	38,82%

VALOR PREOPERATORIO DE TSH COMO PREDICTOR DE MALIGNIDAD EN NÓDULOS TIROIDEOS.

C. Ramos, J. Véliz, M. Herrera, M. Barria, R. Ascui, N. Wohlk. Hospital del Salvador.

Introducción: se ha mostrado recientemente que en pacientes con nódulos tiroideos (NT) una TSH elevada se asocia a mayor riesgo de cáncer papilar de tiroides (CPT). Esto podría ser especialmente útil en aquellos casos en que la citología es indeterminada. **Objetivo:** 1. determinar si existe relación entre el nivel de TSH preoperatoria y riesgo de CPT en los pacientes con NT. 2. evaluar si un nivel mayor de TSH preoperatoria en pacientes operados de CPT se relaciona con la presencia de tiroiditis crónica (TCH). **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, revisando las fichas de los pacientes sometidos a cirugía tiroidea entre 1981-2010. Se seleccionaron los casos con diagnóstico histológico benigno (adenoma folicular, hiperplasia folicular coloidea, TCH y quiste coloideo) y los con CPT clásico y variedad folicular. Se compararon edad, sexo, tamaño del nódulo y valores de TSH preoperatorio, excluyendo a aquellos con TSH > 10 uIU/mL ó $< 0,1$ uIU/mL. Los datos fueron analizados estadísticamente con T test, Shapiro-Wilk W test comparado con test de Mann Whitney. **Resultados:** De 423 pacientes con CPT, 153 cumplieron con la histología requerida y con TSH preoperatoria conocida (Grupo A). De 43 pacientes intervenidos quirúrgicamente con histología benigna, 31 cumplieron con los requisitos (Grupo B). Las mujeres correspondían al 93% (142) del grupo A y 97% (30 pacientes) del grupo B; la edad promedio fue 47 años (rango 12-80) en grupo A y 52 años (rango 30-71) en el grupo B; la TSH preoperatoria promedio del grupo A fue $2,17$ mUI/L (DS 1.63) y del B $1,65$ mUI/L (DS 1,2) $p = 0,09$. La presencia de TCH se confirmó en 45 pacientes (30%) del grupo A y en 8 pacientes (22%) del grupo B ($p = 0,09$). Los pacientes con CPT y TCH tuvieron una TSH preoperatoria promedio de $3,0$ mUI/L (rango 0,29-10,4) vs aquellos sin TCH de $2,0$ mUI/L (rango 0,1-7,42) $p = 0,007$. **Conclusión:** Los pacientes con CPT, presentan una TSH más elevada que aquellos con Bocio Nodular benigno, aunque en nuestros grupos no hubo diferencia significativa, probablemente dado por el tamaño de la muestras. Además, el nivel de TSH preoperatoria podría predecir la presencia TCH en los pacientes con CPT. Probablemente la adición de la medición de los Anticuerpos antitiroideos, especialmente si los niveles de anti tiroglobulina están elevados, podría servir como marcador en estos pacientes.

CASO CLÍNICO: HIPERTERMIA MALIGNA EN UNA PACIENTE CON UN HIPERTIROIDISMO NO CONTROLADO.

M. Espinosa¹, Natalia García, V. Araya².

¹becada SOCHED, ^{1,2}Servicio Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.

La hipertermia maligna (HM) es un desorden genético autosómico dominante, asociando a 2 mutaciones que codifican al canal de calcio. Se caracteriza por una crisis hipermetabólica muscular producida por una alteración en la homeostasis del calcio, generalmente secundaria a uso de anestésicos inhalatorios halogenados y/o relajantes musculares depolarizantes. Se manifiesta por fiebre > 40°C, taquicardia, rigidez muscular, acidosis respiratoria y rhabdmiolisis. Cuando ocurre en un paciente hipertiroides, el diagnóstico diferencial con tormenta tiroidea puede ser difícil. Se presenta el caso clínico de una mujer de 28 años, a la que se le indicó una cirugía urológica por tumores uretrales bilaterales. Se administró anestesia general con isoflurano, ramifentanilo, pancuronio y morfina. Durante la intervención presenta fiebre hasta 41°C, taquicardia (120x'), eritema cutáneo e hipercarbia (ETCO₂ 70 mmHg), tratándose con dantroleno. Exámenes: K⁺ 8 meq/L, CK Total 23.466 U/L, pH 7,07 y HCO₃ 18 meq/L. En el postoperatorio se constata exoftalmos y bocio moderados, solicitándose: TSH: 0,05 mUI/L, T4: 6,6 ng/dL y T3: 6,48 ng/dL. La ecografía tiroidea demostró aumento de tamaño e hipervascularización. Se obtiene el antecedente de hipertiroidismo diagnosticado hace 5 años, sin control ni tratamiento. Se corrigió la acidosis e hiperkalemia y por sospecha de tormenta tiroidea se inició hidrocortisona, propranolol y propiltiouracilo 300 mg c/8 hrs pero, a las 24 hrs se descarta este diagnóstico y se cambia terapia a tiamazol por aumento de transaminasas 3 veces sobre el rango normal. Evolucionó afebril, con descenso de la CK y transaminasas. Los TRAbs fueron positivos (76,9%). La captación de I¹³¹ fue de 78% y 85% a las 2 y 24 hrs. La TAC de órbita demostró exoftalmos bilaterales, leve aumento de volumen de músculos y grasa periorbitaria, nervios ópticos sin alteraciones. Se administró 18 mCi de yodo radiactivo al mes del ingreso, con corticoides profilácticos. La Biopsia aún está en estudio. **Comentario:** La HM se caracteriza por el inicio súbito de hiperpirexia, rigidez muscular, hipercarbia y aumento de CK, con respuesta favorable al dantroleno. En cambio, en la tormenta tiroidea sus manifestaciones se presentan en forma progresiva predominando la taquiarritmia SV, sin rhabdmiolisis. La T3 podría gatillar la HM en sujetos que presentan la susceptibilidad genética.

COLESTIRAMINA: NUEVA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA DE TRATAMIENTO ACORTADO EN HIPERTIROIDISMO GRAVE.

F. Munizaga, C. Munizaga.

Hospital Clínico San Borja Arriarán, Unidad de Endocrinología, Universidad de Chile Campus Centro.

Introducción: En el hipertiroidismo la circulación enterohepática de las hormonas tiroideas está aumentada. La Colestiramina (C) es una resina de intercambio iónico que secuestra T4 en el intestino, aumentando su excreción fecal. Por lo cual, es interesante alternativa terapéutica en el tratamiento de hipertiroidismo grave. Se presentan 10 casos. **Objetivos:** Evaluar respuesta terapéutica acortada de pacientes tratados con Colestiramina en hipertiroidismo grave. **Material y Métodos:** Estudio prospectivo en pacientes con hipertiroidismo severo clínico y/o de laboratorio a quienes se le administra Colestiramina 16 gr/día

por 7 días en conjunto con drogas antitiroideas (Metimazol 30 mg/día o PTU 300 mg/día) y Propranolol (entre 40-160 mg/día). **Resultados:** Se incluyeron en el estudio 10 pacientes entre 15 y 76 años, de los cuales 50% son mujeres y 90% corresponde a Enfermedad de Basedow Graves (EBG). Del total 1 paciente presentaba Insuficiencia Cardíaca Severa, 1 Parálisis Periódica Hipokálmica, 3 elevación de transaminasas > 3 veces lo normal y 3 recidivas.

Casos	Etiología	TSH 0,45-4,68 uUI/ml		T4 4,5-11,2 ug/dL		T3 0,97-1,69 ng/ml	
		Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
H 19 años	EBG	0,01	0,01	> 24	14,4	7,61	2,35
M 76 años	BMN	< 0,01	0,01	12,5	5,3	4,29	0,66
H 31 años	EBG	< 0,01	0,01	> 24	14	4,2	2,00
M 46 años	EBG	0,002	0,05	35	13	2,30	1,53
M 36 años	EBG	0,01	0,01	35	15	> 8	3,85
H 35 años	EBG	0,01	0,01	36	16	4,6	3,10
M 15 años	EBG	< 0,01	0,01	37	12,1	3,34	1,64
M 46 años	EBG	0,01	0,01	38	19	4,23	2,81
H 35 años	EBG	0,00	0,00	27,9	6,8	> 8	1,52
H 20 años	EBG	< 0,01	0,01	> 24,5	14,4	7,61	2,35
Promedio		0,01	0,01	29,4	13,0	5,4	2,2

Se objetivó mejoría clínica con disminución de un 56% de T4 y de un 59% de T3 con buena tolerancia oral a Colestiramina. **Conclusión:** La Colestiramina es una buena alternativa en el tratamiento acortado de pacientes con hipertiroidismo grave y es bien tolerada.

HIPERTIROIDISMO SECUNDARIO A EXTENSAS METÁSTASIS PULMONARES EN PACIENTES CON CÁNCER PAPILAR DEL TIROIDES. ¿CÓMO AUMENTAR LA TSH PARA RECIBIR I¹³¹ POST-CIRUGÍA?

C. Munizaga, R. Ascui, R. Reyes, N. Wohlkk.

¹Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente. ²Sección Endocrinología Hospital Luis Calvo Mackenna. ³Universidad de Chile División Centro. ⁴Laboratorio IEMA, Santiago de Chile.

Introducción: La relación entre cáncer diferenciado de tiroides y tirotoxicosis es poco común. Hay pocos casos en la literatura de metástasis tiroideas que causen tirotoxicosis y generalmente corresponden al cáncer folicular. Para realizar el tratamiento con I¹³¹ requerimos de un valor de TSH > 30 mIU/L. Presentamos 2 casos clínicos de pacientes con carcinoma tiroideo papilar con extensas metástasis pulmonares e hipertiroidismo, a quienes se les dio droga antitiroidea (DAT antes de tratamiento con I¹³¹). **Caso N° 1:** Mujer 31 años con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides variedad folicular con TSH suprimida inicialmente. Se realiza Tiroidectomía total + Vaciamiento cervical. Dos meses posteriores a cirugía, TSH no incrementa y se confirman metástasis pulmonares extensas bilaterales y gran recidiva ganglionar la cual necesita una segunda cirugía. Por persistencia de TSH no detectable, se indica Propiltiouracilo (PTU) 600 mg/día durante 2 meses, con lo que aumenta TSH a nivel 34 mIU/L y se administra I¹³¹ con abundante concentración en ambos pulmones y cervicales en el rastreo sistémico. Actualmente, bajo terapia supresora con hormonas tiroideas. **Caso N° 2:** Niña de 13 años con diagnóstico de carcinoma papilar de tiroides variedad folicular con metástasis pulmonares extensas, que al

Presentación en modalidad "poster"

ingreso tenía TSH suprimida. Se realiza tiroidectomía total. TSH no aumenta. Dos meses posteriores a la cirugía se inicia tratamiento con PTU 400 mg/día durante 1 mes, con lo cual aumenta la TSH (ver tabla) y se administra I^{131} con abundante captación en focos pulmonares en rastreo sistémico. A los 6 meses de tratamiento, éste se suspende, eleva TSH y se realiza nuevo tratamiento con I^{131} el cual fue exitoso.

Pacientes	TSH (mUI/L)		Tg (ng/mL)		
	Pre-op	Post-op	Post-PTU	Antes PTU	Post PTU
Caso n° 1	0,08	3,9	34,3	> 3.000	497
Caso n° 2	< 0,05	4,36	28	593	19,3

Conclusión: Ambos casos destacan el hecho de ser pacientes inicialmente hipertiroideas con nódulos tiroideos que demostraron ser cánceres tiroideos. El mecanismo podría explicarse por la gran masa tumoral en pulmón, la cual es capaz de producir excesivas cantidades de hormonas tiroideas con la consecuente frenación de TSH. El uso de PTU permitió disminuir la producción de hormonas con la consecuente elevación de TSH y uso exitoso de I^{131} lo cual se demostró por la extensa captación en ambos pulmones. Preferimos el uso de PTU por tener la capacidad de inhibir la conversión periférica de T4 a T3.

HIPERTIROIDISMO INDUCIDO POR AMIODARONA: NUEVA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA.

F. Munizaga, S. Hidalgo, C. Munizaga, V. Vallejos.
Hospital Clínico San Borja Arriarán. Universidad de Chile. Campus Centro.

Introducción: El hipertiroidismo inducido por amiodarona es una entidad de baja frecuencia en zonas con aporte adecuado de yodo. Cuando ocurre es de difícil manejo. La Colestiramina es una resina de intercambio iónico que secuestra T4 en el intestino, aumentando su excreción fecal. Por lo cual es una interesante alternativa terapéutica. **Casos:** 1. Hombre de 62 años, con antecedentes de TSV paroxística, desde hace 15 años, que ceden a maniobras vagales autoaprendidas. Luego de episodio presincope se le indica amiodarona 200 mg/día durante 1 año, con exámenes tiroideos normales. Seis meses después paciente presenta un nuevo episodio, por lo cual es hospitalizado, pesquísándose fibrilación auricular de alta frecuencia. Se detecta hipertiroidismo con captación de I^{131} a las 24 hrs < 1%. Se inicia tratamiento con Propanolol 80 mg/día, Metimazol 20 mg/día y TACO. Al mes consulta por acentuación de sintomatología, al examen físico no hay presencia de bocio ni signos oculares. Con exámenes que demuestran que persiste hipertiroideo, con anticuerpos antitiroideos negativos y con ecotomografía que muestra tiroides de normal. Se inicia terapia complementaria con Colestiramina 16 gr/día durante 7 días con buena respuesta clínica y tolerancia. A los 2 meses se suspende Metimazol por encontrarse paciente eutiroides. 2. Hombre de 26 años, con antecedentes de Miocardiopatía dilatada diagnosticada hace 3 años con ecocardiograma que muestra fracción de eyección de 39% y un Holter que muestra extrasístoles ventriculares frecuentes. Se inicia tratamiento con Amiodarona y Bisoprolol. Durante su evolución presenta un cuadro de parálisis periódica (K^+ 2,3 mEq) por lo cual se hospitaliza suspendiéndose amiodarona. Destacan exámenes de laboratorio que muestran hipertiroidismo, con captación de I^{131} de 1% y ecotomografía de tiroides normal. Se indica Metimazol 10 mg/día. Al mes sin respuesta clínica se aumenta a 20 mg/día. Por persistencia de sintomatología y laboratorio se indica Colestiramina 16 grs/día por 7 días con buena respuesta clínica y tolerancia. A los 2 meses se suspende Metimazol por encontrarse paciente eutiroides.

Casos		0 días	7 días	60 días
N° 1	TSH uUI/ml	0,001	0,001	2,83
	T3 ng/ml	2,72	1,96	1,06
	T4I ng/dl	2,95	1,79	0,80
	Yoduria mg/24 hr	1.323	-	318
N° 2	TSH uUI/ml	0,01	0,02	2,49
	T3 ng/ml	2,43	1,32	-
	T4I ng/dl	2,98	1,43	0,93

Conclusión: La Colestiramina es una herramienta útil como tratamiento en hipertiroidismo inducido por amiodarona.

FRACASO TERAPÉUTICO CON RADIOYODO EN ENFERMEDAD DE GRAVES: INCIDENCIA Y FACTORES PREDICTORES.

V. Novik, C. Villalobos, I. Torrejón, C. Opazo, F. Martínez.
Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Cátedra de medicina Hospital Dr. Gustavo Fricke. Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar.

Introducción: El radioyodo es uno de los tratamientos en la Enfermedad de Graves Basedow (EGB). El fracaso terapéutico (FT) se presenta en un 17% de los casos, siendo importante conocer factores asociados al mismo que permitan reconocer pacientes en riesgo. **Objetivo:** Evaluar la incidencia de FT a la primera dosis de radioyodo en la EGB, y los factores asociados al mismo. **Materiales y Método:** Cohorte retrospectiva de 86 pacientes con EGB que recibieron radioyodo entre los años 2004 y 2008 en nuestro centro asistencial. De un total de 298 pacientes, se excluyeron aquellos en que no se dispuso de ficha clínica, los extraviados del seguimiento y quienes tuvieron un diagnóstico de EGB no bien documentado. Se consideró respuesta satisfactoria al radioyodo al hipotiroidismo o eutiroidismo como resultado de éste. El análisis estadístico se hizo mediante las pruebas exacta de Fisher, Mann Whitney y curvas de características de receptor-operador (ROC). **Resultados:** Ochenta y seis pacientes recibieron una dosis inicial de radioyodo, de los cuales 67 (78%) respondieron satisfactoriamente y 19 (22%) requirieron una segunda dosis. El promedio de dosis recibida fue 12 (+/-2) mCi. Sólo el tamaño del bocio estimado clínicamente y el valor de T4 libre se asociaron al FT ($p=0.005$ y $p=0.023$, respectivamente). Las curvas ROC demostraron un área bajo la curva de 0,73 (IC95% 0,55-0,9) para el tamaño del bocio 63% de sensibilidad y 89% de especificidad para predecir FT. **Conclusiones:** Los resultados obtenidos fueron concordantes con los reportados en la literatura. El tamaño del bocio parece ser una prueba útil para diferenciar a pacientes en riesgo de FT. Sin embargo, como limitante, debe considerarse la posibilidad de la variabilidad interobservador, no evaluable por el carácter retrospectivo del estudio. **En suma,** podría sugerirse a partir de esta muestra que con el fin de evitar FT al radioyodo, los pacientes con bocio > 60 grs pudieran recibir una dosis mayor de éste.

TIROIDITIS SUBAGUDA CON AUSENCIA DE CAPTACIÓN CINTIGRÁFICA UNILATERAL.

V. Novik, F. Brusco, C. Opazo.
Facultad de Medicina Universidad Andrés Bello, Viña del Mar. Servicio de Medicina, Hospital Naval A. Nef. Medicina Nuclear Hospital Dr. Gustavo Fricke Viña del Mar.

Caso clínico: Paciente de 45 años, portadora de un rasgo talasémico, con microcitosis habitual. Consultó por cuadro de 3 semanas de evolución, que se inició con astenia, taquicardia y sensación de calor,

agregándose dolor cervical anterior lateralizado a izquierda y febrículas hasta 37,8 °C la última semana. Tenía el antecedente de una virosis respiratoria alta dos semanas antes. Al examen físico, aumento de volumen exclusivo del lóbulo tiroideo izquierdo, firme, de 30 grs., intensamente sensible; el lóbulo derecho era palpable pero indoloro. Se sospechó una tiroiditis subaguda y se solicitó exámenes (Tabla). Estaba hipertiroides y el cintigrama tiroideo concomitante mostró ausencia de captación del lóbulo izquierdo y captación algo disminuida a derecha. La VHS fue sólo 29 mm/h pero la tiroglobulina sérica se elevó a 113 ng/dl. Los anticuerpos anti-tiroglobulina, anti-tiroperoxidasa y antireceptor de TSH fueron negativos. Después de 1 mes de permanecer hipertiroides y con febrículas diarias, inició aumento de volumen y dolor en lóbulo tiroideo derecho; se repitió el cintigrama tiroideo que ahora mostró ausencia total de captación en región tiroidea. Se decidió iniciar tratamiento con prednisona 0,5 mg/kg/ día por 3 semanas. En el último control, a 4 meses de iniciados los síntomas, se observaba evolución hacia la resolución de la sintomatología. **Discusión:** Se presenta un caso de tiroiditis subaguda de evolución atípica, en que primero se observó tiroiditis de un lóbulo y luego del otro, lo que probablemente explica la intensidad y duración de la sintomatología. Lo interesante del caso es la asimétrica distribución inicial del radiofármaco, con preservación de la captación de un lóbulo concomitante con la TSH frenada, lo que sumado a la VHS poco elevada, obligó a descartar otras causas de hipertiroidismo. Si bien la tiroiditis subaguda debuta con dolor unilateral hasta en un 50 % de los casos, no se encontró descrito en la literatura este patrón cintigráfico. Llamó la atención la exacerbación de la anemia durante el episodio inflamatorio, así como la discreta elevación de la VHS, que se normalizó al remitir el cuadro.

