

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Sumario

Editorial

Enemigos mimetizados.
Pág. 140

Artículos Originales

Relación entre el polimorfismo -34 bp de la región promotora del gen cyp17 con el perfil hormonal y metabólico en mujeres con diabetes mellitus tipo 1.
Pág. 142

Alta frecuencia de patología tiroidea funcional y autoinmune en mujeres embarazadas chilenas catalogadas como sanas.
Pág. 147

Hiperaldosteronismo primario.
Pág. 154

Caso Clínico

Radioterapia como indicación postoperatoria en macroadenomas hipofisarios no funcionantes. A propósito de un caso.
Pág. 162

Artículos por Invitación

Claves para el correcto análisis de la información médica.
Pág. 166

Avances en el diagnóstico de las alteraciones del eje somatotrófico que causan retardo del crecimiento.
Pág. 173

Summary

Editorial

Mimicked enemies.
pp. 140

Originals Articles

Relationship of -34 Bp polymorphism in the promoter of Cyp17 gene with hormonal and metabolic profile in women with type 1 diabetes mellitus.
pp. 142

High frequency of functional and autoimmune thyroid disease among apparently healthy pregnant women.
pp. 147

Primary aldosteronism.
pp. 154

Case Report

Surgical treatment of a non functioning pituitary macroadenoma without postoperative radiotherapy. Report of one case.
pp. 162

Invited Reviews

Keys for the correct analysis of the medical information.
pp. 166

An update on the diagnosis of growth hormone axis disturbances that cause stunting.
pp. 173

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

Comité Editorial Asesor

Endocrinología de Adultos

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

Endocrinología Infantil

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

Diabetología y Metabolismo

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

Ciencias Básicas

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

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

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

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

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

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

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

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



Fundada el 4 de Junio de 1958.

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

Directorio 2009 - 2010

Presidente

Dr. Nelson Wohlk G.

Past Presidente

Dr. Hernán García B.

Vicepresidente

Dr. Néstor Soto I.

Secretaria General

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Tesorero

Dr. Fernando Munizaga C.

Directores

Dra. Marcela Barberán M.

Dr. Héctor Gajardo L.

Dra. Vinka Giadrosich R. (Pediatria)

Dr. Gilberto González V.

Dr. Renato González E. (Provincia No GES)

Dra. Ximena Lioi C.

Dra. Verónica Mujica E. (GES)

Dr. Francisco Pérez B.

Dra. María Virginia Pérez F.

Dr. Jesús Véliz L.

Comité Científico

Presidente

Dr. Carlos Fardella B.

Integrantes

Dr. Sergio Brantes G.

Dra. Ethel Codner D.

Dr. Germán Iñiguez V.

Dra. Soledad Hidalgo V.

Dr. Claudio Liberman G.

Dr. José Manuel López M.

Dr. Alejandro Martínez A.

Dr. Francisco Pérez B.

Dr. Jorge Sapunar Z.

Comité de Investigación

Presidente

Dra. Verónica Araya Q.

Integrantes

Dr. Gilberto González V.

Dr. Sergio Majlis D.

Dr. Francisco Pérez B.

Dra. Carmen Romero O.

Dra. Francisca Ugarte P.

Dra. Cecilia Verdugo S.

Comité de Ética

Presidente

Dr. Manuel García de los Ríos A.

Integrantes

Dra. Lorena Mosso G.

Dr. Ronald Youlton R.

Comité de Socios

Integrantes

Dr. Renato González F.

Dra. María Virginia Pérez F.

Dr. José Adolfo Rodríguez P.

Dr. Carlos Zavala U.

Comité Docencia

Presidente

Dr. Gilberto Pérez P.

Integrantes

Dra. Carmen Campino J.

Dra. Claudia Campusano M.

Dr. Hernán García B.

Dr. Jorge Sapunar Z.

Dra. Andrea Sepúlveda N.

Comité Página Web

Presidente

Dra. Ximena Lioi C.

Integrantes

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Dr. Francisco Cordero A.

Dra. Karina Sotomayor A.

Dr. Nelson Wohlk G.

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaria: Sra. Ximena Quinteros F.

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

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

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

Contenido

Editorial

Enemigos mimetizados.
Dr. José Manuel López M.

Artículos Originales

Relación entre el polimorfismo -34 bp de la región promotora del gen cyp17 con el perfil hormonal y metabólico en mujeres con diabetes mellitus tipo 1.

Francisco Pérez B., Jacqueline Mohr, Francisca Eyzaguirre C., Patricia López C., Germán Iñiguez V., Fernando Cassorla G. y Ethel Codner.

Alta frecuencia de patología tiroidea funcional y autoinmune en mujeres embarazadas chilenas catalogadas como sanas.
Carmen Castillo S., Marisol García M., Carolina Martínez C., Jorge Carvajal C., Carmen Campino J., Eugenio Arteaga U. y Lorena Mosso G.

Hiperaldosteronismo primario.
Carlos Fardella B., Lorena Mosso G. y Cristian Carvajal M.

Caso Clínico

Radioterapia como indicación post operatoria en macroadenomas hipofisarios no funcionantes. A propósito de un caso.
Marisol García M., Pablo Villanueva G., José M. López M. y Carmen Carrasco M.

Artículos por Invitación

Claves para el correcto análisis de la información médica.
Jorge Sapunar Z.

Avances en el diagnóstico de las alteraciones del eje somatotrófico que causan retardo del crecimiento.
M. Isabel Hernández C. y Fernando Cassorla G.

Ética Humanismo y Sociedad

Las palmeras se doblan.
José Carlos Bermejo

Personajes de la Endocrinología

Dr. Robert James Graves.
José Manuel López M.

Entrevista

Dr. David Cooper (segunda parte)

Rincón de la Bioestadística

Variables aleatorias: El caso continuo.
Gabriel Cavada Ch.

Educación de Pacientes

Hipotiroidismo Materno. Guía de cuidados para antes y durante el embarazo y para después del parto.
Adaptado de Hormone Foundation USA

Autoevaluación

Preguntas de Endocrinología, Endocrinología Infantil y Diabetes Mellitus.
Gloria López S., José Manuel López M. y Alejandro Martínez A.

Noticias desde SOCHED

Calendario 2009 de Reuniones Clínicas.
Calendario 2009 de Cursos, Simposios y Congresos

Content

Editorial

Mimicked enemies.
Dr. José Manuel López M.

Original Articles

Relationship of -34 Bp polymorphism in the promoter of Cyp17 gene with hormonal and metabolic profile in women with type 1 diabetes mellitus.

Francisco Pérez B., Jacqueline Mohr, Francisca Eyzaguirre C., Patricia López C., Germán Iñiguez V., Fernando Cassorla G. and Ethel Codner D.

High frequency of functional and autoimmune thyroid disease among apparently healthy pregnant women.
Carmen Castillo S., Marisol García M., Carolina Martínez C., Jorge Carvajal C., Carmen Campino J., Eugenio Arteaga U. and Lorena Mosso G.

Primary aldosteronism.
Carlos Fardella B., Lorena Mosso G. and Cristian Carvajal M.

Case report

Surgical treatment of a non functioning pituitary macroadenoma without postoperative radiotherapy. Report of one case.
Marisol García M., Pablo Villanueva G., José M. López M. and Carmen Carrasco M.

Invited reviews

Keys for the correct analysis of the medical information.
Jorge Sapunar Z.

An update on the diagnosis of growth hormone axis disturbances that cause stunting.
M. Isabel Hernández C. and Fernando Cassorla G.