	26 abril	06 mayo	20 mayo	27 mayo	01 junio	02 julio
TSH (uIU/dl)	0,086	< 0,005	< 0,005	Inicio	< 0,005	3,99
T4 libre (pmol/L)	—	33,96	55,47	Tratamiento	44,51	8,18
T3 (ng/dl)	—	—	3,67	Con	1,99	0,99
VHS (mm/1 hora)	29	25	34	Prednisona	10	4
Rcto Blancos x 1.000 mm ³	9,9	7,3	6,8		7,7	8,1
Hto (%)	35,7	32,5	30		31,2	38,8

¿HIPOTIROIDISMO SEVERO O MACRO TSH? EN PACIENTE PORTADORA DE INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA.

P. Reyes V, M. Díaz C., V. Novik A., B. Tapia C., J. Muñoz C., C. Parada L.

Departamento de Endocrinología y Nefrología, Servicio de Medicina; Laboratorio Clínico, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar. Cátedra de Medicina Hospital Gustavo Fricke, Facultad de Medicina Universidad de Valparaíso.

Se presenta el caso de una paciente con hipotiroidismo primario, oligosintomática, en que los niveles de TSH eran extraordinariamente elevados. **Caso clínico:** Mujer de 28 años, con antecedentes de infecciones urinarias a repetición desde la infancia y en sus embarazos (3 embarazos, 4 hijos (1 gemelar)). En marzo 2007 durante un embarazo se pesó disfunción renal (Tabla), con proteinuria de 1,16 gr/día, estudio inmunológico negativo en esa fecha. El embarazo se interrumpió a las 37 semanas con creatininemia de 2,94 mg/dl. En control ambulatorio, bocio difuso de 45 gr, objetivándose una TSH > 100 mIU/L (Tabla). Se inició tratamiento de sustitución con levotiroxina, en dosis crecientes

hasta lograr un TSH de 0,067 mIU/L. En abril 2009 la paciente se embarazó (gemelar) y su creatininemia fue de 3,9%. La paciente abandonó controles hasta abril 2010 en que se hospitalizó por infección urinaria, con creatininemia de 4,5 mg/dl, proteinuria (2,63 gr/día), ecografía demostró riñones atroficos evidenciando daño irreversible. La TSH fue de 1.250 mIU/L, confirmada. La paciente reconoció haber suspendido el tratamiento sustitutivo de levotiroxina sólo una semana. La T4 libre estaba baja, pese a los escasos síntomas que presentaba la paciente. Dentro del estudio inmunológico destacó: anticuerpos (Ac) antitiroides positivos; Ac anti nuclear positivo patrón homogéneo 1/1.280. Ac anticitoplasma de neutrófilo, Ac anti DNA y Antígeno nuclear extraíble fueron negativos. La prueba de precipitación con polietilenglicol reveló un 70,6% de recuperación de TSH. Hasta el momento del resumen, la paciente ha ido aumentando las dosis de levotiroxina sódica, sin lograr aún normalizar la TSH, aunque los niveles de T4 libre ya estaban en rango de normalidad. **Discusión:** Nos pareció interesante presentar el caso de una paciente con TSH muy elevada en que se planteó la posibilidad de macro TSH o interferencia por Ac heterófilos (no factible de medir en nuestro medio). Otra posibilidad es tan solo haber cuantificado con diluciones el valor real de la TSH.

	marzo 2007	abril 2007	sept 2007	mayo 2008	julio 2008	abril 2010	mayo 2010	junio 2010	julio 2010
creatininemia (mg/dl)	1,85	2,94	—	2,57	—	4,5	3,6	—	3,5
TSH mIU/L	—	—	> 100	43,9	0,067	1.250	11,3	808	249

ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA Y USO DE AMIODARONA.

J. Aguayo, F. Florenzano.

Hospital de Carabineros, Universidad de Chile.

Estudiamos 47 pacientes (30 Mujeres, 17 Hombres edad Promedio 66.70+-12.95 años) que debieron usar amiodarona (AMIO) por diferentes patologías cardíacas (arritmias) analizando su efecto en la función tiroidea. (Unidad Endocrinología HOSCAR; tiempo: Agosto 2008-Agosto 2010; dosis: 100 a 300 mg./día tiempo 3-96 meses) Se sabe que la AMIO tiene excelentes cualidades antiaritmicas sin embargo, no esta exenta de efectos deleterios en otros sistemas. Farmacológicamente es un benzofurano con alto contenido de yodo (por cada 100 mg. ingeridos de AMIO se liberan 3 mg de yodo inorgánico a la circulación; superando ampliamente los requerimientos diarios de yodo) Por su lipofilidad el yodo puede permanecer 6-9 meses o más; pudiendo dar complicaciones en este período y a veces luego de un año. Los pacientes son agrupados según se señala en la tabla de acuerdo a las T4I y TSH que se determinaron al Inicio; 2 ó 3 meses (Intermedio) 12-18 meses (Actuales); y según su estado clínico inicial.

AMIO: Pacientes Según presentación inicial	n	Inicial T4I	Inicial TSH	Segundo control T4I	Segundo control TSH	Actual T4I	Actual TSH
Hipertiroidismo	8	2,98 ± 0,56	0,11 ± 0,15	2,61 ± 0,38	0,087 ± 0,030	1,25 ± 0,18	1,32 ± 0,40
Eutiroidismo	3	1,15 ± 0,21	1,36 ± 0,40	1,00 ± 0,10	1,96 ± 0,05	1,30 ± 0,32	1,23 ± 0,03
Hipotiroidismo	28	0,76 ± 0,26	18,22 ± 7,50	0,88 ± 0,26	17,73 ± 7,18	1,20 ± 0,25	2,49 ± 2,60
Hipotiroidismo pre-existente en tratamiento	8	0,75 ± 0,22	14,72 ± 6,30	1,15 ± 0,18	3,43 ± 1,91	0,88 ± 0,18	5,38 ± 6

Presentación en modalidad "poster"

Conclusiones: La administración de la Amiodarona (excelente antiarrítmico) debe considerar una evaluación de la función tiroidea antes de administrarla (clínica y funcionalmente) y efectuar controles en este aspecto y en otros órganos en que el fármaco tiene efectos secundarios severos.

STRUMA OVARIII MALIGNO, RARA FORMA DE PRESENTACIÓN DE TUMOR OVÁRICO.

M. Atkinson, N. Hinostroza, J. Schalper, M. Candia, F. Bello.
Hospital Las Higueras, Talcahuano.

El struma ovarii (S.O.) es un tu ovárico, generalmente teratoma quístico, compuesto predominantemente por tejido tiroideo. Ocurre en un 2% de los teratomas y corresponde < 1 % de los tu ováricos. La malignización es rara (< 5%). Generalmente el diagnóstico es post operatorio. Existe controversia en su diagnóstico y tratamiento. **Caso clínico:** Mujer, 57 años. Antec.: HTA, DM, Insuficiencia renal en hemodiálisis, nefrectomía izq. (1995, hipoplasia renal), histerectomía (1997, miomatosis). Julio 2009 se pesa masa hipogástrica asintomática. TAC: gran masa hipogástrica de predominio quístico de 20 x 25 cm, multiloculada, bien delimitada, con componente sólido heterogénea ¿anexial?. Ca 125: 6,2 U/ml. Laparotomía, sept. 2009: tu en anexo der. de 35 cm, diámetro >, lobulado, con superficie lisa indemne, no adherido. Tu quístico mucinoso en anexo izq. Se realiza anexectomía bilateral. Biopsia: Ovario der. de 28 x 24 cm: S.O. con foco de 3 x 4 mm de carcinoma papilar, bien diferenciado, sin permeación vascular. Ovario izq.: cistoadenoma mucinoso. Cápsula ovárica y trompas sin neoplasia. Comité oncológico decide sólo seguimiento. Evaluación endocrinológica, nov. 2009: TG: 23 ng/ml, Ac antiTG(-), TSH: 3,49 uIU/ml. Eco. tiroidea: tiroides forma y tamaño normal. Parénquima, ecogenicidad y vascularización conservada. En LD: 2 nódulos coloideos de 3,5 y 7,1 mm respectivamente. LI: 1 nódulo coloideo de 5 mm. Sin adenopatías. Eco. tiroidea, control, abril 2010: LD: 2 nódulos de mediana ecogenicidad de 5,8 y 7,0 mm. LI: nódulo quístico de 5,1 mm. Itsmo: nódulo quístico de 11,5 x 8,3 mm. Sin adenopatías. PAAF nódulo predominante: muestra hemorrágica, insuficiente para estudio. Se decide seguimiento ecográfico en 6 meses. Evaluación clínica onco-ginecológica (abril 2010) sin evidencias de enfermedad. **Comentario:** El S.O. maligno, es una muy rara forma de presentación de tu ginecológico. La definición de malignidad es controversial. Mayoritariamente se usa el término en: S.O. con pequeños focos de carcinoma papilar de tiroides (usando los mismos criterios histológicos de cáncer de tiroides) o S.O. que han metastizado. La malignidad histológica no necesariamente es igual a la malignidad biológica. La mayoría no se extiende más allá del ovario, siendo su pronóstico favorable, con escaso porcentaje de recidiva o metástasis. Su presentación más frecuente es como masa pélvica. El diagnóstico generalmente es post op. No existe consenso en el tratamiento, pero post cirugía ginecológica inicial, alto porcentaje de los casos no ha requerido terapia adicional.

EXPRESIÓN ABERRANTE DE MOLÉCULAS INVOLUCRADAS EN LA SÍNTESIS Y FUNCIÓN DE ESTRADIOL EN CÉLULAS ENDOMETRIALES *IN VITRO*.

J. Castro, M. Torres, P. Hidalgo, M. Pino, G. Araya, H. Sovino, A. Scarella, K. Jurado, M.A. Boric, M.C. Johnson.
Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, HCSBA, Santiago, Chile. FONDECYT 1080229.

La endometriosis es una patología ginecológica benigna estrógeno dependiente y resistente a la acción protectora de la progesterona que se

caracteriza por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. El endometrio eutópico de mujeres con endometriosis presenta expresión anómala de P450Arom, de su regulador positivo SF-1 y de COX-2; además, se ha observado un desbalance de la razón de las isoformas del receptor de estradiol (RE) RE α /RE β con un incremento de la expresión de RE β . El Líquido Peritoneal (LP) de mujeres con endometriosis, rico en citoquinas y prostaglandina (PGE2), induce la expresión de P450Arom y de su regulador positivo SF-1, efecto potenciado por cAMP y bloqueado por el inhibidor de COX-2, indometacina. **Objetivo:** Estudiar el efecto de LPE sobre RE- α y de PGE2 sobre P450Arom, SF-1 y USF-2 (regulador positivo SF-1) en células epiteliales endometriales. Diseño Experimental: Biopsias de endometrio y LP de mujeres en edad reproductiva con y sin endometriosis. Células epiteliales endometriales de hasta 3^o pasaje se utilizaron en el estudio. Se analizó el mRNA por RT-PCR y la proteína por inmunoblot. **Materiales y Método:** Células epiteliales endometriales de mujeres sin (controles, n = 13) y con endometriosis (endometriosis, n = 15) fueron tratadas 24 h con: LP10% (pool, fase proliferativa) de mujeres con (LPE) y sin endometriosis (LPC), LPE adsorbido (LPE-Ad), cAMP (0,1 mM), PGE2 (10 nM), E2 (10 nM), indometacina (10 μ M). Se estudió el mRNA de RE- α y la proteína de RE- α , P450Arom, SF-1 y USF-2. Estadística realizada por t-Student y ANOVA. Aprobado Comité de Ética Institucional. **Resultados:** En condición basal, el mRNA de RE- α no fue estadísticamente diferente en células epiteliales control y endometriosis. La adición de LPE, redujo 32 y 20% el mRNA de RE- α respecto a su basal (p < 0,05). En células epiteliales controles, el contenido proteico de P450Arom y de SF-1 se incrementó 460% y 350% con PGE2, efecto disminuido por indometacina. En tanto, E2 solamente incrementó el contenido proteico de USF-2. **Conclusiones:** El decremento de RE α observado con LPE podría compensar el aumento del RE β descrito en el endometrio de las pacientes con endometriosis. Por otro lado, estos resultados sugieren que las cascadas de señales activadas por PGE2 y E2 participarían en la expresión aberrante de SF-1, P450Arom y de USF-2 manteniendo el microambiente estrogénico observado en el endometrio eutópico y ectópico de estas pacientes

PATRÓN DE RESPUESTA HORMONAL AL TEST DE ACETATO DE LEUPROLIDE EN MUJERES SANAS Y CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA.

B. Echiburú, M. Maliqueo, A. Ladrón de Guevara, F. Vásquez, J. Preisler, N. Crisosto, F. Pérez-Bravo F, T. Sir-Petermann.
Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile y Laboratorio de Genómica Nutricional, Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La estimulación con GnRH nativo ha sido considerado por muchos años el método de elección para el diagnóstico de algunas patologías del eje reproductivo. No obstante, el GnRH nativo sólo evalúa la función del gonadotropo y en nuestro país es difícil de adquirir. Por esto, surge la necesidad de establecer parámetros de normalidad para gonadotrofinas y esteroides sexuales de un test que supla estas necesidades. En la actualidad, el acetato de leuprolide en una dosis de 10 μ g/kg es utilizado como un método efectivo para evaluar la función del eje reproductivo en hombres y mujeres. **Objetivo:** Caracterizar la respuesta de gonadotrofinas y esteroides sexuales, y establecer valores de normalidad para el test de acetato de leuprolide en hijas de mujeres sanas y con SOP en diferentes etapas de la vida. **Metodología:** Se evaluaron

32 hijas de mujeres controles (HC) y 25 hijas de mujeres con SOP (HSOP) durante la infancia temprana (2-3 meses de vida); 24 HC y 25 HSOP durante la niñez (4-7 años); 84 HC y 99 HSOP en la peripubertad; y 20 HC y 87 HSOP en la etapa reproductiva (18-33 años). En ellas se realizó un test de acetato de leuprolide con determinación de gonadotrofinas (LH, FSH), testosterona (T), androstenediona ($\Delta 4$), estradiol (E2) y 17 hidroxiprogestero (17-OHP). Se determinaron gonadotrofinas y esteroides sexuales en la muestra basal. Además, las gonadotrofinas y esteroides sexuales se evaluaron a las 3 hrs y 24 hrs post-estímulo, respectivamente. **Resultados:** En la infancia temprana se pudo observar que el estradiol post-estímulo fue mayor en las HSOP en comparación a las HC. Durante la niñez, los parámetros estudiados fueron comparables entre las HC y las HSOP. En la peripubertad se observó, en general, que a partir de Tanner 3 las HSOP mostraron valores elevados de gonadotrofinas y esteroides sexuales, en comparación a las HC. En la etapa adulta se observó que las HSOP presentaron mayores concentraciones basales y post-estímulo de LH, T y $\Delta 4$; y mayor concentración de 17-OHP y E2 post-estímulo, en comparación a las HC. **Conclusión:** Este estudio establece valores de normalidad en mujeres sanas chilenas durante distintas etapas del desarrollo sexual. Además, permite establecer diferencias en la dinámica de la secreción de gonadotrofinas y de esteroides sexuales en el SOP como modelo de una patología del eje reproductivo. FONDECYT 1071007.

DISGENESIA GONADAL PURA 46, XX: CASO CLÍNICO.

C. Espinoza, C. Melo, M. Barberán, C. Liberman.
Hospital Clínico Universidad de Chile.

Mujer de 17 años de edad, consulta por amenorrea 1ª. Producto de un embarazo normal de padres no consanguíneos, RNT (peso 3.300 kg, talla 51 cms), desarrollo psicomotor adecuado. Única hermana de 20 años con talla baja catalogada como familiar. Examen físico: talla 1,51 mt., peso 40 kg, IMC 18, cabello y orejas normo implantadas, olfato y audición conservadas, cuello delgado y tiroides palpable, cardiopulmonar y abdomen normal, vello púbico Tanner 2-3, sin desarrollo mamario (Tanner 1). Laboratorio: perfil bioquímico normal, LH 33 mUI/ml, FSH 107 mUI/ml, estradiol 12,3 pg/ml, testosterona total 0,43 ng/ml, SHBG 40 nmol/l, IAL 3,7%, 17-OH-progesterona 0,22 ng/ml, DHEAS 189 mcg/dl, androstenediona 2,3 ng/ml, prolactina 16,9 ng/ml, TSH 2,4 mUI/ml, T4 libre 1,2 ng/dl, anticuerpos antitiroides negativos. Ecografía ginecológica y TAC pelvis no se visualizan ovarios, útero hipoplásico tubular. Radiografía edad ósea: 13 años. Estudio cardiológico normal. Evaluada en genética sin dismorfias y cariotipo normal 46, XX. FISH (hibridación *in situ* con fluorescencia) en mucosa oral para cromosomas X e Y descartó mosaicismo. PCR en sangre descartó segmentos SRY, TPSY y DYZ3 del cromosoma Y. Se diagnostica Disgenesia gonadal pura o 46, XX (DG XX). La primera causa de Amenorrea 1ª es el Hipogonadismo hipergonadotropo que en el 48,5% de los casos se debe a una disgenesia gonadal. De estas últimas, el Síndrome de Turner es el más prevalente (30%) seguida de la disgenesia gonadal 46, XX (15,4%) y XY (3,4%). La DG XX, es una alteración monogénica con cariotipo normal, cuya prevalencia es de 1 a 9: 1.000.000 con un patrón de herencia autosómico recesivo o ligado al X, presentándose también de manera esporádica. Los genes identificados hasta el momento se relacionan con el desarrollo de las gónadas y son: el gen que codifica para el receptor de la Hormona Folículo Estimulante (FSHR), para los factores de crecimiento GDF 9 y GDF 9b (BMP 15), y para FOXL. El fenotipo es heterogéneo variando desde una amenorrea 1ª con estrías ováricas hasta una pubertad retrasada o una amenorrea se-

cundaria. Su diagnóstico definitivo requiere descartar mosaicos bajos y translocaciones cromosómicas que no son detectadas en el cariotipo convencional, mediante otras técnicas como: cariotipo con mayor recuento de mitosis, FISH y PCR. La confirmación molecular de la mutación debe sugerirse a toda paciente para entregar una adecuada consejería sobre riesgos de recurrencias y pronóstico reproductivo.

SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD COMPLETA A ANDRÓGENOS. PRESENTACIÓN DE UN CASO CONFIRMADO CON ESTUDIO MOLECULAR CON PERSISTENCIA DE RESTOS MULLERIANOS.

F. Grob¹, M. Varela², J. D. Arce³, H. García⁴.

¹Universidad de los Andes, ²Cirujano Infantil, Clínica Santa María, ³Radiólogo Infantil, Clínica Santa María, ⁴Endocrinólogo Infantil, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: El Síndrome de insensibilidad completa a andrógenos (CAIS) es una enfermedad transmitida ligada al cromosoma X, y causada por una mutación en el receptor de andrógenos (RA). Afecta a individuos con cariotipo 46XY, produciendo fenotipo clínico femenino completo. **Caso Clínico:** Recién nacido de término, en el cual durante los primeros días de vida se evidencia una masa inguinal bilateral. El estudio con ecotomografía sugiere la presencia de gónadas en ambos canales inguinales sin estructuras mullerianas y cariotipo 46, XY, por lo que se realiza cirugía para obtener biopsia gonadal, la que muestra fragmentos de tejido parenquimatoso, compuesto por cordones sólidos con células de Sertoli en su interior y otras células con características de gonias y estructuras tubulares de epidídimo compatibles con tejido testicular normal, pero en la vecindad, estructuras tubulares menores rodeadas por tejido mesenquimático indiferenciado que fue sugerente de remanente mulleriano. La tabla 1 muestra estudio hormonal durante el período de recién nacido. El estudio genético demostró la presencia de una mutación en el exón 5 del receptor de andrógenos (p.Arg752Gln) en la paciente y su madre. Convocado grupo interprofesional se decide mantener asignación de sexo femenino y conservar las gónadas en posición intraabdominal hasta finalizar su pubertad. Una nueva ecotomografía pélvica a los 2 años de edad no demostró la presencia de útero ni otras estructuras mullerianas. **Comentarios:** Se presenta un caso de CAIS diagnosticado precozmente en la vida. La persistencia de restos mullerianos ha sido descrita en algunos casos y es difícil de explicar. Se ha sugerido una alteración en la síntesis o en el inicio de la secreción de la hormona antimulleriana, una pérdida de su acción paracrina debido al descenso precoz del testículo, o exposición prenatal a drogas. Al parecer los restos mullerianos no afectan el normal desarrollo femenino de las pacientes.

FSH	< 0,1 mUI/ml	Testosterona	0,58 ng/ml
LH	< 0,1 mUI/ml	Estradiol	< 20 pg/ml

PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA POR SECRECIÓN ECTÓPICA DE GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

F. Grob¹, C. Godoy², P. Lacourt², A. García², H. Rumié².

¹Becada Pediatría, Universidad de los Andes; ²Endocrinología Infantil, Hospital Sótero del Río.

Paciente de sexo masculino de 11 años. Consulta por cefalea holocránea aguda, vómitos explosivos, compromiso cualitativo de conciencia y hemiparesia fascio braquiorumal izquierda. Tomografía computada

Presentación en modalidad "poster"

(TC) de cerebro evidencia tumor frontoparietal derecho, que desplaza la línea media. **Antecedentes:** Previamente sano, desarrollo puberal de rápida progresión durante el último año. (Madre refiere que era el más pequeño y menos desarrollado de su curso, en últimos meses presentó desarrollo rápido). Examen físico: talla 138 cm (p30), peso 34.5 (p50), testes 8 cc c/u, vello púbico Tanner III, desarrollo genital Tanner III, desarrollo mamario Tanner III turgentes, pigmentadas y sensibles. **Exámenes:** (tabla 1) alfa fetoproteína y subunidad beta de gonadotropina coriónica humana (HCG) elevadas en plasma y líquido cefalorraquídeo (LCR). Testosterona 1119 ng/ml. No se mide cortisol por uso de dexametasona. Edad ósea 12 años 9 meses para edad cronológica de 11 años. TC de tórax y abdomen normal. Evolución: Se realiza resección total del tumor. La biopsia muestra tumor maligno de células germinales del SNC, 90% carcinoma embrionario, 5% teratoma maduro, 5% saco vitelino. Recibe quimioterapia. Progresivo descenso de marcadores tumorales. A los 3 meses LH y testosterona en rangos puberales. La subunidad beta de la HCG presenta una secuencia muy parecida a la secuencia del péptido de la hormona luteinizante (LH), por lo que al aumentar puede producir efectos similares a los de la LH en las gónadas, determinando un aumento de la producción de testosterona, produciendo una pubertad precoz periférica isosexual en el varón. El hecho de que a los 3 meses de iniciado el tratamiento tenga niveles puberales de gonadotropinas podría ser explicado por la caída de los esteroides sexuales que mantenían con feedback negativo a la hipofisis, desencadenando la pubertad central.

	Inicial	1 mes	3 meses
FSH (mUI/ml)	< 0,05		
LH (mUI/ml)	0,8		3,1
Testosterona (ng/dl)	1119		79
BHCG (mUI/ml)	421	249	46
AFP pl (ng/ml)	3.936	2.665	1317
Estradiol (ng/ml)	104		
Prolactina	7,39		
TSH	0,37		1,68

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN LÚTEA HUMANA POR EL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR Y 2-METOXIESTRADIOL.

P. Kohen, C. Rojas, S. Henríquez, O. Castro, *PM. Gerk, *JF. Strauss, L. Devoto.

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

*Dept. of Pharmaceutics, Virginia Commonwealth University, Richmond VA, USA.

Introducción: El desarrollo de la angiogénesis es un factor determinante en la función ovárica humana. El 2-metoxiestradiol (2-ME) es un derivado del estradiol que posee propiedades anti-angiogénicas, anti-proliferativas y pro-apoptóticas en células del folículo pre ovulatorio. Evidencias recientes demuestran que 2-ME tiene un efecto anti-angiogénico indirecto mediado por la inhibición de la expresión de HIF-1 α , un factor transcripcional que interactúa con elementos que responden a la hipoxia para estimular la transcripción de proteínas proangiogénicas, entre ellas el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF). **Objetivo:** Determinar el rol que ejercería 2-ME en la angiogénesis del cuerpo lúteo humano (CL) en las diferentes etapas de la fase lútea. **Materiales y Métodos:** Los CL se obtuvieron por mini

lap debido a procesos ginecológicos benignos. Procedimiento realizado con consentimiento informado y aprobado por el Comité de Ética del HCLSB. Se determinaron las concentraciones de 2-ME en tejido lúteo por HPLC. Las células lúteas se incubaron 24 hrs en presencia y ausencia de hCG 10 UI y 2-ME 0.05 μ M. Se determinó progesterona (P4) y VEGF en los medios de cultivo. Se evaluó el potencial angiogénico en células Eahy 926 en los medios condicionados de CL de diferentes edades. La expresión de HIF-1 α , VEGF y VEGFR2 se determinó por Inmunohistoquímica y Western blot. **Resultados:** Los niveles de 2-ME son significativamente mayores en CL de etapa tardía, observándose una correlación inversa entre los niveles de 2-ME y P4 séricos $r=0.83$. El ensayo biológico de angiogénesis indica un incremento en la formación de estructuras tipo capilares CL de etapa intermedia, disminuyendo en CL tardío. 2-ME en cultivo reduce significativamente este potencial. La concentración de VEGF aumenta en fase media y disminuye en etapa tardía, correlacionando en forma inversa con los niveles de 2-ME. La expresión nuclear de HIF-1 α se incrementa en etapa tardía como respuesta a la disminución de la vascularización lútea. **Conclusión:** El incremento progresivo de 2-ME intralúteo ejerce un efecto inhibitorio de la angiogénesis sugiriendo una acción autocrina paracrina del proceso de luteólisis. Sin embargo, hCG revierte este proceso por incremento en los niveles de VEGF. Financiado por Proyecto FONDAF 15010006.

EXPRESIÓN DE GATA-4 EN TESTÍCULO DE HOMBRES CON FALLA ESPERMATOGÉNICA PRIMARIA Y EN HOMBRES MAYORES DE 62 AÑOS.

D. Martínez, A. Parada-Bustamante, A. Muñoz, F. Jeria, M.C. Lardone, M. Madariaga, M. Ebensperger, R. Smith, A. Castro.
Instituto de Investigaciones materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

GATA-4 pertenece a la familia de factores nucleares GATA compuesta por 6 miembros, los cuales están involucrados en diferentes procesos fisiológicos. Se ha sugerido que el factor GATA-4 tiene un rol clave en la determinación del sexo masculino, la esteroidogénesis y la sobrevivencia celular. GATA-4 se expresa a partir de las 12 semanas de gestación en el testículo humano, manteniendo su expresión en el núcleo de las células de Sertoli y Leydig durante la adultez. Si bien la regulación de la expresión de esta proteína no ha sido dilucidada completamente, la débil o ausente inmunoreactividad de GATA-4 en pacientes con resistencia androgénica, sugiere que su expresión sería dependiente de la síntesis y acción de los andrógenos. Asimismo, las vías de señalización de los andrógenos estarían alteradas o disminuidas en el testículo con alteraciones espermatogénicas primarias y/o durante el envejecimiento. **Objetivo:** Estudiar el patrón de expresión testicular de GATA-4 en hombres con espermatogénesis conservada (jóvenes infértiles con azoospermia obstructiva y normozoospermicos de edad avanzada) y en pacientes con falla espermatogénica primaria. Metodología: Se estudiaron 7 sujetos con espermatogénesis normal y 6 casos (4 Síndrome de Sertoli sólo y 2 detención de la maduración). La expresión de GATA-4 se determinó por inmunohistoquímica y la intensidad de la inmunotinción se evaluó en cada paciente mediante HSCORE. Los niveles de gonadotropinas séricas se determinaron por IRMA y la testosterona total por RIA. Los sujetos infértiles tenían indicación de biopsia testicular para recuperación de espermatozoides (29 a 43 años de edad). Los hombres mayores de 62 años fueron orquiectomizados por cáncer prostático ($n=3$). Todos los pacientes donaron tejido testicular y firmaron un consentimiento informado. **Resultados:** GATA-4

se expresó en todos los núcleos de las células de Sertoli (HSCORE: $2,63 \pm 0,4$; rango: 2,21-3,43) mientras que la inmunotinción en el núcleo las células de Leydig fue variable (negativa a positiva; HSCORE: $2,2 \pm 0,2$; rango: 1,9-2,8). No se observó expresión de GATA-4 en las células germinales. La semi-cuantificación de la intensidad de la inmunotinción y los niveles hormonales fueron similares entre los distintos grupos de sujetos estudiados ($P > 0,05$). **Conclusión:** Si bien estos resultados son preliminares, sugieren que la expresión de GATA-4 no está alterada en sujetos mayores o con falla espermato génica primaria. Proyecto Bicentenario PSD51.

CASO CLÍNICO: TRASTORNO DE DIFERENCIACIÓN SEXUAL TESTICULAR. VARÓN 46XX.

F. Riera C., H. García B.

Pontificia Universidad Católica de Chile, División de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica.

Paciente varón que consultó por primera vez a los 11 años por talla baja. Antecedente de Parto normal. RNT 37 sem, Peso de Nacimiento 2.550 kg, Talla 46 cm, cc 32,7 cm. Antecedentes morbidos: Déficit atencional en control en neurología y tratamiento psicológico, sin alteración del desarrollo psicomotor, cursa escolaridad normal, con rendimiento regular. **Antecedentes familiares:** Padres sanos, madre estatura 1,67 cm, padre 175 cm, con talla diana 1,75 cm, 2 hermanas de 18 y 23 años de edad sanas de 164 cm y 166 cm respectivamente, con menarquia a los 12 años, un hermano de 21 años de edad, 174 cm, con desarrollo puberal normal, 2 tías maternas con obesidad y resistencia a insulina. Al examen en la primera consulta fenotipo masculino, sin dismorfias, peso 34,5 kg, estatura 138 cm (p11), IMC 18,1 (p64), testículos de 4cc, con vello púbico tanner II. Edad ósea (EO) 11 años 6 m, TSH: 4,05, T4 libre: 1,26, IGF-1: 265,2 (VN: 110-565). Queda en control sin tratamiento. Acude a control a los 16 años preocupado por su talla baja. Al examen físico presenta peso de 55 kg, talla 162,4 cm (p5), IMC 20 (p48), caracteres sexuales secundarios completos, vello púbico tanner V, testículos persisten en 4cc. Nueva EO 18 años, FSH 25,7 mUI/ml, LH: 7,5 mUI/ml y Testosterona total: 608 ng/dl. IGF-1: 287 ng/ml (VN: 226-903), IGFBP-3: 5,2 ug/ml (VN 3,4-9,5), GH basal: 11,2 ng/ml y post ejercicio: 33,8 ng/ml. Cariograma 46 XX. Por los hallazgos antes descritos se solicita PCR cromosoma Y que muestra SRY (+), TSPY (-), DY3 (-), zonas que corresponden al centrómero del cromosoma Y. FISH muestra SRY (+) en zona del cromosoma X. Con esto se confirma el diagnóstico de un trastorno de diferenciación sexual testicular 46 XX SRY (+). **Comentario:** Desorden del desarrollo sexual poco frecuente, anteriormente denominado como varón XX o sexo reverso XX. Afecta alrededor de 1/20.000 varones, 80-90%, son SRY (+), fenotípicamente la mayoría son hombres normales. Debe sospecharse frente a fenotipo masculino, falta de desarrollo testicular y talla normal baja, más cercana a la talla de las mujeres de su familia.

CARACTERIZACIÓN DEL COMPROMISO ÓSEO PREVIO TRASPLANTE HEPÁTICO.

G. González¹, P. Salman¹, B. Norero², P. Domínguez², M. Arrese², J. Martínez³, R.M. Pérez².

Departamentos de Endocrinología¹, Gastroenterología² y Cirugía Digestiva³. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: El trasplante hepático (TH) es el segundo trasplante de órgano sólido en Chile. La osteoporosis es una de las complicaciones frecuentes que afectan la calidad de vida post TH. Su patogenia se

relacionaría con factores pre-TH tales como el daño hepático *per-se* e hipogonadismo y factores post-TH, como es la inmunosupresión. En Chile, el compromiso óseo de los pacientes previo TH no ha sido estudiado. **Objetivo:** Caracterizar el compromiso óseo de los pacientes en nuestro medio previo al TH. **Pacientes y Métodos:** Estudio descriptivo y retrospectivo. Del total de pacientes con TH en nuestra institución, se seleccionaron aquellos con DXA pre-TH y portadores de cirrosis hepática. Posteriormente, se revisaron fichas y se entrevistaron a los pacientes. **Resultados:** 29/112 pacientes cumplieron criterio de inclusión (26%), todos con TH los últimos 5 años. El promedio $\pm$ DE de edad fue $54,8 \pm 10,9$ años e IMC $26,9 \pm 3,2$ k/m²; el 73% eran hombres. Las etiologías más comunes de cirrosis hepática fueron: Alcohol 24%, VHC 21%, NASH 14% y Criptogénica 14%. La evolución clínica pre-TH fue $3,7 \pm 2,9$ años. El 12% tenía antecedente personal de fractura osteoporótica. El 31% y 79% tenían comorbilidades o utilizaban fármacos que afectan el hueso en forma deletérea. El 38% utilizaban suplemento de calcio y/o vitamina D. No hubo casos con calcemia anormal ajustada para albúmina; la PTH ó 25OHD fueron solicitados en $< 20\%$ de los pacientes. Según criterios ISCD, la DXA fue normal en el 31%, DMO baja u osteopenia 48% y Osteoporosis 21%. La DMO fue anormal en columna lumbar en el 62% y en caderas en 41%. Al comparar pacientes con DXA anormal *versus* normal, hubo diferencia estadísticamente significativa sólo en la edad de los pacientes ($58,5 \pm 7,4$ *versus* $46,9 \pm 13,4$ años; $p=0,026$ en Mann Whitney) y no así en el IMC, evolución clínica pre-TH, gravedad del daño hepático pre-TH o factores de riesgo para osteoporosis. **Conclusiones:** Nuestros datos sugieren que en el paciente pre-TH de nuestro medio existe prevalencia aumentada de osteoporosis y/o DMO baja. Lo anterior, además de la conocida pérdida ósea post-TH enfatizan la importancia de la evaluación ósea en todo paciente candidato a TH.

HIPERCALCEMIA SEVERA EN PACIENTE CON NÓDULO CERVICAL QUISTICO: CASO EXCEPCIONAL DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO.

F. Illanes, M. Gómez, S. Pradenas, E. Glasinovic, F. Osorio.

Mujer de 37 años, ingresa a urgencia por cuadro de náuseas y vómitos, astenia, adinamia, parestesias, de 12 días evolución. Lúcida, orientada en tiempo y espacio, normotensa pero con signos clínicos de deshidratación, presentaba Bocio con nódulo dominante blando y elástico de 5 cm a izquierda, que refiere de 2 años evolución. En sus exámenes de ingreso BUN 31 mg/dl, creatinina 2.08 mg/dl, calcemia de 20 mg/dl, Sodio: 139 meq/Lt, Potasio: 2.3 meq/Lt. En ECG de ingreso destaca IDST en V5, V6, D2, D3 AVF, SDST en AVR, V1 y V2. Qtc: 670 ms. Manejo inicial en UTI con hidratación ev., aporte de potasio por vía venosa central, corticoides y Pamidronato ev, hipokalemia se corrige en primeras 24 horas, calcio en 6 días desciende a 13 mg/dl, ECG de control normal. Ecografía renal evidencia riñones de tamaño normal con signos de nefropatía médica, y Ecografía Tiroidea informa nódulo quístico de 5 cm a izquierda con área central sólida vascularizada. Se procede Bajo Ecografía a puncionar y drenar parcialmente con aguja 21 G (60 cc líquido hemático antiguo) para facilitar citología y biopsia por punción (PAAF y BAAF) en el mismo procedimiento del área sólida, PAAF y BAAF son informadas como Lesión Paratiroidea; posteriormente y previo a cirugía se recibe resultado de PTH en plasma: 772 pg/ml (VN 15-65). Evaluada desde su ingreso en equipo con cirujanos de Cabeza y Cuello, se interpreta como Adenoma Paratiroideo con Complicación Quística Hemorrágica, decidiendo resolución quirúrgica, intervenida al día 12 de hospitalización. Se realizó hemitiroidectomía.

Presentación en modalidad "poster"

mía izquierda incluyendo lesión quística, el análisis de la pieza operatoria fue concordante con gran Adenoma Paratiroideo con componente quístico secundario a hemorragia. Evoluciona en postoperatorio con calcemia normal, alta al cuarto día postoperatorio. Reportamos el caso, presentación poco habitual de un Adenoma Paratiroideo, que debe considerarse en el diagnóstico diferencial de hipercalcemia severa y masa cervical. Destacamos el aporte de la PAAF y BAAF para una rápida aproximación diagnóstica en un Hospital de mediana complejidad, que no cuenta con PTH en su laboratorio, y el trabajo en conjunto médico-quirúrgico en su resolución.