Ethics, Humanism and Society

The palms bend.
José Carlos Bermejo

Outstanding Endocrinologists

Dr. Robert James Graves.
José Manuel López M.

Interview

Dr. David Cooper (second part)

The Biostatistical corner

Random variables: The continuous case.
Gabriel Cavada Ch.

Patient education

Patient guide to the management of maternal hypothyroidism before, during and after pregnancy.
Adapted from Hormone Foundation USA

Self assessment

Questions on endocrinology, pediatric endocrinology and Diabetes Mellitus.
Gloria López S., José Manuel López M. and Alejandro Martínez A.

News from SOCHED

Clinical Rounds. Schedule 2009.
Courses, Symposia and Congress. Schedule 2009.

140

142

147

154

162

166

173

179

181

183

185

191

193

196

196

140

142

147

154

162

166

173

179

181

183

185

191

193

196

196

Editorial

Enemigos mimetizados

El sistema endocrino u hormonal existe en los peces, aves y mamíferos. Con diferentes grados de complejidad su armazón primaria está constituida por glándulas, hormonas que se movilizan como mensajeros químicos y receptores que las acogen en órganos y tejidos con gran especificidad y que responden a su señal sintetizando nuevas proteínas que mediaran una determinada respuesta. Este es el campo de interés de la endocrinología como ciencia y de sus cultores como individuos. Es un mundo en permanente expansión, donde ya se conocen en humanos y vertebrados más de 50 hormonas.

Por otro lado, el sistema endocrino tiene una importancia substancial e innegable en los procesos de embriogénesis y desarrollo, crecimiento, reproducción, metabolismo y equilibrio del medio interno.

Las enfermedades del sistema endocrino pueden ocurrir como consecuencia de alteraciones que involucran a los diversos componentes del sistema. Puede haber fallas en la síntesis de la hormona (tanto en cantidad como calidad), en su transporte hacia el órgano blanco, en la relación con el receptor específico y en la calidad y cantidad de este último. La dilucidación de estas complejidades es fascinante y buscando la explicación última se ha llegado a interrogar a los genes, proceso que está en constante expansión.

Pareciera que el límite conceptual de la endocrinología estuviera acotado a lo explicitado precedentemente. Sin embargo, han aparecido elementos que rompen este marco y cuyo potencial efecto deletéreo es ya visible en algunos ejemplos y merece una atenta mirada. La sigla inglesa EDC sintetiza los componentes: "Endocrine Disruptors Chemicals". Estos elementos son compuestos químicos provenientes del ambiente y hasta donde se sabe, productos del desarrollo y la polución industrial. Lo interesante es que ellos tienen, una vez dentro del organismo vivo, la capacidad de interferir en los procesos señalados como propios del sistema endocrino; así, pueden estimular o bloquear receptores, alterar los mecanismos de retroalimentación hormonal y de transporte, etc. Obviamente, ello se traduce en patología endocrinológica importante, la cual hasta ahora ha pasado desapercibida, o ha sido explicada a través de las variables endógenas del sistema. La palabra "disruptor", que traduciríamos como interruptor, implica exactamente eso, una ruptura de los finos mecanismos de regulación y acción hormonal. Dada la extensión de las acciones endocrinas, la potencialidad de causar daño es enorme y abarca desde la gestación hasta el final de la vida.

Hoy se conocen compuestos como el bisfenol-A, phthalates y el perclorato, que cumplen con la definición de EDC. La información inicial está centrada en los efectos sobre andrógenos, estrógenos y hormonas tiroideas, en términos de producir esterilidad y cánceres endocrinos.

La investigación endocrinológica necesita con urgencia recopilar información respecto del riesgo de estar en contacto con EDC y luego, consecuentemente, desarrollar regulaciones para confeccionar una agenda de salud pública adecuada a estos riesgos. Para ello se necesita entender los mecanismos por los cuales los EDC alteran la función endocrina endógena o la fisiología del ser humano y cuantificar el impacto que estas acciones tienen sobre los seres humanos y muy especialmente los niños.

Prueba de la importancia que se le está otorgando a este tema es que la Endocrine Society USA organizó en el año 2005 un primer foro sobre EDC, y ahora, el 9 de Junio 2009, en conjunción con su reunión anual, desarrolló una segunda versión nominada como EDS (Endocrine Disruptors Science). El mensaje es que pasamos de elementos individuales, EDC, a una ciencia general sobre ellos, EDS. Por otro lado, pero en la misma línea, el periódico "The Washington Post" (16/Abril 2009) se hace cargo del tema, anunciando que por primera vez la Agencia Estatal de Protección Ambiental de EEUU requerirá que los fabricantes de 67 pesticidas deben efectuar pruebas biológicas para dilucidar si estos químicos actúan o no como EDC del sistema endocrino, especialmente en las áreas de crecimiento óseo y desarrollo del sistema nervioso central.

Atendidos los argumentos anteriores es urgente crear conciencia al respecto y aumentar la visibilidad del tema. Sólo quien sospecha activamente puede encontrar. Es necesario aumentar la información con el trabajo conjunto de endocrinólogos que busquen y describan las consecuencias de los EDC, epidemiólogos que ubiquen las posibles zonas o poblaciones en riesgo, químicos y toxicólogos que describan umbrales de dosis y efectos deletéreos y salubristas que generen normas de protección de la población. Hay que poner el tema en la conciencia de muchos, congregar en base a un lenguaje común y buscar resueltamente ejemplos de esta nueva patología. Los endocrinólogos tenemos la responsabilidad de levantar la primera sospecha y hacer el esfuerzo de dar sustento y solidez a esa eventual hipótesis. Es posible que detrás de un cuadro clínico endocrinológico abigarrado y poco ortodoxo se exprese la acción oculta de un EDC.

Una nueva dimensión en la atrayente praxis de la endocrinología.

Dr. José Manuel López M.

Editor

Artículo Original

Relación entre el polimorfismo -34 Bp de la región promotora del Gen CYP17 con el perfil hormonal y metabólico en mujeres con diabetes mellitus tipo 1

Francisco Pérez B.¹, Jacqueline Mohr², Francisca Eyzaguirre C.², Patricia López C.², Germán Iñiguez V.², Fernando Cassorla G.² y Ethel Codner.²

Relationship of -34 Bp polymorphism in the promoter of Cyp17 Gene with hormonal and metabolic profile in women with type 1 diabetes mellitus

¹Laboratorio de Genómica Nutricional Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.
²Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

(Proyecto Fondecyt 1050452).

Correspondencia:
Dr. Francisco Pérez Bravo
Laboratorio de Genómica Nutricional
Departamento de Nutrición.
Facultad de Medicina.
Universidad de Chile.
Avda. Independencia 1027. Santiago.
E-mail: fperez@med.uchile.cl

Recibido: 07 Abril de 2009
Aceptado: 04 Mayo de 2009

*The P450c17a enzyme has a central role in ovarian hyperandrogenism, which is a characteristic of polycystic ovary syndrome (PCOS). Several studies have suggested a possible role for the CYP17 gene, which codes for the enzyme P450c17a and the -34bp T-C polymorphism in the development of hyperandrogenism. The presence of the Cytosine, known as A2 allele, has been associated with hyperandrogenism in patients with PCOS. **Objective:** To evaluate the frequency and association of the -34bp polymorphism in the CYP17 gene and determine its association with hormonal and metabolic characteristics in women with DM1. **Patients and Methods:** The CYP17 polymorphism was studied in 72 DM1 and 71 control women by PCR and RFLP analysis. The CYP17 genetic dosage was compared with the antropometrical characteristics and the serum concentrations of testosterone, androstenedione, DHEAS and 17OH progesterone in women with DM1. **Results:** Genotype A2/A2 was present in 20.8% and 7.1% of DM1 and controls, respectively ($p = 0,034$). Allele A2 was present in 40.3% and 27.5% of DM1 and healthy women, respectively ($p = 0,031$). No association between CYP17 genotypes and hormonal or metabolic characteristics was observed. **Conclusion:** This study shows that the frequency of the A2/A2 genotype was higher in women with DM1 than in the control group. However, no association between the presence of the polymorphism and circulating steroid levels or BMI was observed.*

Key words: Type 1 diabetes, CYP17 polymorphism, Genetic Markers, Association Study, Hyperandrogenism.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una de las enfermedades crónicas de mayor importancia en la niñez. En los últimos años la mayoría de los países en el mundo han informado de un sostenido y creciente aumento en sus tasas de incidencia. Esta patología presenta una compleja etiología en la cual se ha descrito la participación de factores genéticos y ambientales^{1,2}.

El tratamiento actual con insulina, dieta y estricto control glicémico ha elevado la sobrevida de los pacientes con DM1; sin embargo, también han aparecido una serie de complicaciones crónicas derivadas del tratamiento³⁻⁵, entre ellas la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico (SOP)⁶⁻¹².

Dentro de los múltiples genes que se han estudiado en el campo de las hormonas sexuales, el gen CYP17, el cual codifica para el complejo citocromo P450c17a, que involucra las actividades enzimáticas 17a-hidroxilasa y 17,20-liasa, ha sido intensamente estudiado en diversas patologías y modelos metabólicos como el cáncer de mamas, el SOP, el hiperandrogenismo y otros¹³⁻¹⁵. Esta enzima tiene un rol fundamental en la regulación de la síntesis de los andrógenos ováricos y suprarrenales. El gen que codifica para dicha enzima se localiza en el brazo largo del cromosoma 10 y se ha descrito un polimorfismo de nucleótido simple (SNP) en su región promotora que se encuentra a -34 bases del sitio de iniciación, correspondiente a una sustitución de T/C que genera un nuevo sitio de unión al factor de transcripción

Sp1, fenómeno que se postula como una de las causas del aumento de la expresión de dicho gen (A1 presenta T y A2 presenta C). La presencia de la variante alélica A2 ha sido asociada con un exceso de andrógenos circulantes. Al respecto, existen publicaciones con resultados divergentes en relación al papel de este polimorfismo en el desarrollo del hiperandrogenismo^{16,17}.

Varios estudios han observado un incremento en la prevalencia de hiperandrogenismo en mujeres con DM1, pero no existen estudios que analicen el posible papel de este polimorfismo (-34 bp) en la DM1. El tratamiento con insulina efectuado en mujeres con DM1 podría gatillar una sobre-expresión de CYP17, lo que podría conducir a una mayor producción de andrógenos por el ovario¹⁸⁻²¹.

El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia del polimorfismo del gen -34 bp CYP17 y determinar su posible asociación con las características metabólicas y hormonales en mujeres con DM1.

Sujetos y Método

El estudio incluyó un total de 143 mujeres: 72 con DM1 y 71 controles. Se tabularon mediciones antropométricas de peso, talla e índice de masa corporal. En el grupo de pacientes diabéticas se registró la hemoglobina glicosilada (HbA1C) promedio del último año, duración de la enfermedad y dosis diaria de insulina utilizada. El protocolo de esta investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital San Borja Arriarán y todos los pacientes y controles entregaron su consentimiento por escrito. Se obtuvo una muestra de sangre en ayuna para estudio hormonal y obtención de DNA. En las mujeres post-menárquicas la muestra fue obtenida en fase folicular (días 1-7 del ciclo menstrual). Se determinó la concentración sérica de esteroides sexuales: DHEAS, androstenediona, 17 OH progesterona y testosterona mediante RIA convencional²².

El DNA genómico fue aislado de una muestra de 5 mL de sangre periférica a través del método de Schomzynski. Mediante PCR se amplificó un fragmento de DNA de 459 bp que contenía el sitio -34bp donde se encuentra la

transición T → C utilizando los siguientes partidores: (sense) 5'-CAT TGGCACTCTGGAGTC-3 y (antisense) 5'-AGG CTCTTGGGGTACTTG-3. La reacción de PCR se realizó en condiciones estandarizadas: volumen final de 25 µL, 80 ng de DNA genómico; 10 pmol cada partidor, 100 µM de cada dNTP, 50 µM de MgCl₂, 1 U de Taq DNA polimerasa. La reacción de PCR se realizó en 35 ciclos constituidos por: 1 minuto de denaturación a 94° C, 1 minuto de alineamiento a 57° C y 1 minuto de extensión a 72° C. Los productos de amplificación se visualizaron en geles de agarosa al 2% con bromuro de etidio. La sustitución C por T en la posición -34 bp del gen CYP17 se realizó a través de corte con la enzima de restricción MspA1 bajo las siguientes condiciones: 10 µL de producto de amplificación, incubación a 37° C durante 1 hora con 4U de MspA1. El reconocimiento del sitio de restricción da lugar a la generación de dos fragmentos de 335 bp y 124 bp los cuales se visualizaron mediante geles de agarosa al 2% con bromuro de etidio^{18,19}.

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa STATA 11.0. La comparación de los perfiles hormonales (testosterona, androstenediona, DEAS y 17 OH-progesterona), edad, antigüedad de la DM1 e IMC, se llevó a cabo mediante ANOVA. Las comparaciones de frecuencia alélicas y genotípicas entre casos y controles fueron analizadas mediante las pruebas de χ^2 y Prueba exacta de Fisher utilizando el programa SHESIS (URL: <http://202.120.7.14/analysis/myAnalysis.php>). Se evaluó la concordancia de las frecuencias genotípicas con respecto al equilibrio de Hardy-Weinberg mediante la prueba exacta de χ^2 . Un valor de p menor de 0,05 fue considerado como estadísticamente significativo.

Resultados

El análisis de polimorfismo para el gen CYP17 se muestra en la Tabla 1. La distribución alélica y genotípica se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg. El Genotipo A2/A2 fue más prevalente en el grupo DM1 (20,8%) comparado

Tabla 1. Distribución de genotipos y frecuencia alélica para el polimorfismo -34 bp del gen CYP17 en mujeres con DM1 y controles

	Mujeres DM1 (n = 72)		Mujeres Controles (n = 71)		P
Genotipo					
A1/A1	29	0,403	37	0,521	NS
A1/A2	28	0,389	29	0,408	NS
A2/A2	15	0,208	5	0,071	0,034
Frecuencia alélica					
% de A1	59,7		72,5		
% de A2	40,3		27,5		0,031

Artículo Original

Tabla 2. Características clínicas, antropométricas y hormonales de mujeres con DM1 estratificadas de acuerdo al genotipo CYP17