LOCALIZACIÓN DE ADENOMAS PARATIROIDEOS ECTÓPICOS MEDIANTE SPECT/CT.

R. Pruzzo, R. Rossi, B. Morales, S. Majlis, A. Rojas.
Medicina Nuclear, Unidad de Imágenes, Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina Universidad del Desarrollo.

Introducción La cintigrafía con ^{99m}Tc -Sestamibi posee una elevada sensibilidad para detectar adenomas paratiroideos, pero carece de referencias anatómicas. El SPECT/CT, recientemente incorporado en nuestro país, integra una gamacámara y un escáner radiológico en un solo equipo híbrido que fusiona la imagen de la cintigrafía SPECT con la imagen morfológica, identificando así con exactitud la localización de adenomas paratiroideos. Se describen dos pacientes, con ecotomografía convencional negativa, donde el SPECT/CT permitió localizar adenomas de ubicación no habitual. **Caso Clínico 1:** Paciente varón de 55 años, con litiasis renal, calcemia de 11,4 ng/dL, fosfemia de 3,4 y PTH intacta de 124,4 pg/mL y función renal normal. Un SPECT/CT de paratiroides identificó un nódulo hipercaptante de ^{99m}Tc -Sestamibi paraesofágico izquierdo (foto1). Posteriormente, se extirpa un nódulo paraesofágico izquierdo, cuyo estudio anatomo-patológico demostró una lesión nodular delimitada por una capsula fina fibrosa de 26x14x5 mm, de 0,855 gramos, compatible con adenoma paratiroideo. Una PTH intacta intraoperatoria dio un valor de 30,9 pg/mL y una calcemia post-operatoria 9,1 mg/dL. **Caso Clínico 2:** Mujer de 80 años, con hiperparatiroidismo primario, que post-resección de un pequeño adenoma, persiste hiperparatiroidea e hipercalcémica. El SPECT/CT con ^{99m}Tc -Sestamibi localizó un nódulo hipercaptante en mediastino posterior (foto 2), resecándose quirúrgicamente. La PTHi intraoperatoria descendió de 179,9 a 27,9 pg/ml y la calcemia varió de 10,2 a 9 mg/dl en el post-operatorio. El estudio histológico confirmó una lesión encapsulada paratiroidea de 4 x 2, 5 x 2 cm y 9,7 gramos consistente con adenoma. **Discusión:** El SPECT/CT paratiroideo posee una mayor certeza diagnóstica, siendo un valioso aporte al cirujano, permitiendo una adecuada localización de lesiones paratiroideas especialmente en pacientes con cirugías previas de cuello e hiperparatiroidismo persistente o adenomas ectópicos.

EFFECTO OSTEOPROTECTOR DE LA TERAPIA PROLONGADA CON METFORMINA EN LA COLUMNA LUMBAR DE LA MUJER DIABÉTICA TIPO 2.

I. Quevedo L., A. M. Zúñiga.
Universidad de Concepción, Hospital Naval Talcahuano.

La Metformina es uno de los antidiabéticos más utilizados en el tratamiento de los pacientes diabéticos Tipo 2 y en los pacientes insulino-resistentes. Estudios *in vitro* publicados en los últimos años muestran

que la Metformina aumenta la diferenciación y mineralización de las células osteoblásticas y tiene un efecto osteogénico *in vitro* e *in vivo*. El objetivo del trabajo fue determinar si las pacientes diabéticas tipo 2 que utilizan Metformina por período prolongado tienen una mayor masa ósea que una población control con las mismas características antropomórficas y etarias. Estudiamos 105 mujeres postmenopáusicas (entre 51 y 62 años). Divididas en dos grupos. Un grupo de 75 diabéticas tipo 2 y un grupo control. Todas tenían función renal, hepática y tiroidea normales. Ninguna había utilizado en los últimos cinco años fármacos que pudiesen haber afectado la masa ósea tales como, corticoides o estrógenos. El grupo de pacientes portadoras de diabetes mellitus tipo 2, en tratamiento prolongado (mínimo 5 años) con Metformina (entre 1.000 a 2.000 mg). No usuarias de insulina y que tenían un control metabólico adecuado o aceptable (HbA1c = < 8%). El grupo control eran mujeres sin diabetes. A todas las mujeres se les realizó una densitometría ósea de doble fotón de columna y caderas. La masa ósea $1,04 \pm 0,13$ (g/cm²) en columna (L1-L4) en las pacientes usuarias de Metformina, siendo 6,73% mayor a las del grupo control ($p < 0,05$). En cadera derecha e izquierda no se encontraron diferencias significativas. Nuestros resultados sugieren que Metformina utilizada en forma prolongada sería un factor osteoprotector en la columna lumbar de la mujer postmenopáusica.

	Diabéticas tipo 2	Control	p
Número	75	30	
Edad	56,55 $\pm$ 4,16	55,87 $\pm$ 3,89	NS
IMC	29,57 $\pm$ 2,03	27,82 $\pm$ 1,81	NS
L1-L4 (g/cm ²)	1,04 $\pm$ 0,13	0,977 $\pm$ 0,14	0.05
Cadera derecha	1,05 $\pm$ 0,12	1,06 $\pm$ 0,14	NS
Cadera izquierda	1,08 $\pm$ 0,11	1,09 $\pm$ 0,18	NS
L1-L4	-0,66 $\pm$ 1,07	-1,71 $\pm$ 1,09	0.05
Cadera derecha	-0,63 $\pm$ 0,81	-0,68 $\pm$ 1,01	NS
Cadera izquierda	-0,45 $\pm$ 0,68	-0,39 $\pm$ 0,71	NS

NUEVA MUTACIÓN DE /GNAS/ EN UN LACTANTE VARÓN CON PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO TIPO IA Y NIVELES NORMALES DE CALCIO Y FOSFATO.

MTA. Reis, A. Cattani*, A. Martínez*, C. Montecinos*, K. Brickman*, BB. Mendonca, PHS. Correa, RM. Martín.
Pontificia Universidad Católica de Chile*, Santiago, Chile; HC-FMUSP, Sao Paulo, Brazil.

Introducción: El Pseudohipoparatiroidismo tipo Ia (PHP Ia) es un raro desorden genético caracterizado por la asociación de resistencia hormonal múltiple y anomalías clínicas características, llamado Osteodistrofia Hereditaria de Albright (OHA). Esta condición es una enfermedad hereditaria y se debe a la pérdida de la función de la proteína Gs por una mutación heterocigota en su gen (/GNAS/). **Caso clínico:** Varón de 8 meses, peso:11,440 K (p97), talla:68,2 cm (p14), IPT 136% CC: 46 cm (p76) que consulta por obesidad y mal crecimiento estatural, al examen sólo destaca fascie redonda. Antecedente familiar: madre con fenotipo y clínica típico de OHA (talla 139 cm, fascie redonda, cuello corto, braquidactilia, acortamiento de 4to y 5to metacarpiano, en tratamiento por hipotiroidismo e hipocalcemia (Ca = 7.6 mg/dL, VN = 8,8-10,2). P = 4,6 mg/dL (VN = 2,3-4,6), PTH 691 pg/mL (VN = 11-62). TAC cerebro: calcificación núcleos basales. El estudio del paciente muestra calcio 9.8 mg/dL (VN = 8,8-10,8), P = 6,6 mg/dL (VN = 5,0-10,8), PTH 132,1 pg/mL, (VN = 11-62) y TSH

18.8 uU/mL (VN = 0,8-6,3). Se realiza el diagnóstico de PHP Ia a ambos pacientes. En ADN genómico de ambos, se realiza análisis molecular. La región codificante /GNAS/ fue directamente secuenciada y una mutación nueva heterocigota missense I106T fue identificada en el exón 5 en ambos pacientes. El codón 106 es localizado en el dominio helicoidal de la proteína Gs que es funcionalmente importante para la activación de adenil ciclasa. Ambos paciente fueron tratados con suplementos de tiroxina, vitamina D y calcio con lo cual se controlaron los síntomas y exámenes de laboratorio **Conclusiones:** Este paciente pone en evidencia el amplio espectro clínico que puede presentar el PHP Ia. Las características fenotípicas maternas fueron claves para la sospecha diagnóstica, lo que permitió un diagnóstico precoz en le niño. El análisis molecular de /GNAS/ confirmó el diagnóstico de PHP Ia en ambos pacientes. Esta nueva sustitución missense expande el espectro de mutaciones de /GNAS/ asociado con este desorden, lo que probablemente se traduzca en un fenotipo de aparición más tardía en la evolución del cuadro clínico.

ODANACATIB EN EL TRATAMIENTO DE MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON BAJA DENSIDAD ÓSEA MINERAL (DOM): RESULTADOS DE 3 AÑOS DE TRATAMIENTO CONTINUADO Y RESOLUCIÓN DEL EFECTO.

J.A. Rodríguez Portales¹, J. Eisman², H. Bone³, D. Hosking⁴, M. McClung⁵, I. Reid⁶, R. Rizzoli⁷, H. Resch⁸, N. Verbruggen⁹, A. Santora¹⁰, A. Lombardi¹⁰

¹Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ²Garvan Institute of Medical Research, Sydney, NSW, Australia; ³Michigan Bone and Mineral Clinic, Detroit, Michigan, USA; ⁴Nottingham City Hospital, Nottingham, UK; ⁵Oregon Osteoporosis Center, Portland, Oregon, USA; ⁶University of Auckland, Auckland, New Zealand; ⁷University Hospital Cantonal, Geneva, Switzerland; ⁸University of Auckland, Auckland, New Zealand; ⁹Merck Research Laboratories, Brussels, Belgium; ¹⁰Merck Research Laboratories, Rahway, NJ, USA.

Introducción: En un estudio de selección de dosis de 2 años de duración, se observó que el odanacatib (ODN), un inhibidor selectivo de la catepsina K, produjo un aumento progresivo de la DOM y disminuyó los marcadores óseos de resorción. **Objetivos:** Evaluar la eficacia y seguridad del ODN y los efectos de discontinuar la terapia en una extensión del estudio por 1 año. **Métodos:** Mujeres postmenopáusicas con scores T entre -2,0 y -3,5 en la columna lumbar o cadera (n = 399) recibieron placebo u ODN (3, 10, 25 o 50 mg) semanales por 2 años. En el año 3, las pacientes (n = 189) fueron re-randomizadas a ODN 50 mg/semana o placebo. Los objetivos finales incluyeron la DOM en la columna lumbar (primario), cadera total y subregiones, y tercio distal del radio; niveles de marcadores bioquímicos de recambio; y la seguridad. **Resultados:** Tres años de tratamiento continuado con 50 mg de ODN se asociaron a un aumento significativo de la DOM desde la basal y durante el tercer año en la columna lumbar (8%/2%), en la cadera total (6%/2%), cuello femoral (5%/1%) y trocánter (7%/2%). El NTx urinario permaneció bajo al mes 36 (-50%) pero las fosfatasa alcalinas óseo-específicas subieron levemente por encima de la basal (18%). La discontinuación del tratamiento se asoció a pérdida de DOM en todos los sitios; las pacientes que pasaron de ODN 50 mg a placebo tuvieron DOM media por encima o cerca de la basal en el cuello femoral y columna, y similar a las con placebo en los demás sitios. Después de la discontinuación del ODN, los niveles de los marcadores bioquímicos subieron rápidamente por encima de la basal pero luego se normaliza-

ron. No hubo diferencias en la incidencia global de eventos adversos entre los grupos con placebo (agrupados) y los con ODN. **Conclusiones:** El tratamiento con ODN por 3 años aumentó progresivamente la DOM en la columna lumbar y fémur, y fue generalmente bien tolerado. Los marcadores de resorción ósea se mantuvieron suprimidos, mientras que los de formación quedaron relativamente indemnes. Los efectos del ODN fueron reversibles.

DENSITOMETRÍA MINERAL ÓSEA EN RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO VS RECIÉN NACIDOS DE PRETÉRMINO.

C. Sepúlveda¹, F. Carrasco², E. Pittaluga³, V. Peña³, V. Mericq¹
¹Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI). Universidad de Chile ²Departamento de Nutrición. Universidad de Chile. ³Hospital Sótero del Río. Unidad de Neonatología.

Objetivo: Evaluar efecto de la prematuridad y de la adecuación al nacer en la Densitometría Mineral Ósea (DMO) en la niñez. **Método:** Se realizó DMO en una cohorte de 40 niños nacidos mayor a 37 semanas de gestación (RNT) edad $4,9 \pm 0,34$ años, IMC $16,3 \pm 1,75$, (10 sexo masculino y 30 sexo femenino) y se compararon con 57 niños nacidos prematuros < 35 semanas (RNPT) edad $6,8 \pm 0,601$ años, IMC $16,0 \pm 1,90$, (28 sexo masculino y 29 sexo femenino) Para la medición de la densidad mineral ósea se utilizó densitometría ósea (Lunar DPX-L, Madison, WI, US; Software 1.3). Para el análisis estadístico se utilizó ANOVA y análisis de regresión con programa SPSS 10.0 **Resultados:** La DMO (g/cm²) expresada en Z-DMO, que considera sexo y edad, no se encontró diferencia significativa entre los grupos RNPT ($-0,467 \pm 0,829$) y RNT ($-0,621 \pm 1,03$) ($p = 0,48$). Al agrupar los niños según adecuación del peso al nacer no se encontró diferencia significativa en el Z -DMO entre los RNT PEG ($-0,622 \pm 1,11$), RNT AEG ($-0,618 \pm 0,925$), RNPT PEG ($-0,501 \pm 0,851$) y RNPT AEG ($-0,443 \pm 0,839$) (ANOVA one-way; $p = 0,891$). En el análisis de regresión para el Z -DMO la única variable que mostró asociación significativa fue el peso corporal ($r = 0,356$; $p < 0,005$). La condición RNT o RNPT, edad, talla IMC, %MG total y %MG troncal, no mostraron asociación significativa con la DMO. **Conclusión:** La DMO en la niñez no se afecta por la duración de la gestación ni la adecuación de peso al nacer y está determinada principalmente por el peso corporal actual.

UTILIDAD DE LA DENSITOMETRÍA ÓSEA EN LA PESQUISA DE CAUSAS SECUNDARIAS DE PÉRDIDA ÓSEA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS.

P. Valenzuela M., P. Villaseca D., G. González V., C. Campusano M., E. Arteaga U., J. Cerda L.
Pontificia Universidad Católica de Chile.

Veinte a 30% de mujeres postmenopáusicas (PM) osteoporóticas tienen causas secundarias para ésta. Sin embargo, su sospecha es infrecuente y no existen criterios definidos para su pesquisa. Nuestro objetivo fue evaluar la utilidad de criterios densitométricos adicionales al diagnóstico de osteoporosis en la pesquisa de causas secundarias de pérdida ósea en mujeres PM. Analizamos fichas de 85 pacientes PM con diagnóstico de osteopenia/osteoporosis (DXA) y al menos uno de los siguientes hallazgos en la DXA, sugerentes de causa secundaria de pérdida ósea: $Z < -2,0$; osteopenia/osteoporosis predominante en caderas vs columna lumbar ($D > 1,0$ DS) y/o falla de tratamiento antiresortivo (pérdida ósea/año $> 2\%$ en columna y/o 5% en cadera) (Grupo A). Se

Presentación en modalidad “poster”

evaluó: Ca, P, calciuria 24 h, TSH, PTH, 25OHD y, ante clínica de malabsorción, anticuerpos antiendomisio. Grupo control: 30 mujeres PM con DXA y resorción ósea normal (evaluada por deoxipiridinolina). Se comparó la proporción de sujetos con causas secundarias de pérdida ósea (prueba de χ^2). Las pacientes del Grupo A tenían edad promedio de 55,3 años, 1-22 años de PM, y en 61/85 (71,8%) se detectó causas secundarias de pérdida ósea: insuficiencia de vitamina D (n = 53), hipercalcemia (n = 23), hiperparatiroidismo secundario (n = 20), hipertiroidismo exógeno (n = 4) y enfermedad celíaca (n = 2). Las mujeres del grupo control tenían promedio 57,9 años, 1-18 años de PM y una proporción global similar de factores de pérdida ósea: 23/30 (76,7%), p = 0,811. Entre las causas secundarias detectadas, la hipercalcemia fue significativamente mayor en el Grupo A: 23/85 (27,1%) vs 1/30 (3,3%) en el grupo control (p = 0,016). La insuficiencia de vitamina D (< 30 ng/mL) fue el hallazgo más frecuente en ambos grupos (62,4 grupo A vs 70% en controles; p = 0,452). Al excluir la insuficiencia de vitamina D del análisis, se observó pesquisa aumentada de causa secundaria en el grupo A (42,4%) vs el grupo control (23,3%), lo cual estuvo al borde de la significación estadística (p = 0,06). En conclusión, los criterios densitométricos descritos parecen incrementar la pesquisa de causas secundarias de pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas.

OSTEOMALACIA INDUCIDA POR TUMOR (OIT). DESAFÍOS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE 3 CASOS.

N. Vucetich, O. Contreras, R. Baudrand, A. Solar, A. Villa, M. Bergegoing, G. González.
Departamentos de Endocrinología, Radiología, Anatomía Patológica, Traumatología y Cirugía Vascular. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La osteomalacia inducida por tumor (OIT) es un raro síndrome, del cual conocemos sólo 3 casos chilenos publicados. Se caracteriza por hipofosfemia, pérdida renal primaria de fosfato y 1,25(OH)₂D disminuido. Clínicamente se manifiesta por dolor muscular, fatigabilidad progresiva y pseudofracturas. Su causa es la secreción paraneoplásica de sustancias fosfatúricas, entre las cuales recientemente se ha postulado como principal responsable al FGF-23. Este es una nueva hormona de la homeostasis del fósforo que actúa normalmente a nivel renal disminuyendo la reabsorción tubular de fosfato y la actividad de 1 α hidroxilasa. Los tumores que se asocian a OIT son tumores mesenquimáticos, habitualmente benignos, de lento crecimiento, ubicados en cabeza o extremidades y la mayoría de las veces estos no son detectables en el examen físico. La localización del tumor causante de la OIT es de fundamental importancia, ya que su extirpación cura la enfermedad. Con este propósito se han utilizado distintos métodos de imágenes como TAC y RM, pero el rendimiento diagnóstico es mejor con Octreoscan o PET/CT Ga⁶⁸ DOTATATE ya que estos tumores frecuentemente expresan receptores de somatostatina. **Objetivo:** Comunicar 3 casos de OIT, todos diagnosticados y tratados recientemente en nuestro hospital, para destacar las dificultades en su manejo.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Edad al diagnóstico (años)	49	46	22
Sexo	Femenino	Masculino	Masculino
Tiempo al diagnóstico (años)	12	6	1
Motivo de consulta	Debilidad	Debilidad	Dolor
Fosfemia (2,6-4,5 mg/dL)	1,5	1,5	1,4
Calcemia (8,5-10,5 mg/dL)	9,0	9,2	9,2

Fosfatasas Alcalinas (45-115 U/L)	206	307	422
Fosfaturia (gr/24h)	3,29	0,8	1,0
TmP/VFG (2,8-4,2 mg/dL)	0,75	0,35	0,7
1,25(OH) ₂ D (18-64 pg/mL)	12	ND	< 8
PTH (15-65 pg/mL)	51	ND	48
Tumor clínicamente evidente	No	No	No
Imagen localizadora	Octreoscan	PET/CT Ga DOTATATE	RM
Ubicación	Muslo derecho	Muslo derecho	1°ortejo pie derecho
Tamaño (cm)	4 x 2	1	3 x 2
Histología	Hemangioma	Tumor mesenquimático benigno	Tumor mesenquimático benigno
Fosfemia 1 ^{era} semana post cirugía (2,6-4,5 mg/dL)	2,8	3,3	2,9
FGF 23 pre/post cirugía (< 180 RU/mL)	364/131	101/-	< 50/-

Valores normales (), TmP/VFG: transporte tubular fosfato ajustado por filtración glomerular. ND: no disponible. **Comentario:** En nuestra experiencia el manejo exitoso de la OIT requiere del uso combinado de técnicas avanzadas de imágenes y bioquímicas. La normalidad del FGF23 no excluye el diagnóstico de OIT.