	DM1 (A1/A1) (n = 29)	DM1 (A1/A2) (n = 28)	DM1 (A2/A2) (n = 15)
Edad (años)	17,5 ± 8,5	18,1 ± 7,2	19,8 ± 9,8
Duración DM1 (años)	10,0 ± 7,6	10,0 ± 6,6	12,9 ± 8,3
HbA1c (%)	8,6 ± 1,6	8,2 ± 1,9	8,7 ± 2,0
Dosis diaria de insulina (U/kg/día)	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,4	0,9 ± 0,3
IMC (kg/m ²)	24,2 ± 3,4	22,5 ± 3,1	23,1 ± 6,3
DHEAS (mg/dL)	1.136 ± 631	1.210 ± 657	1.245 ± 530
Androstenodiona (ng/mL)	1,9 ± 0,9	1,6 ± 0,7	1,6 ± 0,8
17-OH Progest. (ng/mL)	1,9 ± 1,4	1,3 ± 0,7	1,3 ± 0,6
Testosterona (ng/mL)	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2

Tabla 3. Características antropométricas y hormonales de mujeres controles de acuerdo a la estratificación por genotipo CYP17

	DM1 (A1/A1) (n = 37)	DM1 (A1/A2) (n = 29)	DM1 (A2/A2) (n = 5)
Edad (años)	20,1 ± 9,9	19,9 ± 10	13,3 ± 3,3
IMC (kg/m ²)	22,9 ± 4,5	22,5 ± 4,5	20,0 ± 2,6
DHEAS (mg/dL)	1.079 ± 659	971 ± 662	990 ± 564
Androstenodiona (ng/mL)	1,2 ± 0,6	1,1 ± 0,6	1,0 ± 0,5
17-OH Progest. (ng/mL)	1,2 ± 0,5	1,1 ± 0,4	0,9 ± 0,4
Testosterona (ng/mL)	0,6 ± 0,4	0,4 ± 0,2	0,4 ± 0,1

con la población de mujeres controles (7,1%; $p = 0,034$). El genotipo A1/A1 fue más frecuente en la población control, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. La frecuencia del alelo A2 fue mayor en DM1 comparado con los controles (40,3% *vs* 27,5%, respectivamente, $p = 0,031$).

La Tabla 2 muestra los parámetros clínicos y hormonales en el grupo de mujeres con DM1 según su genotipo. Las características clínicas y hormonales no fueron diferentes según el genotipo CYP17 y tampoco se observaron diferencias en los parámetros clínicos ni hormonales según el genotipo CYP17 en las mujeres controles (Tabla 3).

Discusión

Este estudio analizó la frecuencia de la sustitución T → C (polimorfismo -34 bp del gen *CYP17*) en un grupo de mujeres chilenas con DM1. Nuestros resultados mostraron una mayor frecuencia del genotipo A2/A2 en el grupo de mujeres con DM1 en comparación con el grupo control y por consiguiente una mayor frecuencia alélica A2 entre las diabéticas.

Debido a la asociación de DM1 con hiperandrogenismo

y SOP, la propuesta de este estudio fue analizar la posible relación entre la variante genética -34 bp del gen *CYP17* y DM1, dado que en la literatura existe información contradictoria respecto a la asociación de este polimorfismo con el hiperandrogenismo y el SOP^{18,19}. Hace algunos años, Diamati-Kandarakis y cols¹⁹, describieron la distribución de este polimorfismo entre mujeres controles y mujeres con SOP y asociaron la presencia del alelo A2 del gen *CYP17* con niveles aumentados de testosterona. Este estudio, mostró una significativa mayor frecuencia del alelo A2 en el grupo de mujeres con DM1 respecto al grupo control (40,3% *versus* 27,5%; $p = 0,031$). No obstante, corresponde a una distribución que se encuentra dentro del porcentaje de alrededor de 37-44% descrito en otras poblaciones^{23,24}.

A pesar de la asociación inicialmente descrita por el estudio Griego¹⁹, otras investigaciones han sido incapaces de confirmar esta asociación^{16,18}. Estudios recientes han relacionado al polimorfismo del gen *CYP17* con alteraciones metabólicas²⁵. Recientemente, Echiburú y col²⁶, analizaron la frecuencia de este polimorfismo en población chilena con SOP, no encontrando diferencias en la distribución alélica y genotípica comparado con controles, aunque se postuló una posible asociación del alelo A2 con aumento del peso

corporal, adiposidad abdominal y alteraciones metabólicas. Un reciente estudio realizado en Argentina demostró una leve asociación de este polimorfismo en pacientes con SOP, sugiriendo un papel menor en el fenotipo hiperandrogénico asociado al SOP²⁷, aunque este efecto no ha sido observado en la población coreana²⁸. Por último, este polimorfismo ha mostrado también resultados contradictorios cuando se ha intentado asociarlo con la edad de la menarquia^{29,30}.

Diversas observaciones clínicas y experimentales apoyan la hipótesis de que la insulina tiene una importante actividad gonadotrófica. Esta actividad podría explicar, en parte, una serie de alteraciones clínico-metabólicas que se pueden observar en la DM1 tales como hipofunción ovárica, amenorrea primaria, anovulación, menarquia tardía y baja tasa de embarazos. La mayor frecuencia del alelo deletéreo A2 en este grupo podría estar condicionando un comportamiento distinto de la célula frente al estímulo insulínico, aunque no observamos un perfil hormonal diferente al comparar pacientes portadoras y no portadoras.

En resumen, este estudio describe una mayor frecuencia del alelo A2 del gen CYP17 en un grupo de mujeres chilenas con DM1. Sin embargo, no se observaron asociaciones significativas entre los portadores de este alelo A2 y niveles aumentados de andrógenos o alteraciones del control metabólico en pacientes con DM1.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado a través del Proyecto FONDECYT 1050452 (Dra. Ethel Codner). Los autores agradecen a la Sra. Alejandra Ávila el excelente apoyo de enfermería, y a todas las pacientes y controles que participaron de este estudio y el apoyo logístico aportado por el Hospital San Borja Arriarán. Este trabajo constituyó la estadía de investigación en Chile de la alumna Jacqueline Mohr proveniente de la Universidad de Leiden, Holanda.

Referencias

1. Skyler JS. 2008. Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Update on worldwide efforts to prevent type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1150: 190-196.
2. Hawa MI, Beyan H, Buckley LR, Graham RD. 2002. Impact of genetic and non-genetic factors in type 1 diabetes. *Am J Med Genet* 115: 8-17.
3. Jacob AN, Salinas K, Adams-Huet B, Raskin P. 2006 Potential causes of weight gain in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 8: 404-411.
4. Libman IM, Pietropaolo M, Arslanian SA, LaPorte RE, Becker DJ. 2003. Changing prevalence of overweight children and adolescents at onset of insulin-treated diabetes. *Diabetes Care* 26: 2871-2875.
5. De Block CE, De Leeuw IH, Van Gaal LF. 2005. Impact of overweight on chronic microvascular complications in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 28: 1649-1655.
6. Thorn LM, Forsblom C, Fagerudd J, Thomas MC, Pettersson-Fernholm K, Saraheimo M, et al. 2005. Metabolic syndrome in type 1 diabetes: association with diabetic nephropathy and glycemic control: the FinnDiane study). *Diabetes Care* 28: 2019-2024.
7. McGill M, Molyneaux L, Twigg SM, Yue DK. 2008. The metabolic syndrome in type 1 diabetes: does it exist and does it matter? *J Diabetes Complications* 22: 18-23.
8. Sandhu N, Witmans MB, Lemay JF, Crawford S, Jadavji N, Pacaud D. 2008. Prevalence of overweight and obesity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 21: 631-640.
9. Ljungkrantz M, Ludvigsson J, Samuelsson U. 2008. Type 1 diabetes: increased height and weight gains in early childhood. *Pediatr Diabetes* 9: 50-56.
10. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, et al. 2000. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 4182-4187.
11. Codner E, Soto N, López P, Trejo L, Ávila A, Eyzaguirre F, et al. 2006. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome and Ovarian Morphology in Women with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2250-2256.
12. Codner E, Escobar-Morreale H. 2007. Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome in Women with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1209-1216.
13. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. 2002. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 26: 883-896.
14. Corbould A. 2008. Effects of androgens on insulin action in women: is androgen excess a component of female metabolic syndrome?. *Diabetes Metab Res Rev* 24: 520-532.
15. Bugano DD, Conforti-Froes N, Yamagushi MN. 2008. Barakat EC. Genetic polymorphisms, the metabolism of estrogens and breast cancer: a review. *Eur J Gynaecol Oncol* 29: 313-320.
16. Franks S. 1997. The 17 alpha-hydroxylase/17,20 lyase gene (CYP17) and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46: 135-136.
17. Berstein LM, Imyanitov EN, Gamajunova VB, Kovalevskij AJ, Kuligina ESh, Belogubova EV, et al. 2002. CYP17 genetic polymorphism in endometrial cancer: are only steroids involved?. *Cancer Lett* 180:47-53.
18. Techatraisak K, Conway GS, Rumsby G. 1997. Frequency of a polymorphism in the regulatory region of the 17 alpha-hydroxylase-17,20-lyase (CYP17) gene in hyperandrogenic states. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46: 131-134.
19. Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Zapanti ED, Spina GG, Filandra FA, Tsianateli TC, et al. 1999. Polymorphism T→C (-34 bp) of gene CYP17 promoter in Greek patients with polycystic ovary syndrome; *Fertility and Sterility* 71: 431-435.
20. Tee MK, Dong Q, Miller WL. 2008. Pathways Leading to Phosphorylation of P450c17 and to the Posttranslational Regulation of Androgen Biosynthesis. *Endocrinology* 149: 2667-2677.
21. Bremer AA, Miller WL. 2008. The serine phosphorylation

Artículo Original

- hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril* 89: 1039-1048.
22. Codner E, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Sovino H, Ugarte F, et al. 2005. Ovarian Function during Puberty in Girls with Type 1 Diabetes Mellitus: Response to Leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3939-3945.
 23. Gharani N, Waterworth DM, Williamson R, Franks S. 1996. 5' polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women with polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 4174. doi:10.1210/jc.81.11.4174.
 24. Marszalek B, Lacinski M, Babych N, Capla E, Biernacka-Lukanty J, Warenik-Szymankiewicz A, et al. 2001. Investigations on the genetic polymorphism in the region of CYP17 gene encoding 5'-UTR in patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 15: 123-128.
 25. Ohnishi T, Ogawa Y, Saibara T, Nishioka A, Kariya S, Focumoto M, et al. 2005. CYP17 polymorphism as a risk factor of tamoxifen-induced hepatic steatosis in breast cancer patients. *Oncol Rep* 13: 485-489.
 26. Echiburú B, Pérez-Bravo F, Maliqueo M, Sánchez F, Crisosto N, Sir-Petermann T. 2008. Polymorphism T > C (-34 base pairs) of gen CYP17 promoter in women with polycystic ovary syndrome is associated with increased body weight and insulin resistance: a preliminary study. *Metabolism* 57: 1765-1771.
 27. Pérez MS, Cerrone GE, Benecia H, Marquez N, De Piano E, Frechtel G. 2008. Polimorfismos en los genes CYP11 α y CYP17 y etiología del hiperandrogenismo en pacientes con poliquistosis ovárica. *Medicina (Buenos Aires)* 68: 129-134.
 28. Park JM, Lee EJ, Ramakrishna S, Cha DH, Baek KH. 2008. Association study for single nucleotide polymorphisms in the CYP17A1 gene and polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Med* 22: 249-254.
 29. Pei YF, Zhang L, Deng HW, Dvornyk V. 2008. CYP17 MspA1 polymorphism and age at menarche: a meta-analysis. *Dis Markers* 25: 87-95.
 30. Mitchell ES, Farin FM, Stapleton PL, Tsai JM, Tao EY, Smith-DiJulio K, et al. 2008. Association of estrógeno-related polymorphisms with age at menarche, age at final menstrual period and stages of the menopausal transition. *Menopause* 15: 105-111.

Alta frecuencia de patología tiroidea funcional y autoinmune en mujeres embarazadas chilenas catalogadas como sanas

Carmen Castillo S.¹, Marisol García M.¹, Carolina Martínez C.¹, Jorge Carvajal C.², Carmen Campino J.¹, Eugenio Arteaga U.¹, Lorena Mosso G.¹

High frequency of functional and autoimmune thyroid disease in women classified as healthy Chilean pregnant

Background: Untreated functional thyroid diseases are a risk factor for maternal and fetal complications during pregnancy. **Aim:** To determine the frequency of functional or autoimmune thyroid disease in healthy women during the first trimester of pregnancy. **Subjects and Methods:** Healthy pregnant women attending a routine consult during their first trimester of pregnancy were studied. Thyroid stimulating hormone (TSH), total and free thyroxin (T4) anti-thyroid peroxidase (TPO) antibodies and spot urine iodine levels were measured. The reference ranges provided by the Atlanta Georgia Consensus in 2004 were used as normal values. A urine iodine concentration < 150 ug/L was considered low. **Results:** One hundred women age 30 ± 5 years with a mean gestational age of $8,8 \pm 1,9$ weeks, were studied. The frequencies of subclinical hypothyroidism, clinical hypothyroidism, isolated low thyroxin levels, high antiTPO antibodies and low urine iodine levels were 19, 2, 3, 13 and 15%, respectively. Women with high TSH levels had lower total and free T4 levels. **Conclusions:** Twenty one percent of this sample of apparently healthy pregnant women had a clinical or subclinical hypothyroidism.

Key words: Embarazo, tiroides, hipotiroidismo, anticuerpos TPO, yoduria.

Departamentos de Endocrinología¹ y Obstetricia y Ginecología². Pontificia Universidad Católica de Chile.

Proyecto de Investigación concurso SOCHED 2007-05.

Correspondencia:
Lorena Mosso
Departamento de Endocrinología
Facultad de Medicina, Pontificia
Universidad Católica de Chile
Lira 85, piso 5
Santiago, Chile
Fono: (56-2) 354-3095
Fax: (56-2) 638-5675
E-mail: mosso@med.puc.cl

Recibido: 30 Marzo de 2009
Aceptado: 08 Junio de 2009

Introducción

La función tiroidea materna es fundamental durante el embarazo. Las hormonas tiroideas (HT) son importantes para el crecimiento y la diferenciación de muchos órganos y resultan esenciales para el desarrollo normal del feto, especialmente en el aspecto neurológico. En el primer trimestre del embarazo prácticamente no hay función tiroidea fetal propia y las HT presentes en las cavidades embrionarias humanas son de origen materno. La producción fetal de HT comienza recién en el tercer trimestre. Durante todo el embarazo hay una demanda fetal permanente de HT materna y es la placenta la que permite que T4 y T3 pasen de la madre al feto¹.

Recientemente se han publicado acuerdos de expertos en este tema, resumidos en el Consenso de Atlanta-Georgia de 2004 sobre enfermedades tiroideas maternas y desarrollo

fetal² y las Guías de la Endocrine Society, USA, para el estudio y tratamiento de la enfermedad tiroidea durante el embarazo³. En estos consensos, se ha establecido que la enfermedad tiroidea materna durante la gestación condiciona un aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad fetal y materna⁴.