PREVALENCIA DE NÓDULOS TIROÍDEOS EN MUJERES ADULTAS DE LAS ISLAS FALKLAND. PRIMERA EXPERIENCIA EN SCREENING.

E. Horvath, S. Majlis, C. Silva, C. Ríos, L. Olivares, A. Castro.
Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.

Introducción: Es reportado históricamente que el 4% de los nódulos tiroideos son malignos. Con el advenimiento del ultrasonido (US) de alta resolución existe la impresión que esta cifra es menor. **Objetivos:** Cuantificar y caracterizar los nódulos tiroideos detectados en US en una población femenina adulta para evaluar su frecuencia real. **Diseño experimental:** Estudio de tamizaje prospectivo en mujeres con aislamiento geográfico. **Material y Métodos:** Este año se realizó la primera campaña de detección precoz de cáncer mamario en mujeres de las Islas Falkland (47 a 75 años) con profesionales y equipamiento provenientes de Chile. Se efectuó mamografía digital, complementada por US mamaria en caso necesario (tejido denso o algún hallazgo mamográfico). A este sub-grupo además se realizó una US tiroidea, previo consentimiento informado. Se anotaron en base de datos (Excel) todos los nódulos en cada uno de los lóbulos e istmo con su tamaño (más grande y más pequeño) y categoría TIRADS. Los estudios fueron efectuados por un radiólogo especializado, utilizando un ecógrafo portátil (Esaote, transductor:12-18 MHz, modo Doppler color). En BMN sólo se consideraron hasta un máximo de 20 nódulos. Para la clasificación se utilizó el sistema TIRADS. Se indicó PAAF en nódulos TIRADS 4, 5 (puncionados en las Islas y analizados histológicamente con técnica de coágulo en Chile). **Resultados:** De las 275 mujeres ingresadas, al 67.6% (186) se les realizó US tiroidea. Registramos en total 747 nódulos (de 1 a 65 mm): 121(65%) de aspecto benigno, categoría TIRADS 2, 17 (9%) indeterminados TIRADS 3 y 9(5%) dudosos-sospechosos, TIRADS 4. En los restantes (39 mujeres, 21%) encontramos tiroides normal, sin lesiones focales. Veinte (11%) presentaron signos US de tiroiditis de Hashimoto, no diagnosticada ni

tratada previamente. Doce pacientes tenían BMN con más de 20 nódulos. No se detectó lesión sugerente de cáncer (TIRADS 5). De los 9 nódulos TIRADS 4, todos puncionados, 6 resultaron benignos, 2 Lesiones Foliculares (operadas, ambas benignas) y un cáncer papilar. En este primer estudio, la prevalencia de cáncer fue de 1.3 por 1000 (1/747). **Conclusión:** Si bien esta muestra puede no ser representativa, permite desde ya plantear que la prevalencia de malignidad entre los nódulos tiroideos es significativamente menor que lo descrito en la literatura. Esto se podría explicar por el gran número de pequeñas lesiones benignas, de tipo coloideo que el US de buena calidad hoy es capaz de identificar.

EXPERIENCIA EN PUNCIONES CON AGUJA FINA DE TIROIDES GRUPO ENDOCRINOLOGÍA TEMUCO AÑO 2007-2010.

M. Jiménez, P. Ortiz, R. Gayoso, J. Sapunar, G. Larenas, J.C. Roa, C. Granzotto, C. Huenchullán, J.A. Riquelme, G. Aguilera.
Clínica Alemana de Temuco, Facultad de Medicina Universidad de La Frontera Temuco.

Introducción: Desde el advenimiento de las punciones de nódulos tiroideos bajo visión ecográfica, se ha mejorado el estudio diagnóstico de la patología nodular de tiroides **Objetivo:** Describir las características clínicas, citológicas y ecográficas de los nódulos tiroideos puncionados bajo visión ecográfica efectuadas entre enero del 2007 a junio 2010. **Material y Método:** Estudio retrospectivo descriptivo. Se revisó las citologías, características ecográficas de los nódulos y demográficas de los pacientes. Análisis con Stata 10.0 (Tstudent, χ^2 y Fisher). **Resultados:** Se rescató la información de 489 punciones. Hubo 460 (94,07%) mujeres, 29(5,93%) hombres. La edad fue de $49,2 \pm 14,7$ años. El tamaño de los nódulos promedio $17,9 \text{ mm} \pm 11,6$, hubo 4 (0,8%) nódulos menores de 5 mm, 141 (28,9%) entre 5 a 10 mm, 194 (39,75%) entre 10,1 y 20 mm y mayores de 20 mm 149 (30,5%). Los resultados citológicos de las punciones fueron las siguientes: 101(20,65%) Insuficiente, 54 (11,04%) positivas para células neoplásicas, 66 (13,5%) atípica, 14 (2,86%) lesión folicular (neoplasia/hiperplasia) y 254 (51,9%) negativas para células neoplásicas. Las características ecográficas de los nódulos con citologías positivas para carcinoma fueron: calcificaciones 27,8%, halo 14,8%, hipoeocogénicos 18,2%, circulación central 19,6%. Hubo 10 (18,52%) que fueron menores de 10 mm. No hubo diferencias significativas en las categorías ecográficas evaluadas *versus* pacientes con citología negativa para células neoplásicas. El promedio de edad fue de 45,8 años en pacientes con citología positiva para células neoplásicas y 49,9 años sin células neoplásicas ($p < 0,03$). Hubo 5 hombres (9,26%) y 49 (90,7%) mujeres diferencia no significativa. **Conclusión:** Se observó 54 (11,04%) pacientes con células neoplásicas malignas. No se encontró correlación entre las características ecográficas, ni el tamaño de los nódulos con el riesgo de malignidad, sólo resultó significativo la edad. Otros factores operador dependiente pudieran interferir con los resultados obtenidos en nuestra muestra.

¿ES LA TIROIDITIS DE HASHIMOTO UN FACTOR DE RIESGO DE CITOLOGÍA POSITIVA PARA CARCINOMA TIROIDEO?

M. Jiménez,^{1,2} J. Sapunar^{1,2}, R. Gayoso², E. Ortiz^{1,2}, G. Larenas^{1,2}, C. Granzotto¹, C. Huenchullán¹, J.C. Roa^{1,2}, J.A. Riquelme², G. Aguilera²
Clínica Alemana de Temuco¹, Facultad de Medicina Universidad de La Frontera de Temuco²

Introducción: Tiroiditis de Hashimoto (TH), clásicamente descrita como factor protector de carcinoma tiroideo, actualmente es controver-

sial. Se ha descrito que un tercio de los pacientes operados por carcinoma tiroideo tiene además Hashimoto en la biopsia definitiva. **Objetivo:** Conocer si TH es un factor de riesgo de citología positiva. Evaluar si la clasificación TIRADS es aplicable para este grupo. **Material y Método:** Diseño de corte transversal. Se revisó las citologías realizadas entre enero 2007 y junio 2010, se obtuvo datos demográficos, radiológicos y de citología de cada paciente desde hoja de registro en Servicio de Radiología. Se analizó la muestra con t student, χ^2 , fisher con Stata 10.0. **Resultados:** Se rescató la información de 402 citologías, (82,2%) del total de pacientes; 87 (21,64%) resultaron ser portadores de TH. El promedio de edad fue $48,7 \pm 15,4$ años, la distribución por sexo fue: 85 (97,7%) y 2 (2,3%) mujeres *vs* varones respectivamente, no hubo diferencias significativas entre los grupos. Se obtuvo 210 (52,24%) citologías negativas para células neoplásicas y 79 (19,65%) insuficientes. Entre portadores de TH y no portadores de TH hubo 8 (9,2%) *versus* 37 (11,75%) de pacientes con citología positiva para carcinoma tiroideo, 13 (14,9%) *versus* 46 (14,6%) de frotis atípico y 2 (2,3%) *versus* 7 (2,22%) con lesiones foliculares respectivamente. Al evaluar clasificación TIRADS con la probabilidad de citología positiva para células neoplásicas, los pacientes con TH tuvieron citologías positivas en: 15,6% con Tirads 3 y 12% con Tirads 4, y los sin TH: 14,7% con Tirads 3 y 25,5% con Tirads 4, diferencia no significativa. **Conclusión:** En este grupo se observa que los pacientes con TH tienen el mismo riesgo de tener una citología positiva que el grupo sin TH y que la clasificación Tirads ofrece la misma correlación con el resultado de la citología que los no TH.

VALOR PREDICTIVO DE LOS HALLAZGOS QUE CONFORMAN EL DIAGNÓSTICO CITOLOGÍA ATÍPICA EN UNA PUNCIÓN ASPIRATIVA DE NÓDULO TIROÍDEO.

J. Sapunar, M. Jiménez, J.C. Roa, J. Riquelme, E. Ortiz, G. Larenas, A. Baeza, A. Cabello, R. Guerra R.
Unidad de Endocrinología, Departamento Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. Servicio de Anatomía Patológica y Unidad de Cabeza y Cuello Servicio de Cirugía, Hospital Hernán Henríquez Aravena, Temuco.

Introducción: La punción aspirativa (PAAF) de nódulo tiroideo es una valiosa herramienta diagnóstica, sin embargo, su resultado no siempre cambia significativamente la probabilidad pre-test de malignidad. Tal es el caso del diagnóstico atípico, cuya probabilidad de malignidad fluctúa entre 20 y 57% en las distintas series. **Objetivo:** Establecer el valor diagnóstico de cada uno de los hallazgos que permiten formular el diagnóstico citología atípica en PAAF de nódulo tiroideo. **Método:** Se identificaron todos los exámenes citológicos y blocks obtenidos por PAAF de nódulo tiroideo calificados como atípicos de acuerdo al criterio de Kini y que contaran con confirmación histológica por tiroidectomía. Estos fueron revisados por 2 observadores independientes considerando las 13 características establecidas por Yehuda y cols. Se estimó la magnitud de asociación entre las características citológicas y resultado histológico mediante F de Fischer y χ^2 . El valor diagnóstico de las características citológicas se expresó como razones de verosimilitud (LR). **Resultados:** Se obtuvo el estudio citológico (citología y/o block) con el diagnóstico atípico de 40 pacientes sometidos a tiroidectomía. Edad promedio de $45,5 \pm 15$ años, 35 mujeres y 5 varones. En el 51,3 % el hallazgo histológico fue carcinoma, principalmente del tipo papilar (41% de todos los hallazgos). El único hallazgo citológico que se asoció al diagnóstico histológico de cáncer fue pseudoinclusiones nucleares ($p = 0,023$). El análisis de la citología evidenció que el hallazgo con mejor valor diagnóstico fue pseudoinclusiones (LR (+) 1,7

Presentación en modalidad "poster"

y LR (-) 0,65. El análisis del block evidenció que el hallazgo con mejor valor diagnóstico también fue pseudoinclusiones nucleares (LR (+) 1,6 y LR (-) 0,16. **Conclusión:** La presencia de pseudoinclusiones nucleares en una citología atípica aumenta la probabilidad de malignidad de 51,3 a 61%, en tanto que su ausencia reduce la probabilidad a 14,5%. Este mismo hallazgo en el block aumenta la posibilidad de malignidad a 64% y su ausencia reduce la posibilidad a 39%. La ausencia de pseudoinclusiones nucleares en una citología atípica tiene un valor diagnóstico moderado para indicar la ausencia de cáncer.

CARACTERÍSTICAS DE PRESENTACIÓN Y UTILIDAD DE LA PAAF EN EL DIAGNÓSTICO DE LINFOMA PRIMARIO DE TIROIDES.

P. Trejo, J. Valbuena, M. Flores, F. Cruz, C. Campusano, C. Fardella. Departamento de Endocrinología, Anatomía Patológica y Radiología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Características de presentación y utilidad de la PAAF en el diagnóstico de Linfoma Primario de Tiroides. El linfoma primario de tiroides es una causa rara de malignidad tiroidea (0,6 a 5% de los cánceres de tiroides), por lo que frecuentemente no se toma en cuenta en el diagnóstico diferencial del nódulo tiroideo o bocio. La sospecha del diagnóstico de linfoma primario de tiroides es importante dado que su manejo y pronóstico son diferentes al de las otras neoplasias tiroideas. Por esta razón presentamos la experiencia en nuestro centro de linfoma primario tiroideo y discutimos sus características de presentación y diagnóstico. **Casos clínicos:** Se revisaron seis casos que consultaron en nuestro centro entre 2004-2010. Los pacientes (1 hombre, 5 mujeres) tenían edad promedio de 65 años (rango, 50-84 años). El motivo de consulta fue aumento de volumen cervical de rápida evolución en todos los paciente y en cuatro de ellos se asoció a síntomas compresivos. Al examen físico se presentaron como masa cervical de consistencia firme adheridas a planos profundos. En 3/6 se realizó PAAF, en 2 casos fue sospechosa de linfoma y en otro fue sospechosa de malignidad, pero con necrosis que impidió el diagnóstico preciso. En un caso se realizó biopsia por TruCut R y fue diagnóstica de linfoma y en los 3 casos restantes el diagnóstico fue realizado en la pieza operatoria. El estudio histológico e inmunohistoquímico mostró linfoma difuso de células grandes B en 5 pacientes (1 asociado a linfoma de bajo grado, tipo MALT) y linfoma no Hodgkin folicular predominantemente difuso en 1 caso. En cuatro, se demostró tiroiditis de Hashimoto, en una paciente por anticuerpos anti TPO (+) y en tres en anatomía patológica. **Conclusión:** El diagnóstico de linfoma primario de tiroides debe sospecharse en pacientes mayores, con antecedentes de tiroiditis de Hashimoto, tumor cervical de crecimiento rápido y síntomas compresivos. La PAAF es una buena aproximación inicial y de acuerdo literatura debiera asociarse a inmunohistoquímica y citometría de flujo, tomando en cuenta que esta última técnica puede tener falsos negativos.

REPORTE PRELIMINAR. FRECUENCIA DE PATOLOGÍA TIROIDEA FUNCIONAL Y AUTOINMUNE EN EMBARAZADAS EN CONTROL PRENATAL EN ATENCIÓN PRIMARIA EN SALUD.

L. Mosso, A. Martínez, M. Rojas, J. Carvajal, P. Margozzini, S. Solari, J. Ortiz.

Pontificia Universidad Católica de Chile. Hospital Sótero del Río.

La adecuada función tiroidea materna juega un rol fundamental en el desarrollo neurocognitivo fetal por lo que es importante pesquisar su alteración precozmente. Se ha confirmado la asociación de aborto y

parto prematuro en portadoras de Hipotiroidismo (H), Hipotiroidismo Subclínico (HSC) y autoinmunidad tiroidea. Internacionalmente se describe un 3 % de prevalencia de patología tiroidea en embarazadas. En Chile, el único estudio fue en un servicio obstétrico privado. Nuestro objetivo es conocer la frecuencia de enfermedad tiroidea funcional y autoinmune en embarazadas en control prenatal en atención primaria del sistema público. Evaluar las características demográficas y clínicas determinando asociación entre autoinmunidad tiroidea, alteración funcional y antecedentes personales y familiares. Hemos comenzado un estudio prospectivo de cohorte que invita a participar a todas las embarazadas en primer control en consultorios del sistema nacional de salud. Se calculó un tamaño muestral necesario de 720 gestantes. Los datos demográficos y antecedentes clínicos son obtenidos de una ficha estandarizada creada para este fin. Se consideraron niveles de normalidad de TSH ajustados para cada trimestre según guías de Endocrine Society. El análisis de datos se realizó con el programa Statistix 8.0, aplicando promedio y DS con un IC 95% además de test χ^2 cuando correspondió, alcanzando una significancia estadística $p < 0,05$. Hasta el momento, se han reclutado 70 embarazadas cuya edad promedio es de $25,3 \pm 6,4$ años con edad gestacional de $10 \pm 4,6$ semanas. La frecuencia de patología tiroidea en este grupo es de un 42,8%. Un 11,4% presenta H (37,5% de ellas con anticuerpos positivos), un 25,7% HSC (22,2% de anticuerpos positivos) y un 4,2% de autoinmunidad pura. Los niveles de hormonas tiroideas en el primer control fueron: TSH $2,29 \pm 1,63$ uUI/mL (IC 95%, 1,87-2,71), T4 $9,76 \pm 2,05$ mcg/dL (IC 95%, 9,23-10,28) y T4L $1,14 \pm 0,17$ ng/dL (IC 95%, 1,10-1,18). Del análisis entre patología autoinmune, funcional y antecedentes no hubo una asociación estadística significativa. Se evidenció una alta frecuencia de enfermedad tiroidea en este grupo, muy superior a la internacional y nacional (sistema privado) descritas. La falta de relación entre antecedentes de riesgo y patología tiroidea plantean que un screening en base a estos factores dejaría sin diagnosticar un alto porcentaje de pacientes, sugiriendo que el tamizaje en embarazadas sería un mejor método de pesquisa en Chile.

PROGRAMA DE PESQUISA NEONATAL PARA HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO. 12 AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL LABORATORIO REGIONAL ZONA SUR, CHILE.

A. Abásolo, R. Vega, C. Torres, M. Opazo. Hospital Guillermo Grant Benavente, Concepción.

Introducción: El Ministerio de Salud inicia en 1992 el Programa Nacional, donde a cada recién nacido (RN) se toma una muestra de sangre en papel filtro y se determinan los niveles de hormona tiroestimulante (TSH) para la detección de Hipotiroidismo Congénito (HC) iniciando sus actividades con un primer Laboratorio en la Región Metropolitana y luego, en 1997, incorpora un segundo laboratorio de pesquisa en la Zona Sur del país. **Objetivo:** Mostrar la experiencia de 12 años de funcionamiento del Laboratorio Regional Zona Sur de Chile del Programa de Búsqueda Masiva de Hipotiroidismo Congénito, en el período comprendido entre los años 1997 y 2009. **Metodología:** Estudio descriptivo longitudinal de incidencia sobre los resultados del Programa HC en el Laboratorio Regional Zona Sur, entre junio de 1997 y el 31 de diciembre de 2009. Los datos fueron obtenidos de la base de datos del laboratorio y de los informes proporcionados por los Servicios de Salud. Las muestras fueron evaluadas en su inicio utilizando la técnica inmunoradiométrica (IRMA) para la determinación de TSH y luego en el año 2004, se cambia por el método fluorométrico (DELFA). Los casos que resultaron positivos en la pesquisa, fueron confirmados en los respectivos centros de derivación. **Resultados:** Entre 1° de junio de

1997 y el 31 de diciembre del 2009 se analizaron, para HC, 573.789 muestras provenientes de la Zona Sur del Programa HC, manteniéndose por sobre el 98,5%, acorde con la norma chilena. El número de RN tamizados en el Laboratorio entre 1997 al 2009 fue de 558.970, observándose un aumento hasta el año 2001 debido a la incorporación de más Servicios de Salud al Programa HC-PKU. Se confirmaron 263 casos de HC con una incidencia de 1/2.125, además, se detectaron 133 Hipertirotropinemias (HTT) con una incidencia de 1: 4.200, las que fueron incorporadas al seguimiento en los centros de control. El promedio de días para el diagnóstico en los doce años evaluados, fue de 13,7. **Conclusiones:** En los doce años analizados, el Programa HC Zona Sur, permitió prevenir que 263 niños desarrollaran un retardo mental por esta causa, además de evitar el alto costo socio-económico asociado al manejo de estos pacientes cuando son diagnosticados tardíamente. La incidencia observada de HC e hipertirotropinemia en la zona, es mayor que la reportada a nivel mundial.

TIROIDES LINGUAL: PRESENTACIÓN DE UN CASO.

R. González.

Servicio de Medicina. Departamento de Endocrinología. Hospital A Nef Viña del Mar.

Introducción: El tiroides lingual se caracteriza por la presencia de tejido tiroideo en la base de la lengua y en la línea media, resultante de la falta de migración embrionaria desde su origen en el foramen cecum hasta su ubicación pretraqueal. En aproximadamente 1/3 de los individuos se presentan con hipotiroidismo y en 2/3 no presentan otro tejido tiroideo funcional. Su frecuencia es muy baja, en nuestro medio Arancibia et al publicaron tres casos el año 1998. **Caso clínico:** LUR, mujer de 38 años, sin antecedentes mórbidos ni familiares relevantes, que consulta ORL por presentar desde hace 2 años sensación de cuerpo extraño a nivel cervical con la deglución y decaimiento que atribuye a stress. Tenía hace 2 años función tiroidea normal. Se efectúa: Nasofaringolaringoscopia: tumor lingual de línea media. RNM: proceso expansivo de la base de la lengua de 32 x 26 x 21 mm, estructura homogénea con marcado reforzamiento del medio de contraste y adecuada diferenciación del resto de la lengua, protruye sobre la vía aérea y ocupa fosas epiglóticas. Ecotomografía tiroidea: ausencia de tejido tiroideo en localización habitual. Cintigrama tiroideo con Tc: tiroides lingual, sin captación en base de cuello.

Laboratorio: T3: 86 ng/dL T4 libre: 0,94 ng/dL TSH: 5,25 uU/mL
T4 libre: 0,84 ng/dL TSH: 6,48 uU/mL

Se inicia terapia con 75 mcg/día de T4, refiriendo disminución de las molestias para deglutir y del decaimiento. La paciente se mantendrá con terapia de sustitución y se evaluará posteriormente con RNM, para decidir conducta.

SÍNDROME METABÓLICO EN MUJERES CON PRIMER EPISODIO DE DEPRESIÓN MAYOR.

V. Araya, L. Risco, T. Galleguillos, T. Massardo, K. Pereira, J. Pereira, M. Arias, C. Liberman.

Sección de Endocrinología, Clínica Psiquiátrica y Centro de Medicina Nuclear Hospital Clínico de la Universidad de Chile y Sección de Hematología-Oncología Pontificia Universidad Católica.

La asociación de depresión crónica con riesgo cardiovascular (CV) aumentado ha sido ampliamente descrita. Recientemente se la ha relacionado con una mayor frecuencia de síndrome metabólico (SM). **Objetivo:**

Evaluar en mujeres con primer episodio de depresión mayor (DM) DSM IV, presencia de criterios de SM y marcadores de inflamación y compararlas con controles no diabéticas. **Metodología:** Se reclutó pacientes con diagnóstico de DM (puntaje en test de Hamilton >15 y función tiroidea normal) y controles pareadas por edad e IMC. A todas se les realizó examen físico completo y muestra de sangre en ayunas para determinación de glicemia, perfil lipídico y PCR ultrasensible. Los resultados se presentan como promedio $\pm$ DS. Análisis estadístico: test de Mann Whitney y χ^2 . **Resultados:** La muestra estuvo constituida por 23 mujeres con DM, Hamilton: $24,8 \pm 5,3$, edad: $40,6 \pm 12$, IMC: $25,8 \pm 4,6$ kg/m² (18,2-34) y 23 mujeres control, edad: $40,3 \pm 13$, IMC: $25,8 \pm 4,6$ kg/m² (19,4-34,9). La Tabla muestra los valores obtenidos para los parámetros evaluados. La glicemia y el colesterol LDL fueron significativamente más bajos en los casos pero la PCRus fue significativamente mayor que en las controles. 4/23 pacientes (17%) presentaron 3 o más criterios de SM (según definición AHA/NHLI 2005) vs 7/23 (30%) en las controles ($p = 0,03$). **Conclusiones:** Las pacientes con un primer episodio depresivo mayor presentan menos SM que los controles de su misma edad e IMC sin embargo, la PCRus significativamente mayor indicaría el inicio precoz de la inflamación como marcador de riesgo CV y metabólico.

	Pacientes	Controles	p
Cintura (cm)	$81,5 \pm 11$	$83,2 \pm 12$	NS
PAst (mmHg)	116 ± 15	$121,6 \pm 13$	NS
PAdiast (mmHg)	$74 \pm 11,6$	$78 \pm 8,8$	NS
Glicemia (mg/dl)	83 ± 14	91 ± 9	0,021
Colesterol T (mg/dl)	$174,7 \pm 39$	$188 \pm 39,8$	NS
HDL (mg/dl)	$53 \pm 13,6$	$45 \pm 12,8$	NS
LDL (mg/dl)	97 ± 35	115 ± 37	0,03
triglicéridos (mg/dl)	$123,5 \pm 54$	$138 \pm 58,5$	NS
PCRus (ng/dl)	$5,1 \pm 4,4$	$2,6 \pm 2,8$	0.021

Financiado por: OAIC/240-07, Programa Domeyko Salud/2007, OIEA CRP E1.30.31.

MEJORÍA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN ESCOLARES CHILENOS TRATADOS CON CAMBIOS DE ESTILO DE VIDA: ESTUDIO DE COHORTE.

A. Godoy, M. Aglony, C. Campino, R. Bancalari, J. Cerda, P. Arnáiz, C. Fardella, H. García.

Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: El Síndrome Metabólico (SM) constituye un buen indicador de riesgo cardiometabólico futuro, lo que justifica su búsqueda en niños y adolescentes con mayor riesgo, los que han aumentado de manera creciente en nuestra población. A pesar que el diagnóstico de SM en niños es controversial, una vez establecido este, existe escasa información sobre cómo se comportan sus distintos componentes (hipertensión arterial (HTA), triglicéridos elevados, hiperglicemia, HDL bajo (HDL) y obesidad abdominal) a través del tiempo. **Objetivo:** Evaluar la eficacia de los cambios en el estilo de vida (CEV) en disminuir y prevenir el SM en escolares chilenos hipertensos y conocer la estabilidad de los distintos componentes del SM a través del tiempo. **Método:** Estudio de cohorte. Se analizó la presencia de SM en 32 niños hipertensos de $13,2 \pm 1,2$ años examinados el año 2006 y 2009, los cuales fueron intervenidos exclusivamente con medidas no farmacológicas (dieta, ejercicios y restricción de sal). Se determinaron en ellos los distintos componentes del SM según criterios de Cook modificado, considerando SM con 3 ó más. Se evaluó la persistencia, aparición o desaparición de SM en el tiempo observado y su relación con los cambios en puntaje z IMC y/o HTA. **Resultados:**

Presentación en modalidad "poster"

Además de HTA, los criterios que más se asociaron al diagnóstico de SM fueron obesidad abdominal y HDL en ambos periodos estudiados ($p < 0,05$). De 10/32 (31%) que presentaron SM el año 2006, sólo 4/32 (12%) lo presentaron el año 2009 ($p < 0,05$). De estos últimos, 3 niños mantuvieron los mismos criterios diagnósticos y uno fue un caso nuevo. El número de componentes del SM bajó significativamente entre 2006 y 2009 ($p < 0,01$), junto a una disminución significativa del puntaje zIMC ($p < 0,02$) e HTA ($p < 0,01$). Sólo 11/32 (34%) niños persistieron con HTA. La variación del zIMC se correlacionó con la evolución del SM (Una diferencia de $-0,3 \pm 0,4$ se observó en los que mejoran SM vs $+0,1 \pm 0,2$ y $+0,1$ en los que mantienen o aparece el SM, respectivamente). **Conclusión:** 1) La disminución de la prevalencia de SM en nuestra cohorte, sugiere que los CEV constituyeron una medida eficaz en el tratamiento y la prevención del SM. 2) Aquellos niños que persisten con SM mantienen los mismos criterios diagnósticos iniciales, lo que permitiría realizar un tratamiento dirigido a estos factores. 3) La mejoría del SM en nuestros pacientes se encuentra fuertemente asociada a la disminución del zIMC y la HTA. Financiado por FONDECYT 1100356.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y ATROSCLE- ROSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES OBESOS.

H. Marchena M., N. González V., Dra. M. García S., G.C. Arango Ber-
nia, I. Martínez Fernández, Dr. Joel Surí Ruiz.
Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos.
Cuba.

Introducción: La obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular existen en la edad pediátrica y tienden a agruparse en un mismo individuo, lo que se correlaciona con la presencia y extensión de lesiones ateroscleróticas desde etapas bien tempranas de la vida. **Objetivo:** Precisar el comportamiento de algunos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en los niños y adolescentes obesos. Determinar la frecuencia de agrupación de FRCV en los pacientes. **Material y Método:** Investigación de tipo descriptiva transversal. Muestra: 100 niños y adolescentes obesos con edades entre 6 y 14 años, que se atendieron en la consulta de Endocrinología, en el período enero a diciembre del 2009. Se confeccionó un formulario para la recogida de las variables en estudio: edad (dividida en 2 grupos etarios 6-9 y 10-14 años), sexo, raza, tipo de obesidad según índice cintura-cadera, hábitos de vida, tabaquismo activo y/o pasivo, y antecedentes familiares de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, tabaquismo y obesidad. Se consideraron hábitos de vida activos si realizaba actividad física con frecuencia igual o mayor a 3 veces por semana, por 30 minutos o más y hábitos sedentarios si la frecuencia de ejercicios era menor. Se creó una base de datos en SPSS 15.0 para el procesamiento de los resultados. Los resultados se presentan en tablas de números y por cientos. **Resultados:** Encontramos una mayor frecuencia de obesidad en el grupo de edad de 6 a 9 años (66%), sexo femenino (61%), y raza blanca (84%). El 78% de los pacientes presentaron obesidad androide. Los FRCV que predominaron fueron la HTA (41%), hábitos de vida sedentarios (67%) y el tabaquismo pasivo (59%). Los trastornos lipídicos se presentaron en menos del 25% de los casos. Con relación a los antecedentes familiares la HTA fue el FRCV más frecuente (65,0%), seguido de la obesidad y el tabaquismo (60,0% y 59,0% respectivamente). Se encontró asociación de la obesidad con 1 a 2 factores de riesgo en el 55% de los casos y asociación con 3 o más factores de riesgo en el 33%. **Conclusiones:** La agrupación de varios FRCV en los niños y adolescentes obesos es frecuente, lo que sugiere la presencia y desarrollo de lesiones de aterosclerosis desde estas edades, que pasan desapercibidas si no se buscan.

ALTA PREVALENCIA DE ALTERACIÓN DE LA FRACCIÓN DE COLESTEROL HDL ENTRE ADOLESCENTES CHILENOS Y SU ASOCIACIÓN CON ESTADO NUTRICIONAL.

Marcela Reyes¹, Raquel Burrows¹, Estela Blanco², Sheila Gahagan².

¹INTA, Universidad de Chile, Santiago, Chile. ²Departamento de Pediatría, Universidad de California, San Diego, EE.UU.

Objetivos. Estimar la prevalencia de alteraciones en los niveles de colesterol HDL (HDL-c) en una muestra de adolescentes chilenos y si ésta se asocia con el estado nutricional. **Diseño experimental.** Estudio transversal descriptivo en una muestra de adolescentes de Santiago derivados de un estudio de cohorte. **Sujetos y Métodos.** Se evaluaron 209 sujetos de 16 a 17 años (102 hombres y 107 mujeres; edad promedio 16,9 años) de diferentes estados nutricionales (130 normopeso (NP), 39 sobrepeso (SP) y 40 obesos (OB)). Se midió peso y talla en duplicado y se calculó el percentil de IMC según los estándares OMS. Las muestras sanguíneas fueron tomadas tras 10 horas de ayuno; el colesterol total fue medido por test enzimático-colorimétrico de la misma forma que la fracción HDL, para la cual se hizo una precipitación previa de las fracciones LDL y VLDL con sulfato dextrano-Mg+2. El análisis estadístico fue hecho por la prueba de χ^2 . **Resultados.** El HDL-c promedio fue $38,6 \pm 10,5$ mg/dL. La prevalencia de HDL-c alterado varió según los puntos de corte utilizados. El 30,6% de la muestra tuvo valores $\leq$ percentil 5 para sexo y edad (23,1% de los NP, 43% de los SP/OB; $p = 0,004$). Los criterios NCEP (< 35 mg/dL) clasificaron a un 43,1% de la muestra con HDL-c alterado (35,4% entre los NP y 55,7% entre los SP/OB; $p = 0,06$). Por último, al utilizar los criterios NHANES para sexo y edad (≤ 40 mg/dL) la prevalencia de HDL-c bajo fue de 56,5% (49,2% de los NP y 68,4% entre los SP/OB; $p = 0,01$). **Conclusiones.** Los niveles de HDL-c en esta muestra son inferiores a los reportados para adolescentes de Australia, Finlandia y USA (53 a 58 mg/dL). Los diferentes puntos de corte utilizados revelan altas prevalencias de colesterol HDL-c alterado entre nuestros jóvenes en relación a estos países (0,5-15% alteración según NCEP, 2-20% según NHANES). Estos resultados están en línea con un reporte entre preescolares chilenos donde la mitad de la muestra tuvo HDL-c $\leq$ al percentil 5. En nuestra muestra las alteraciones fueron más prevalentes entre los adolescentes con SP y OB. Aún así, el 50% de los sujetos NP presentaron bajo HDL-c según los criterios NHANES, los que en cohortes de diferentes orígenes étnicos han mostrado tener la mejor asociación con HDL-c alterado en la adultez. Es perentorio estudiar los determinantes de los bajos niveles de HDL-c en la población pediátrica chilena a fin de diseñar intervenciones terapéuticas que permitan disminuir el riesgo cardiovascular asociado.

ELECTROFORESIS BIDIMENSIONAL DE PROTEÍNAS OB- TENIDAS DE PLASMA DE PACIENTES CON HIPERCOLES- TEROLEMIA.

C. Veas¹, C. Grant¹, L. Gómez², C. Calvo¹, F. Brites², L. Lamperti¹, C. Aguayo¹.

¹Departamento Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia y ²Departamento. Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Chile, ²Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares son el reflejo de la interacción de factores ambientales, genéticos y estilos de vida, es por esto que los factores de riesgo tradicionales, tales como, niveles del colesterol, glucosa y presión arterial son de ayuda para determinar el progreso de la enfermedad y el riesgo. Sin embargo, el uso de la proteómica puede permitirnos mostrar simultáneamente cambios en la ex-

presión de miles de proteínas en una muestra biológica y así determinar respuesta frente a estímulos fisiológicos y/o patológicos. **Objetivo:** Determinar los patrones de expresión de proteínas plasmáticas en pacientes hipercolesterolémicos usando análisis de electroforesis bidimensional. **Metodos:** Plasma humano fue obtenido a partir de una muestra de sangre de individuos controles (n=19) e hipercolesterolémicos (n=20, Colesterol total > 240 mg/dL). Los perfiles proteicos (50 µg) fueron analizados por isoelectroenfoque (IEF) en "Stips" con un gradiente de pH entre 3 - 10 (6 hrs) y resueltos en geles de poliacrilamida al 10%. Las imágenes fueron capturadas y analizadas mediante el software IMAGEJ. **Resultados:** Los análisis de los spots obtenidos en el plasma control y paciente normocolesterolémico, nos indican una disminución significativa de: Haptoglobina (0,54 ± 0,19), Alfa 1-Antitripsina (0,49 ± 0,44), IgA (0,51 ± 0,61), Transferrina (0,75 ± 0,01) y cadena pesada de las inmunoglobulinas (0,74 ± 0,01), sin cambios en los niveles de cadena liviana de las Inmunoglobulinas (0,94 ± 0,01). **Conclusiones:** Estas evidencias sugieren cambios en el patrón de expresión de proteínas en condiciones de hipercolesterolemias, los cuales pueden ser utilizados como marcadores de disfunción vascular y riesgo cardiovascular. **Financiamiento:** FONDECYT de Iniciación 11070035, DIUC-UDEC 205.072.032-1.0, 205.072.031-1.0.

HIPOGONADISMO EN VARONES CON SÍNDROME METABÓLICO.

Rafael Ríos¹, B. Rathkam².

¹Hospital San Borja Arriaran, Departamento de Medicina, Servicio de Endocrinología, Universidad de Chile. ²Clínica Dávila, Vida Integra.

Introducción: El síndrome metabólico causa hipogonadismo en varones sin necesariamente presentar mayor obesidad. La causa no es clara ni si la edad influye en este efecto **Objetivo:** Determinar si los pacientes con síndrome metabólico presentan hipogonadismo, y si hay diferencias en los parámetros metabólicos entre los pacientes con y sin hipogonadismo. **Metodología:** Se evaluaron hombres en exámenes preventivos con sobrepeso que cumplieran con criterios IDF, para síndrome metabólico (SM). Se les evaluó testosterona LH, Shbg, prolactina y TSH.(Irma). La testosterona libre calculada se usó fórmula de vermeuler (1999). Del punto de vista metabólico se midió tolerancia a la glucosa más insulinas y Homa además de perfil lipídico. Antropométricamente se evaluó: peso, IMC, cintura, porcentaje de grasa total, visceral y musculatura (OMRON HBF 500 intOm) Se excluyeron pacientes diabéticos, hipo tiroideos descompensados, con elevación de prolactina e hipogonadismo hipogonadotropo. **Resultados:** Los pacientes fueron divididos en dos grupos según presentaran testosterona libre calculada mayor o menor del límite normal (9 ng/ml) resultando 23 pacientes (41%) con criterios de hipogonadismo según tlc. Los pacientes fueron analizados con t de students.