El daño intelectual para los hijos de madres hipotiroideas no tratadas es un hecho conocido. Haddow y col⁵, realizaron un estudio cuidadoso observando la asociación entre los niveles maternos elevados de TSH sérica en el segundo trimestre de embarazo y el desempeño neuropsicológico de los niños a la edad de 7-9 años. En este estudio, los hijos de mujeres hipotiroideas no tratadas tenían coeficientes intelectuales inferiores a los controles, mientras que los niños de madres tratadas tenían un desempeño similar a los controles. Las madres tratadas tenían TSH y T4 libre similares a las madres no tratadas en el segundo trimestre.

Artículo Original

Un análisis posterior de los datos demostró que la baja puntuación del coeficiente intelectual en los niños de madres no tratadas tenía una estrecha correlación con la TSH materna en el momento del tamizaje⁶.

Otros efectos deletéreos del hipotiroidismo materno clínico o subclínico durante el embarazo son una mayor frecuencia de hipertensión arterial, diabetes, aborto y parto prematuro^{7,8}. El estudio poblacional más completo que analiza la asociación entre hipotiroidismo y complicaciones del embarazo fue realizado por Casey y col⁹, quienes estudiaron 17.298 embarazadas, con una edad gestacional de 20 semanas o menos. Se identificó la presencia de hipotiroidismo subclínico en 2,3% de esa población. Las mujeres con hipotiroidismo subclínico tenían 3 veces más incidencia de desprendimiento de placenta y 2 veces más de parto prematuro (nacimiento \leq 34 semanas de gestación).

Existen datos que la sola presencia de anticuerpos antitiroideos, sin alteraciones funcionales, también puede afectar el curso de una gestación¹⁰⁻¹². Diferentes autores han demostrado un incremento del riesgo de aborto y parto prematuro, y la aparición de hipotiroidismo durante el curso del embarazo por la mayor demanda tiroidea en ese período. De hecho, Negro et al¹¹, comprobó que al tratar con levotiroxina a las embarazadas eutiroideas con TPO positivos, tenían menos frecuencia de abortos y partos prematuros que las pacientes similares no tratadas e igual que las embarazadas controles (TPO negativo).

Otro aspecto importante de considerar es la condición materna respecto del yodo en la función tiroidea de este período. Se ha demostrado que mujeres embarazadas con déficit de yodo tienen TSH más alta y T4 total más baja¹³. El requerimiento de yodo aumenta durante el embarazo, y así, aún en países con suplemento de yodo como Chile, muchas madres pueden tener déficit del elemento. En EEUU, el estudio NHANES, mostró una excreción urinaria de yodo baja en 14,9% de las mujeres en edad de procrear y 6,7% durante el embarazo¹⁴. En Chile, actualmente tenemos legislación para yodación de la sal, con mediciones de yodurias normales altas en diferentes partes del país¹⁵, pero no existen datos específicos en embarazadas o mujeres en edad fértil.

En estudios poblacionales, la enfermedad tiroidea durante la gestación, ha demostrado ser más frecuente de lo pensado^{16,17}. Muchas mujeres no dan el antecedente de patología tiroidea cuando comienzan su embarazo, pese a que la enfermedad puede estar presente, siendo asintomática o subclínica. El embarazo es un estado de alta demanda para la tiroidea; la TBG aumenta, con lo que se requiere mayor síntesis de hormona tiroidea para mantener los niveles de hormona libre. Además, la placenta metaboliza hormonas tiroideas, mientras la gonadotropina coriónica estimula la producción tiroidea de HT y la depuración renal de yodo aumenta; todo lo anterior hace más probable que aparezca o se acentúe la enfermedad tiroidea oculta previamente^{1,18}.

En Chile, no existe información que dé cuenta de la incidencia de patología tiroidea en mujeres embarazadas, sólo hay pocos datos de parámetros tiroideos en mujeres sin

antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, sin bocio y sin patología tiroidea autoinmune durante la gravidez. El estudio más relevante fue publicado por Wohlk¹⁹ en 1993, que determinó la funcionalidad tiroidea en los diferentes trimestres del embarazo en un total de 53 pacientes, estableciendo el comportamiento de las hormonas tiroideas durante la gestación.

Pese al conocido riesgo materno y fetal que implica la patología tiroidea no tratada, y a la probablemente alta incidencia de enfermedad subclínica o asintomática, no existe una política de tamizaje de hormonas tiroideas y anticuerpos anti-TPO para toda mujer embarazada en su control prenatal, probablemente porque se requieren más datos que indiquen la prevalencia de la enfermedad, además de comprobar que los efectos deletéreos sobre la madre y el feto disminuyen con la intervención.

El objetivo de nuestro trabajo fue determinar la frecuencia de patología tiroidea tanto funcional como autoinmune y el estado de yodo en mujeres catalogadas como sanas durante el primer trimestre de su embarazo, en el control obstétrico ambulatorio habitual.

Métodos

Se reclutaron pacientes embarazadas cursando el primer trimestre del embarazo, en control regular en el Policlínico ambulatorio de Obstetricia de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Los criterios de ingreso fueron: ser mayor de 18 años, cursar un embarazo único, tener una edad gestacional calculada por ecografía precoz \leq 12 semanas (primer trimestre). Los criterios de exclusión fueron: tener antecedentes personales de patología tiroidea diagnosticada antes del embarazo, uso de fármacos que alteren la determinación de hormonas tiroideas tales como anticonvulsivantes, antidepresivos o antipsicóticos de nueva generación, antecedentes personales de otras enfermedades autoinmunes, patologías crónicas intercurrentes como diabetes mellitus o hipertensión arterial. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado y el desarrollo del trabajo contó con aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

A las pacientes incluidas se les tomó una muestra de sangre para medición de TSH, T4 total, T4 libre, anticuerpos antiTPO y una de orina para yoduria. Todas estas muestras se procesaron en el laboratorio de Bioquímica de la Pontificia Universidad Católica. La medición de TSH ultrasensible se hizo con Inmunoensayo competitivo de electroquimioluminiscencia (Modular Analytcs E 170, ROCHE). La detección mínima fue $< 0,01 \mu\text{UI/mL}$ y el coeficiente de variación fue 7,2% para concentración de $0,035 \mu\text{UI/mL}$ y 3,3% para concentración de $3,66 \mu\text{UI/mL}$. La medición de T4 total se realizó con Inmunoensayo competitivo de electroquimioluminiscencia (Modular Analytcs E 170, ROCHE). Los valores normales estaban comprendidos entre

4,6 y 12 µg/dL, con coeficiente de variación de 3,7% para niveles de 5,1 µg/dL y 4,2% para niveles de 18 µg/dL. La medición de T4 libre se llevó a cabo con un Inmunoensayo competitivo de electroquimioluminiscencia (Modular Analytics E 170, ROCHE). El valor normal es de 0,93-1,7 ng/dL, y el coeficiente de variación 2,7% para concentración de 1,16 ng/dL y de 3,6% para concentración de 2,0 ng/dL. La medición de anticuerpos antiTPO se efectuó con determinación cuantitativa de anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (antiTPO), a través de un enzimoimmunoensayo de micropartículas (AXSYM-ABBOT), anticuerpos dirigidos contra la enzima peroxidasa de ubicación microsomal y que cataliza la yodación de las moléculas de tiroglobulina. La medición de yoduria en la muestra de orina matinal aislada se verificó por método de óxido reducción por HPLC.

Se definieron como alterados aquellos valores de TSH > 2,55 µUI/mL o < 0,03 µUI/mL. La T4 total se consideró normal entre 6,9 y 18 µg/dL (correspondiente a 1,5 veces la dispersión de nuestro laboratorio), según lo establecido en el Consenso de Atlanta-Georgia de 2004 sobre enfermedades tiroideas maternas y desarrollo fetal. Se definió como baja aquella yoduria < 150 µg/L, lo que indica un consumo diario < 250 µg al día, valor considerado como representativo de una ingesta adecuada durante el embarazo.

Todas las pacientes llenaron un cuestionario sobre antecedentes personales y familiares relacionados con patología tiroidea, incluyendo: edad, fórmula obstétrica (número de abortos o pérdidas fetales); también antecedentes de infertilidad e irregularidad menstrual, partos prematuros, desprendimiento placentario, preeclampsia, retardo del crecimiento intrauterino, hijos con retardo en el desarrollo intelectual y cognitivo; además, antecedentes personales de bocio, radiación cervical, cirugía de cuello, yodo radioactivo, depresión pre o postparto y antecedentes familiares, de primer y segundo grado, de patología tiroidea o enfermedades autoinmunes. A todas se les realizó un examen físico general y tiroideo. El resultado de los exámenes se comunicó en forma oportuna a la paciente y a su médico tratante, y en aquellas con exámenes alterados, se decidió con este el tratamiento o conducta de seguimiento. A las pacientes que presentaron alteraciones en los exámenes iniciales se les repitieron durante el 2º y 3º trimestre, independiente de si habían requerido o no tratamiento. El seguimiento de cada una de las pacientes duró hasta el parto.

Para determinar el tamaño muestral de nuestro estudio se consideró que se trataba de un estudio de cohorte, prospectivo, donde se intenta demostrar que no hay diferencia con respecto a la incidencia de esta enfermedad en otras poblaciones. La población de referencia tiene una incidencia de 15% de patología tiroidea. Para el cálculo del tamaño muestral consideramos que si la población chilena tuviera una diferencia de 5% respecto de esa población (es decir menos de 10% de incidencia), asumiendo un error alfa de 5% y un poder de 80%, se requería de 95 pacientes reclutadas. Se decidió incluir a 100 pacientes, considerando la eventualidad de una pérdida de seguimiento de 5%.

Para el análisis estadístico todos los resultados se compararon mediante test de χ^2 . Se consideró una diferencia como estadísticamente significativa cuando el valor p era < 0,05. Las variables nominales se establecieron por frecuencia numérica con promedios y desviación estándar (DS). Las variables continuas se calcularon en promedio, con DS y percentiles. Las variables continuas se analizaron por correlación de Pearson. Cuando la correlación fue significativa, se estimó regresión lineal simple. La fuerza de la asociación se midió a través del riesgo relativo.

Resultados

Pacientes

Se invitaron a participar a un total de 102 gestantes entre septiembre de 2007 y enero de 2009, pero sólo 100 de ellas completaron el reclutamiento. La edad promedio fue $29,7 \pm 5,0$ años, con una dispersión entre 19 y 46 años. La edad gestacional de reclutamiento fue en promedio a las $8,8 \pm 1,9$ semanas. El IMC promedio de las embarazadas fue $24,2 \pm 3,4$ kg/m². La presión arterial (PA) fue normal en todas las embarazadas. Al examen físico la tiroides se palpaba de mayor tamaño y/o consistencia en 48% de las embarazadas. En relación a los antecedentes personales y familiares de las madres, 23% había tenido algún aborto espontáneo, 31% fumaba al momento de quedar embarazada, 26% había sido tratada alguna vez por alteraciones del ánimo, 26% daba el antecedente de alteraciones menstruales, 41% tenía historial de enfermedad tiroidea en algún familiar de primer o segundo grado y 15% daba el antecedente de infertilidad primaria o secundaria.

Función tiroidea

En relación a los exámenes para evaluar disfunción tiroidea, se resumen en la Tabla 1. Los anticuerpos anti TPO fueron positivos en el 13%. Las pacientes con TSH > 2,55 µUI/mL representaban el 21% y con TSH ≤ 0,4 µUI/mL un 10%, todas ellas clínicamente eutiroideas y con TSH que se normalizó en todas en el control a las 6-8 semanas después

Tabla 1. Características generales de la población de embarazadas (n = 100) y su función tiroidea

	X	Rango	DS
Edad (años)	29,7	19-46	5,0
EG (semanas)	8,8	4-12	1,9
IMC (kg/m ²)	24,2	18,4-34,1	3,4
TSH (uUI/mL)	2,12	0,02-14	2,36
T4 total (ug/dL)	9,7	5,9-14,1	1,7
T4 libre (ng/dL)	1,1	0,74-1,55	0,2
Yoduria (ug/L)	323	28-2080	247

EG: Edad Gestacional. IMC: Índice Masa Corporal

Artículo Original

del primero. Con TSH $\leq 0,03$ uUI/mL (bajo percentil 2,5 en estudio de pacientes chinas sanas embarazadas. Panesar NS, 2001) sólo hubo una paciente (1%). Por lo tanto, las pacientes que presentaron hipotiroidismo subclínico (TSH alta y T4 normal) representaron el 19%, con hipotiroidismo clínico (TSH alta con T4 baja) el 2%, con hipertiroidismo subclínico (TSH baja con T4 normal) el 1% (bajo el percentil 2,5 para el primer trimestre del embarazo) y con hipotiroxinemia aislada (T4 baja con TSH normal) el 3%, lo que no es diferente al tomar en cuenta los valores de T4 libre.

Se correlacionó la función tiroidea con otras variables. No se encontró correlación entre edad y TSH ($p = 0,11$), pero al separarlas por tramos del valor de TSH, hay una tendencia a establecer que las pacientes con TSH más alta tienen más edad, pero ello sin significancia estadística.

En pacientes con TSH normal, los anticuerpos anti TPO positivos determinaron TSH más alta, T4 total y T4 libre más bajas con significancia estadística (Figura 1). En el caso de TSH la diferencia se hace más marcada al incluirse todas las pacientes ($p = 0,001$), encontrándose la TSH promedio, con TPO positivos de 3,7 μ UI/mL y sin TPO de 1,8 μ UI/mL.

Las pacientes con TSH alta tenían T4 total y T4 libre más bajas que con TSH normal ($p = 0,0005$ y $0,0001$, respectivamente) (Figura 2). También existe correlación proporcional significativa entre los valores de T4 y T4 libre ($p = 0,00001$).

No se encontró relación entre la alteración de TSH y el antecedente de alteraciones del ánimo, infertilidad, irregularidad menstrual, antecedentes de familiares con patología tiroidea, o de abortos.

Se demostró una tendencia en que los pacientes con TSH alta presentan menores valores de yoduria (ug/g crea) ($p = 0,09$) (Figura 2).

Existe relación entre encontrar glándula tiroidea alterada a la palpación y la función tiroidea ($p = 0,05$), pero ello es sólo una tendencia cuando hay AcTPO positivos ($p = 0,09$).

Los valores de yoduria promedio $322,4 \pm 311,1$ ug/g creatinina o $32,3 \pm 24,7$ μ g/dL. En el 15% de los casos (evaluado en 93 pacientes) se detectó yoduria baja, sin encontrar relación entre yoduria, T4 total o T4 libre.