	TLC > 9 (32)	TLC > 9 (23)	p
Edad años	36,4 ± 16,98	46,6 ± 18,09	0,00
Peso kg	96,5 ± 16,98	99,5 ± 18,09	0,27
Imc	33,2 ± 4,74	34,8 ± 5,19	0,26
Cintura cm	107,2 ± 10,46	111,6 ± 10,62	0,07
Grasa total%	33,5 ± 4,27	34,5 ± 5,57	0,34
Musculatura%	31,4 ± 2,45	30,2 ± 2,55	0,04
Grasa visceral	14,9 ± 3,46	17,7 ± 4,73	0,01
Homa	4,8 ± 6,22	5,5 ± 3,99	0,33
Insulina 2 hrs uu/ml	128 ± 93,74	170 ± 122,21	0,09
Lh uu/ml	4,4 ± 2	3,65 ± 1,69	0,08
Testosterona ng/dl	462 ± 139	297,4 ± 62,8	0,00

Estradiol pg/ml	30,4 ± 9,61	23 ± 9,48	0,01
Colesterol mg/ml	194 ± 31,4	224,5 ± 36,85	0,00
Trigliceridos mr/ml	247 ± 202	264 ± 125	0,37

Conclusiones: Los pacientes con SM presentaron un alto pte de hipogonadismo hipogonadotropo (HH). Los pacientes con HH presentaron mayor edad, grasa visceral y niveles de insulina postcarga, indicando que probablemente la edad, la grasa abdominal y la insulinoresistencia se conjugan en determinar su hipogonadismo.

EFFECTO DE TESTOSTERONA SOBRE LA CAPTACIÓN DE DEOXYGLUCOSA Y LA EXPRESIÓN DE MOLÉCULAS RELACIONADAS CON LA VÍA METABÓLICA DE LA INSULINA EN CÉLULAS DE ESTROMA ENDOMETRIAL.

P. Ormazábal^{1,3}, R. Rivero¹, C. Romero^{1,2}, A. Quest³, M. Vega^{1,2}.

¹Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción, Hospital Clínico Universidad de Chile (HCUCH), ²Dpto. Obstetricia/Ginecología HCUCH, ³Laboratorio de Comunicaciones Celulares, Centro de Estudios Moleculares de la Célula (CEMC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es una patología endocrino-metabólica caracterizada principalmente por hiperandrogenismo. Son escasos los estudios que relacionan el efecto de los andrógenos con el metabolismo de la glucosa a nivel endometrial, sin embargo, existe evidencia que indica que la testosterona altera la expresión de moléculas de la vía metabólica de la insulina (PI3K/Akt) y la captación de glucosa en células adiposas. Además, esta hormona induce la expresión de Caveolina-1, proteína que se une al receptor de insulina y lo protege de su degradación. Recientemente, hemos reportado que células endometriales tratadas con testosterona tienen una menor expresión de proteínas reguladoras de la fusión de GLUT4 a la membrana plasmática como PKC zeta. **Objetivo:** Evaluar en la línea celular de estroma endometrial T-HESC el efecto de un exceso de testosterona sobre la captación de deoxiglucosa (DOG) y la expresión de moléculas relacionadas con la vía metabólica de la insulina. **Diseño Experimental:** Estudio experimental *in vitro*. **Material y Métodos:** La condición experimental correspondió a células tratadas durante 24 h con 100nM de Testosterona, mientras que la condición control correspondió a dicho medio de cultivo en ausencia de la hormona. En ambas condiciones se evaluó la captación de glucosa y, por Western Blot, se evaluó el contenido del receptor de insulina (RI), IRS-1, Akt, GLUT4, Caveolina-1. **Resultados:** El tratamiento con testosterona indujo un aumento en la expresión de caveolina-1, RI e IRS-1 (p < 0,05), mientras que los niveles proteicos de Akt y GLUT4 no se modificaron entre ambas condiciones. Sin embargo, la captación de DOG fue menor en células expuestas a testosterona (p < 0,05) en relación al control. **Conclusión:** La menor captación de glucosa en células tratadas con testosterona podría ser consecuencia de una menor expresión de componentes regulatorios de la fusión vesicular y no por defecto de proteínas de la vía PI3K/Akt, además la mayor expresión de caveolina-1, RI e IRS-1 podría actuar como compensación frente a estas alteraciones. FONDECYT 1095127, FONDECYT 1090071, FONDAP 15010006.

SÍNDROME DE DUMPING E HIPOGLICEMIA POST BYPASS GÁSTRICO.

M.C. Espinosa, C. Liberman.

Hospital Clínico Universidad de Chile.

Paciente de sexo masculino, 54 años de edad, con antecedente de sobrepeso, hipertensión arterial, reflujo gastro-esofágico, hernia hiatal y

Presentación en modalidad "poster"

esófago de Barret. En febrero 2008 se realiza cirugía con reducción hernia hiatal, funduplicatura en 360°, cierre de pilares y vagotomía troncal asociada a antrectomía con Y de Roux (30 cms y 90 cms del ángulo de Treitz). En preoperatorio presentaba peso 90 kg, talla 1,75 m e IMC 29,4. Posteriormente, presentó síntomas de dumping hipoglicemia post prandial con 2 episodios de hipoglicemia severa (hasta 16 mg/dl) asociado a compromiso de conciencia. Se realizó una prueba de tolerancia a glucosa oral, con la cual presenta astenia e hiperglicemia hasta 600 mg/dl. Se manejó con alimentación fraccionada cada 2 horas y se eliminó el azúcar de su dieta, sin embargo, la sintomatología persistió. Se intentó manejo con metformina sin resultados favorables. Al examen físico actual destaca peso 75 kg, talla 1,75, IMC 24,5, buen estado general, pulso 76x min, cardio-pulmonar normal, abdomen cicatriz laparotomía. Como test diagnóstico se realizó una curva de glicemia e insulina post desayuno, pre y post-acarbosa 100 mg V.O. (tabla 1), la cual demostró hiperinsulinemia severa e hipoglicemia sintomática que revierte con uso de acarbosa. El paciente ha sido manejado satisfactoriamente con acarbosa antes de cada comida y fraccionamiento de la alimentación. Se presenta el caso clínico de un síndrome de dumping con hipoglicemia severa posterior a bypass gástrico con excelente respuesta a acarbosa por tratarse de una complicación poco frecuente de esta cirugía, pero cuya prevalencia probablemente irá en aumento. Se discute la fisiopatología del síndrome de hipoglicemia post yeyunostomía y las alternativas terapéuticas al respecto.

Tabla 1.	Glicemia basal mg/dl	Glicemia post acarbosa mg/dl	Insulina basal uUI/ml	Insulina post acarbosa uUI/ml
0 min	83	91	5,6	7
30 min	147	136	132,4	68
60 min	161	132	837	160
90 min	100	82	300	56
120 min	41	72	44	34
180 min	54	71	18	13,1

NIVELES DE ANDRÓGENOS EN SANGRE Y SU RELACIÓN CON ESTADO NUTRICIONAL E INSULINOSENSIBILIDAD EN MUJERES ADOLESCENTES.

P. Rojas, V. Marín.

Unidad de Adolescencia Clínica Alemana de Santiago.

Introducción: El hiperandrogenismo es una condición prevalente en la mujer en edad reproductiva. Se describe su asociación con insulino resistencia y síndrome metabólico. Aunque esta condición se inicia en la pubertad la información en pacientes adolescentes es aun escasa. **Objetivo:** Evaluar los hallazgos clínicos y los parámetros bioquímicos relacionados con sensibilidad insulínica en un grupo de adolescentes con hiperandrogenemia. **Material y Métodos:** Estudio retrospectivo. Se analizan las fichas clínicas de pacientes atendidas en la Unidad de Adolescencia de Clínica Alemana durante los años 2007 al 2009. Criterios de selección: edad 13-20 años, post menárquicas, motivo de consulta: ciclos menstruales irregulares, acné o hirsutismo y hallazgo de IAL (Índice de Andrógeno Libre) > 4,5 medido en fase folicular. Criterios de exclusión: trastornos de alimentación, inicio de terapia nutricional o de ejercicio, uso de anticonceptivos, insulinosensibilizadores, esteroides, drogas antipsicóticos o estabilizadores del ánimo. Se descartaron causas secundarias de hiperandrogenemia. Todas las pacientes tenían 17OHP basal < 2,5 ng/ml. **Resultados:** De 1.046 fichas revisadas se seleccionaron 110 pacientes. Características clínicas: (Promedio $\pm$ DS) edad 16,7

$\pm$ 1,9 años; IMC 22,3 $\pm$ 3; ciclos irregulares 72%; acné 64%; hirsutismo 46%. Estado nutricional: bajo peso 10%; eutrofia 67%; sobrepeso/obesidad 23%. Parámetros de laboratorio: Testosterona total 0,68 ng/ml $\pm$ 0,2; SHBG 30,2 nmol/l $\pm$ 12; IAL 9 $\pm$ 4; glicemia basal 86 $\pm$ 6,7; insulina basal 9,3 $\pm$ 4,4; HOMA-IR 2, 1 $\pm$ 1; Insulina 120 min. post carga de glucosa 79U/L $\pm$ 72. Análisis de resultados: pacientes eutróficas tienen IAL significativamente menor que pacientes con sobrepeso (8,7 $\pm$ 3,8 vs 10,8 $\pm$ 5 T test p = 0,03). El análisis de correlación (Pearson) encontró resultados significativos entre zIMC vs IAL (r = 0,24 p = 0,01), zIMC vs SHBG (r = -0,40 p = 0,00); zIMC vs insulina basal (r = 0,36 p = 0,001); zIMC vs HOMA (r = 0,40 p = 0,00) y IAL vs Insulina 120 min (r = 0,36 p = 0,02). **Conclusiones:** 1.- Las pacientes adolescentes evaluadas presentan una significativa correlación entre valores de IAL, estado nutricional y sensibilidad insulínica 2.- Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que niveles elevados de insulina tendrían un rol patogénico en el desarrollo de hiperandrogenemia. 3.- También refuerzan el rol terapéutico de la corrección del sobrepeso en el manejo de pacientes con hiperandrogenemia

LA ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR SENSOR DE CALCIO (CaSR) ELEVA LA EXPRESIÓN DE CITOQUINAS PROINFLAMATORIAS E INHIBE DIFERENCIACIÓN EN ADIPOCITOS HUMANOS.

M.P. Segovia, C. Fuentes, M. Reyes, M. Cifuentes.

INTA-Universidad de Chile.

Objetivos: Hemos establecido que los adipocitos humanos y la línea celular adiposa humana LS14 expresan el CaSR, que su activación ejerce un efecto antilipolítico y que su expresión se eleva ante la exposición a citoquinas proinflamatorias típicamente elevadas en obesidad. Estudios recientes han destacado la relevancia de la diferenciación de preadipocitos a adipocitos maduros para mantener un tejido adiposo "sano" y funcional. La adipogénesis es inhibida por factores proinflamatorios, lo cual ha sido asociado con el desarrollo de comorbilidades metabólicas y cardiovasculares de la obesidad. Dada la asociación del CaSR con procesos inflamatorios, nuestro objetivo fue evaluar el posible papel de la activación de este receptor produciendo dichos factores e inhibiendo adipogénesis en adipocitos humanos. **Diseño experimental:** Estudio *in vitro* con células adiposas de epilón de origen humano y la línea celular adiposa humana LS14. **Material y Métodos:** Se evaluó mediante PCR la expresión de citoquinas proinflamatorias en células adiposas y preadiposas expuestas a la estimulación del CaSR mediante el calcimimético cinacalcet. Se indujo diferenciación adipogénica en preadipocitos humanos primarios y LS14, que fueron expuestos a vehículo o a cinacalcet. La diferenciación adipogénica se verificó mediante medición de los triglicéridos y la expresión de genes y proteínas marcadoras del proceso de diferenciación. **Resultados:** Se observó una elevación en la expresión de citoquinas proinflamatorias ante la activación del CaSR, lo cual fue revertido en parte por SN50, un inhibidor del mediador inflamatorio NFkB. La activación del CaSR disminuyó considerablemente la expresión del mRNA de los marcadores propios del adipocito maduro LPL y aP2 y, en menor grado, el marcador de diferenciación temprano CEBP β . La exposición al inhibidor de la fosfolipasa C (PLC) revirtió en parte este efecto. **Conclusiones:** Nuestras observaciones sugieren que el estímulo del CaSR se asocia con una elevación en la expresión de factores proinflamatorios, mediado en parte por NFkB. Asimismo, la estimulación del CaSR inhibiría la producción de nuevos adipocitos maduros a través de una vía de señalización mediada por la activación de la PLC. Estos hallazgos confirman la relevancia del CaSR en la fisiopatología del tejido adiposo con un interesante potencial de manipulación farmacológica.

COMPARACIÓN DE CURACIÓN DE ACROMEGALIA USANDO CRITERIOS ANTIGUOS Y NUEVOS.

R. Ascui, C. Munizaga, R. Díaz, D. Rojas, N. Wohlk.

Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente. Instituto de Neurocirugía Asenjo, Facultad de Medicina Universidad de Chile, División Centro y Oriente. Laboratorio IEMA, Santiago de Chile.

Introducción: La acromegalia es una enfermedad poco común, que tiene una incidencia anual estimada de 3 a 4 casos por millón de habitantes. El Instituto Nacional de Neurocirugía (INCA) es el principal centro nacional de referencia y cuenta con un flujo importante de pacientes acromegálicos. Previamente (período 2005-2009) comunicamos la curación bioquímica en el 80% de los microadenomas y en 47,8% de los macroadenomas. Este año, los criterios de curación cambiaron. **Objetivo:** Reportar diferencias en tasas de curación de Acromegalia entre los criterios antiguos y nuevos en los pacientes del INCA, considerando sólo pacientes operados sólo por un neurocirujano. Para el análisis estadístico se utilizó test χ^2 . **Material y método:** se realizó un estudio retrospectivo de todos los pacientes acromegálicos atendidos en nuestro centro entre los años 2005 y 2010, los cuales fueron reclutados en base a los registros que se cuentan. Se definió como curado antiguo (CA) aquel paciente que presentó una IGF-I normal para edad y sexo, GH basal < 2,5 ng/ml tomada aleatoriamente y valor nadir de GH < 1 ng/ml en el test de tolerancia a la glucosa oral (75 g glucosa, TTGO) y como curado nuevo (CN) aquel que presentó una IGF-I normal para edad y sexo, GH basal < 1 ng/ml tomada aleatoriamente o un valor nadir de GH < 0,4 ng/ml en el TTGO. **Resultados:** Se obtuvieron datos de 52 pacientes, de los cuales 66% eran mujeres, edad promedio 41,9 años (rango 9-70 años). De éstos, 36 correspondían a macroadenomas (69,2%) y 16 microadenomas (30,8%). Se confirmó curación bioquímica por CA en el 68,8% de los microadenomas y en 50% de los macroadenomas, por CN en 62,5% de los microadenomas y en 36,1% de los macroadenomas (p = ns). De los que estaban curados por criterio antiguo un 75% continúan curados por criterios nuevos. Al inicio, 30% (16/52) de los pacientes eran diabéticos pero que luego de la neurocirugía 50% (8/16) dejaron de serlo (p = ns). **Conclusión:** Los nuevos criterios de curación de Acromegalia al ser más estricto aumentan la tasa de pacientes no curados, sin embargo, es poco probable que este cambio impacte en la conducta de aquellos curados con los CA que dejaron de serlo al usar CN. Por otra parte, los pacientes acromegálicos diabéticos después del tratamiento quirúrgico tienen alta probabilidad de quedar no diabéticos, lo cual ocurrió en el 50%.

SEGURIDAD Y EFICACIA DE UNA FORMULACIÓN DE LIBERACIÓN SOSTENIDA DE GH (LB03002), EN COMPARACIÓN CON GH DIARIA EN NIÑOS CON DEFICIENCIA DE HORMONA DE CRECIMIENTO (DGH), ESTUDIO EN FASE III, MULTICÉNTRICO.

N. Unanue, A. Ávila, V. Mericq.

Instituto de Investigación Materno Infantil, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

LB03002 es una nueva preparación de GH de liberación prolongada, administrada una vez por semana (sc). **Objetivo:** Demostrar que LB03002 es comparable en seguridad y eficacia a rhGH diaria. **Métodos:** Estudio abierto, cruzado. Se evaluaron cuatro pacientes con déficit de GH (peak de GH < 4,4 ng/ml), vírgenes a tratamiento con GH,

pre-púberes, altura (HT) SDS < -2,0 y de IGF-I SDS < -0,5, aleatorio, una vez por semana LB03002 (0,5 mg/kg/semana *) o rhGH diaria (0,03 mg/kg/día **) durante 12 meses. Se realizó luego un período de extensión de 12 meses donde todos los pacientes recibieron LB03002.

Sexo	Edad	T0 SDS	T12 SDS	T24 SDS	VC1 (12-0)	VC2 (24-12)	IGF1 SD-0	IGF1 SD-12	IGF1 SD-24	IGBP3 SD-0	IGBP3 SD-12	IGBP3 SD-24
F**	3,83	-5,55	-3,72	-3,32	12,60	7,70	NE	-2,82	-1,64	NE	-0,30	0,14
M*	6,08	-2,38	-0,74	-0,31	14,50	8,30	-2,59	2,13	2,23	-1,04	1,05	1,17
F*	7,92	-4,30	-2,77	-1,99	11,80	8,40	-2,75	0,20	2,19	-2,54	-0,79	0,38
M**	7,67	-2,83	-1,99	-1,65	9,60	6,50	-2,61	2,14	0,89	-2,61	1,36	-0,26
Prom	6,38	-3,77	-2,31	-1,82	12,13	7,73	-2,65	0,41	0,92	-2,06	0,33	0,36
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
DS	1,63	1,25	1,09	1,07	1,76	0,76	0,07	2,03	1,57	0,72	0,90	0,52

Conclusiones: El tratamiento semanal con rhGH LB03002 tuvo una eficacia similar (velocidad de crecimiento, talla SDS, cambio en la predicción de talla final, IGF-I y IGFBP-3). LB03002 demostró ser una formulación segura y bien tolerada. Una administración menos frecuente puede proporcionar una mejoría considerable de los pacientes en el cumplimiento del tratamiento.

DELECIÓN INTERSTICIAL DEL CROMOSOMA 20 [DEL(20)(Q13.2Q13.33)] EN UN PACIENTE CON RETRASO EN EL CRECIMIENTO PRE Y POST NATAL.

P. Romero¹, M. Aracena¹, S. Hannig², H. García¹.

¹Pontificia Universidad Católica de Chile, ²Clinica Santa María.

Caso Clínico: Paciente masculino de 1 año 7 meses, 3° hijo padres sanos, talla del padre 182 cm, talla de la madre 172 cm, embarazo fisiológico, controlado que a las 32 semanas se detiene crecimiento, nace a las 37 semanas con peso de 2.135 gr (-2,75 DE), Talla de 43 cm (-2,69 DE), CC: 32,5 cm (-2,16 DE). Mala succión desde el nacimiento, operado al mes de vida de una Estenosis Hipertrófica del Píloro. En sus controles sanos con mal incremento ponderal (percentil < 1), dificultad al alimentarse y leve RDSM, además de una alergia a la proteína de la leche de vaca leve. Se evaluó en genética y endocrinología. De sus exámenes destaca Perfil Bioquímico, GSV, ácido láctico y amonio normal, TAC y RNM cerebral normal. Hormonas tiroideas normales e IGF-1: 47,6 ng/dl. Evaluación por genética con dismorfias faciales leves sin asociación sindrómica. Cariograma inicial se informó como 46,XY der (20)(q11.2), que al reanalizarlo impresionó más bien una delección (del (20)q11.2q12) que un derivativo, confirmándose por FISH de regiones subteloméricas que correspondería a una delección intersticial. Cariograma de ambos padres normal. Se envió a Europa para análisis con MicroarrayCGH determinándose una delección intersticial del (20)(q13.2q13.33). **Comentario:** La delección es una alteración cromosómica estructural, en donde se pierde un segmento del cromosoma afectado, puede ser terminal o intersticial dependiendo si afecta o no a los extremos del cromosoma, las manifestaciones clínicas dependen de los genes involucrados en esta pérdida, existen muy pocos casos reportados de delección intersticial del cromosoma 20, sólo 6 casos con la misma región afectada que nuestro paciente y con igual fenotipo, los genes que explicarían este cuadro clínico serían por un lado el locus de impronta genética GNAS, particularmente la ausencia del gen *Gnasx1* cuya impronta genética es paterna y el gen TFAP2C, ambos principalmente responsables del mal crecimiento pre y post natal, de la dificultad en la alimentación y el TFAP2C particularmente del desarrollo neurológico.

TUMOR SUPRARRENAL NO FUNCIONANTE EN PEDIATRÍA.

P. Romero, K. Rumie.
Pontificia Universidad Católica de Chile - Hospital Sotero del Río.

Caso Clínico: Paciente femenino de 9 años, previamente sana inicia dolor abdominal brusco vómitos y cefalea, evaluada en Servicio de Urgencia (S.U.), examen físico normal, se manejó con hidratación parenteral y analgesia, se realizaron exámenes generales normales. Por persistencia de cefalea y vómitos se realizó TAC cerebral y punción lumbar normales, dada alta con manejo sintomático. Reconsulta al 4º día por dolor abdominal intenso y fiebre hasta 39º ax. Se diagnostica un abdomen agudo se realiza una laparotomía exploradora encontrándose un apéndice normal, gran cantidad de coágulos en espacio subhepático derecho, se diagnosticó un Hematoma Hepático derecho con sospecha de Trauma Abdominal. Al día siguiente se realiza TAC abdominal que muestra masa suprarrenal derecha de 9,7 x 6 cm. con focos de hemorragia y necrosis. Se inicio etapificación tumoral con TAC de cerebro y tórax normal, Mielograma y LCR normal, β -HCG y α -fetoproteína negativos, catecolaminas urinarias en 24 horas normales. Diez días después se realiza cirugía con biopsia rápida que mostró un tumor maligno de células pequeñas, redondas y azules. No se realizó tumorrectomía ni adrenalectomía por sangrado abundante. Se continuó estudio con Cintigrafía ósea y MIBG normal, metanefrinas en orina de 24 horas normales. Dada de alta reingresando a los 5 días al S.U. por dolor abdominal, taquicardia y decaimiento, nuevo TAC de abdomen de control (un mes después del diagnóstico) muestra aumento del tamaño del tumor a 18x13x13 cm con compromiso de riñón izquierdo. Se realizo estudio endocrino con Cortisol de 18 ug/dl, DHEA-S normal y testosterona normal descartandose tumor funcionante. Por el tamaño tumoral se inicia protocolo quimioterapia (QMT) según pautas de Hospital Saint Jude. Masa tumoral siguió creciendo a pesar de una semana de QMT, por lo que se realiza una adrenalectomía más nefrectomía derecha y se mantiene quimioterapia. Biopsia definitiva reevaluada en varias oportunidades por difícil diagnóstico se concluye un sarcoma polifenotípico. **Comentario:** Los tumores suprarrenales son raros en Pediatría, son un 3-6% de los adenocarcinomas pediátricos, el 90% son funcionantes y la clínica depende del exceso hormonal secretado, menos del 10% debuta como masa abdominal complicada. Existe evidencia del rol de gen P53 en la génesis de éstos cuando esta mutado, existiendo zonas donde su mutación eleva hasta 15 veces su incidencia como es el Sur de Brasil.

HIPOALDOSTERONISMO POST CIRUGÍA DE HIPERALDOSTERONISMO PRIMARIO.

F. Brusco, R. González, R. Oyaneder.
Hospital Naval Almirante Nef. Viña del Mar.

Aldosterona plasmática	213 ng/dl	
Actividad de renina plasmática (ARP)	0,17 ng/ml/h	Relación aldosterona / ARP 710
Aldosterona post sobrecarga salina	85,6 ng/dl	
Aldosterona basal y post deambulación	202-116 ng/dl	
TAC de suprarrenales	Nódulo derecho de 2 cm	

En el aldosteronoma, la cirugía es seguida de una corrección parcial o total de la hipertensión, describiéndose un hipoaldosteronismo leve y transitorio. Presentamos un caso de hipoaldosteronismo prolongado

post cirugía de aldosteronoma. Mujer de 45 años, con diagnóstico de síndrome hipertensivo del embarazo a los 24 años, parálisis hipokalemica a los 27 años con kalemia persistente entre 2,5 y 3 meq/l e hipertensión arterial. Se realiza estudio de hiperaldosteronismo: El cateterismo adrenal confirma lateralización a derecha. Se realiza suprarrenalectomía laparoscópica. La biopsia muestra glándula de 5,3 x 3,5 x 3 cm con adenoma de 2,2 cm y resto de la glándula de aspecto atrófico. Evolución post operatoria con hipotensión e hiperkalemia hasta 6,1 meq/l, con aldosterona baja compatible con hipoaldosteronismo, requiriendo terapia prolongada con fludrocortisona. Al quinto mes presenta insuficiencia mineralocorticoidea durante apendicectomía, pudiendo retirar el tratamiento a los 8 meses.

	4 d	6 d	11 d	14 d	20 d	27 d	50 d	70 d	90 d	150	240
Na	140	140	137	133	139						
K	3,5	4,2	5,6	5,1	6,1	3,8	4,2	4,5	4,8	5,1	4,5
Creatinina			1,76	1,5	1,6	1,1				1,6	
Cortisol				26,1							
Aldosterona			solic		1,1			5,3			
Fludrocortisona mg					0,3/d		0,2 d	0,1 d	0,1 d	0,1 d	

Post cirugía de aldosteronoma, normalmente existe durante el primer mes un hipoaldosteronismo por supresión del aparato yuxtaglomerular y disminución de la capacidad sintética adrenal, de escasa traducción clínica. La literatura muestra 3 reportes aislados de casos de evolución prolongada como el nuestro que requieren terapia de suplementación. La causa de esto sería la severidad de la hipertensión e hipokalemia, así como la prolongada duración del hiperaldosteronismo.

INDUCCIÓN DE LA EXPRESIÓN DEL GEN RELOJ PER1 POR ACTH EN LA SUPRARRENAL. PROBABLES MECANISMOS.

F.J. Valenzuela¹, H.E. Reynolds¹, C. Torres-Farfan¹, N. Mendez¹, A. Rojas¹, G.J. Valenzuela², M. Serón-Ferré^{1,2}.

¹Programa de Fisiopatología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ²Universidad de Tarapacá, Chile. ³Department of Womens Health, Arrowhead Regional Medical Center, Colton, CA.

Introducción. La suprarrenal humana y de otras especies expresa genes circadianos (genes reloj). Estos genes son importantes en la respuesta a ACTH. Recientemente comunicamos que en la SR humana la incubación con ACTH por 12h estimula la producción de cortisol y la expresión del gen reloj Per1. El cotratamiento con melatonina inhibe ambas respuestas. La expresión de Per1 podría ser regulada por varios mediadores, entre ellos cAMP, glucocorticoides y las proteínas reguladoras de genes reloj, Bmal1, Foxo1, PGC1 α y PPAR α . La suprarrenal expresa el receptor MT1 de melatonina, que en otros tejidos actúa inhibiendo cAMP a través de proteína G inhibitoria. Usando como modelo la suprarrenal de cordero, investigamos los efectos tempranos de ACTH y ACTH+melatonina sobre la expresión del gen reloj Per1 y los genes Foxo1, PGC1 α y PPAR α y preliminarmente investigamos la participación de cAMP y glucocorticoides en estas repuestas. **Diseño experimental:** Explantes de suprarrenales de 5 corderos (5-6 días de edad) se incubaron por 7 horas con ACTH 10nM, ACTH 10nM + Melatonina 100nM o medio solo. Usando PCR en tiempo real y curva estándar del producto purificado, cuantificamos los mRNA (fg gen/ng de RNA) de los genes Per1, PGC1 α , a cada hora y la expresión de Foxo1 y PPAR α a las 3 horas de tratamiento. Además medimos la respuesta de estos genes a forskolin 10 μ M, Forskolin 10 μ M + mela-

tonina 100 nM y dexametasona 50nM. **Resultados:** ACTH estimuló la expresión del mRNA de Per1, alcanzando un máximo a las tres horas de tratamiento ($p < 0.05$, $n=5$, ANOVA mediciones repetidas). A este tiempo, ACTH estimuló Foxo1 y PPAR α manteniéndose la expresión de PGC1. El cotratamiento con melatonina inhibió la expresión de Per1 y Foxo1, sin afectar PGC1 α . Forskolin estimuló la producción de cortisol y la expresión de Per1, Foxo1, y PPAR α , genes que también fueron estimulados por dexametasona. Melatonina inhibió la respuesta a forskolin. **Conclusión:** Estos resultados demuestran inducción temprana por ACTH e inhibición por melatonina del gen reloj Per1 y los genes Foxo1 y PPAR α . Los resultados preliminares sugieren que tanto la acción estimuladora de ACTH como la inhibición por melatonina de estos genes se ejercerían vía cAMP. La similitud entre las respuestas a forskolin y dexametasona en la inducción de los genes estudiados abre la posibilidad de que la producción en2dógena de cortisol sea un mediador de la inducción de Per1, Foxo y PPAR α estimulada por ACTH. Fondecyt 1090381 y SOCHED 2009-07.

HEMOCROMATOSIS CON COMPROMISO VISCERAL MÚLTIPLE.

M.C. Espinosa, M. Arias, Dra. Camila Melo, D. Oksenberg, P. Pineda.
Hospital Clínico Universidad de Chile.

Mujer 31 años, con Diabetes Mellitus (DM) diagnosticada en 2007 por examen de rutina, tratada con metformina sólo 1 año. En relación a diagnóstico de DM se pesquisa hemocromatosis (Ferritina: 10.907 ng/ml (N: < 150), Sat. Fe: 102,1% (N: < 55), con daño hepático Child A. Biopsia hepática mostró cirrosis y hemosiderosis grado 3-4 en hepatocitos. Estudio genético negativo para mutaciones C282Y y H63D. Se realizaron 5 flebotomías (última en 2008) sin controles posteriores. Nuligesta, menarquia 13 años, ciclos regulares hasta amenorrea desde 2007. Padres diabéticos sin estudio etiológico. Consultó en Mayo 2010 por pérdida ponderal, polidipsia y poliuria. Al ingreso destacaba hiperpigmentación, IMC 23,5, hepatomegalia y pulsos distales y sensibilidad conservados. Glicemia 385 mg/dl, HbA1c 12,5%, pH 7,36, cetonemia +++, Creatinina 0,5 mg/dl, Triglicéridos: 355 mg/dl, Urocultivo (+) *E. Coli*. Fondo de ojo: sin retinopatía. Se manejó con hidratación, insulina cristalina y NPH y ciprofloxacino, con buena evolución. Se evidenció hipogonadismo hipogonadotropo sin compromiso de otros ejes (E2: 31 pmol/L, LH < 0,5 UI/L, FSH 0,9 UI/L, TSH: 1,72 mIU/L, T4L: 0,89 ng/dL, Cortisol 14,8 ug/dL, PRL 9 ng/dL). Ecografía ginecológica normal. RNM hipófisis mostró tejido heterogéneo, con centro hipointenso en T2. Ecocardiograma mostró VI normal, con fracción de eyección (FE): 65%. Se dio de alta con flebotomía semanal, insulina NPH + cristalina en triple dosis, y evoluciona con disminución de hiperpigmentación y amenorrea mantenida. Se hospitaliza 2 meses después por disnea rápidamente progresiva. Nuevo ecocardiograma muestra hipokinesia difusa con función sistólica severamente deprimida (FE 15%). La biopsia de miocardio confirma extensa infiltración por hierro. Cursa con hepatitis aguda colestásica isquémica, con ferritina de 187.000. Recibe terapia con levosimendan, deferroxamina EV y deferasiro oral, con buena respuesta en lo cardiovascular y hepático, mejorando FE a 35% y ferritina a 11.000. Se trató con bomba de insulina EV y luego SC, reiniciando flebotomías periódicas. Al alta con capacidad funcional II, deferasiro, terapia de insuficiencia cardíaca e insulina NPH + cristalina. Pendiente estudio genético de hemocromatosis juvenil y terapia estrogénica. Se presenta el caso de una mujer joven con hemocromatosis, severo compromiso multisistémico y estudio genético clásico negativo, describiendo las alternativas de terapia estándar y de rescate.

ALTERACIONES HORMONALES EN PACIENTES INFECTADOS CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

M.S. Báez, A. Zapata, M.I. López.
Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso.

Las alteraciones hormonales en pacientes infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con terapia antirretroviral (TARV) podría presentarse en forma subclínica y por lo tanto, ser subdiagnosticados. El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de alteraciones hormonales en los ejes tiroideo, suprarrenal y gonadal en pacientes infectados con VIH, identificar factores asociados y manifestaciones clínicas relacionadas con estas alteraciones. Se realizó un estudio descriptivo, transversal de pacientes asistentes al programa VIH/SIDA del Hospital Carlos Van Buren de Valparaíso, entre diciembre de 2009 y Julio de 2010. Se incluyó 98 pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, con infección VIH confirmada por el Instituto de Salud Pública, en cualquier etapa de la enfermedad, independiente del tiempo de evolución y de la TARV. Se excluyó pacientes con patologías endocrinas previamente diagnósticas, usuarios de fármacos que interfirieran con las determinaciones hormonales y mujeres embarazadas. Se determinó Cortisol basal, hormona tiroestimulante, tiroxina libre, hormona foliculostimulante, hormona luteinizante, estradiol en mujeres y testosterona total en varones, carga viral y recuento de linfocitos CD4. Se aplicó una encuesta de síntomas y se obtuvo datos del tiempo de evolución, etapa de la infección VIH y TARV. Se encontró 64,29% de alteraciones hormonales. Disfunción tiroidea en 15,31%: hipotiroidismo (7 casos), hipertiroidismo (1 caso) e hipotiroxinemia (7 casos). Disfunción suprarrenal en 45,92%: insuficiencia suprarrenal (1 caso) y disminución de la reserva suprarrenal (44 casos). Disfunción gonadal en 41,18% de las mujeres: menopausia precoz (3 casos) y síndrome de ovario poliquístico (4 casos). En varones se encontró disfunción gonadal en 11,11%: hipogonadismo (3 casos) e hipogonadismo primario compensado (6 casos). No se observó correlación con tiempo de evolución de la infección VIH, carga viral ni TARV. Las alteraciones tiroideas fueron más frecuentes en etapa avanzada ($p < 0,05$). Los pacientes con disfunción gonadal reportaron mayor frecuencia de cansancio ($p < 0,05$). Es destacable la alta frecuencia de alteraciones hormonales encontradas, específicamente el compromiso suprarrenal. La mayoría de las alteraciones encontradas corresponden a un espectro subclínico, lo que sugiere que es necesaria una pesquisa activa. El impacto de estas alteraciones en la calidad de vida de los pacientes no fue confirmado.

UTILIDAD DEL PET/CT GA-DOTATATE EN EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO. REPORTE DE UN CASO DE TUMOR PANCREÁTICO NEUROENDOCRINO.

N. Vucetich, N. Jarufe, E. Norero, N. Soto, C. Fardella.
Departamentos de Endocrinología y Cirugía Digestiva. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Departamento de Endocrinología y Diabetes, Hospital San Borja Arriarán, Universidad de Chile.

Introducción: Los tumores pancreáticos neuroendocrinos (TPNE) corresponden al 1-2% del total de tumores pancreáticos y tienen en globo un mejor pronóstico que tumores del páncreas exocrino. Pueden ser esporádicos o parte de un síndrome genético como NEM 1 y Von Hippel Lindau, entre otros. La mayoría son funcionantes, produciendo síntomas derivados de hipersecreción, pero entre un 20-30% no lo son y son diagnosticados por síntomas de masa o son un hallazgo en estudios de imagen.

Presentación en modalidad “poster”

nes. Los TPNE productores de ACTH son extremadamente infrecuentes, dando cuenta de menos del 1% de ellos y en su mayoría son malignos. Presentamos el caso de una mujer joven, que debuta con un síndrome de Cushing dependiente de ACTH secundario a un tumor pancreático neuroendocrino cuyo diagnóstico localizador final se realizó a través de un PET/CT Ga-DOTATATE. **Caso Clínico:** Paciente mujer de 28 años, con antecedentes de depresión en tratamiento y resistencia a la insulina. Un año previo a la consulta, refiere aumento de peso, aparición de acné y debilidad muscular progresiva. Al examen físico con características de síndrome de Cushing. Los principales exámenes se resumen en la tabla.

Cortisol libre urinario (VN 20-90 ug/24 h)	942,5
Creatininuria 24 H	1 g
ACTH plasmática (VN 10-60 pg/mL)	101

Se realiza RM de silla turca que muestra hipófisis normal y TAC de Tórax-Abdomen que evidencia tumor en cuerpo y cola del páncreas. RM de abdomen confirma esta masa de 4 cm, sugerente de tumor neuroendocrino, pero sin descartar otras etiologías. Se solicita PET/CT Ga-DOTATATE que confirma el carácter neuroendocrino de esta lesión. La paciente es sometida a pancreatectomía corporo caudal laparoscópica sin incidentes. Cinco días después el nivel de ACTH plasmático de < 5 pg/mL. Es dada de alta con suplementación con cortisol. La biopsia demuestra un carcinoma neuroendocrino moderadamente diferenciado, inmunohistoquímica positiva para ACTH. **Conclusión:** Presentamos un caso en el cual el uso del PET/CT GA DOTATATE permitió el diagnóstico definitivo de un tumor pancreático neuroendocrino localizado cuya resección laparoscópica fue exitosa, obviando la necesidad de biopsia para conocer el carácter de dicha lesión.