En base a los valores establecidos como normales para TSH en este grupo de pacientes, se establecieron los percentiles 2,5 y 97,5 para las variables TSH, T4 y T4 libre con negatividad de anticuerpos anti TPO (Tabla 2).

Seguimiento

Todas las pacientes con TSH elevada iniciaron tratamiento con Levotiroxina (Eutirox®) para llevar la TSH a nivel normal, según el trimestre del embarazo, lo más rápido posible. De las 21 pacientes tratadas, sólo dos lo suspendieron al poco tiempo por decisión propia. A todas se les controló TSH, T4 y T4 libre, al menos una vez por cada trimestre, a lo largo de todo el embarazo. Las pacientes con anticuerpos anti TPO positivos, pero sin alteración de la función tiroidea, sólo tuvieron seguimiento funcional en cada trimestre.

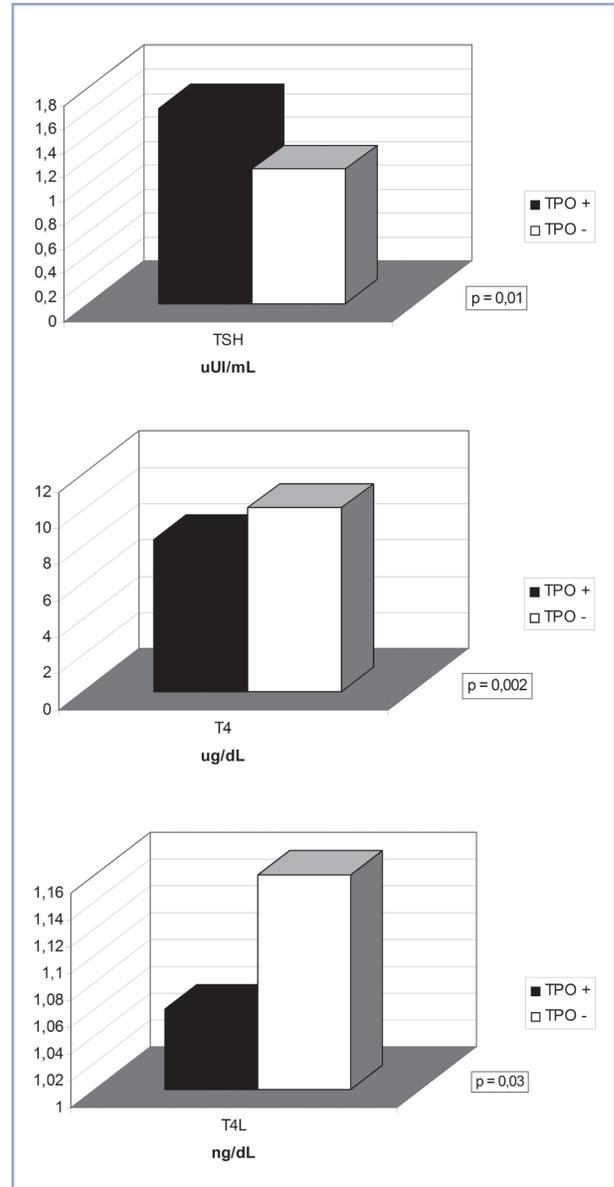


Figura 1. Concentraciones de TSH, T4 y T4L según la presencia o no de anticuerpos anti TPO en embarazadas con TSH normal.

Tabla 2. Percentiles en mujeres embarazadas en el primer trimestre con TSH normal y anticuerpos anti TPO negativos

	p 2,5	p 50	p 97,5
TSH (UI/mL)	0,09	1,03	2,44
T4 total (ug/dL)	7,1	10,1	12,9
T4 libre (ng/dL)	0,94	1,14	1,53

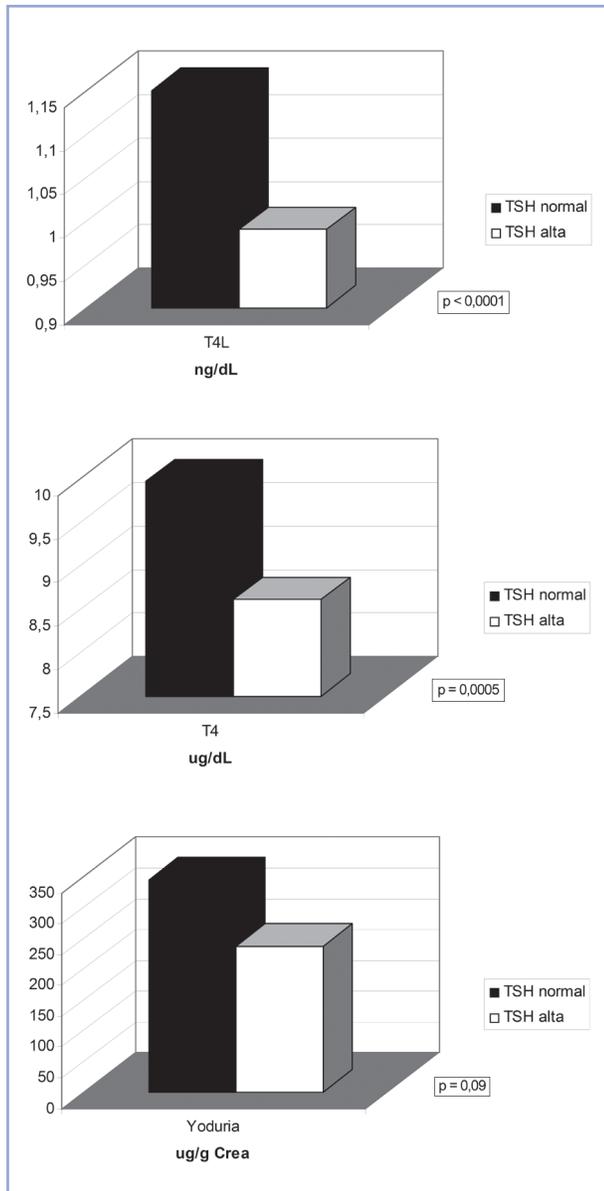


Figura 2. Concentraciones de T4L, T4 y yoduria según los niveles de TSH.

Durante el seguimiento, se registraron 5 abortos o pérdidas fetales, cifra que representa un 5,8% de las madres que hasta la fecha han completado el seguimiento, sin demostrarse diferencia entre aquellas con alteración de la función tiroidea y las normales. Sin embargo, se debe destacar que en 3 de los 5 casos la madre presentaba hipotiroidismo, en 1 caso había TPO positivo y el otro no exhibía patología tiroidea materna.

Discusión

Siguiendo las pautas actuales para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades tiroideas en el embarazo, encontramos una alta frecuencia de trastornos tiroideos en embarazadas consideradas sanas de acuerdo a los estándares habituales y a la evaluación de sus médicos tratantes.

La frecuencia de trastornos funcionales detectados, utilizando los datos de referencia de normalidad según consensos internacionales en uso, es muy superior en nuestra casuística a la descrita para otras poblaciones. La prevalencia de hipotiroidismo clínico estimado fluctúa entre 0,3 a 0,5% y de hipotiroidismo subclínico^{8,9,20} entre 2 y 3%; en nuestra población encontramos un 19% de hipotiroidismo subclínico y 2% con hipotiroidismo clínico.

Las normas actuales recomiendan que en caso de hipotiroidismo materno manifiesto, debe titularse la dosificación de tiroxina para llegar rápidamente a concentraciones de TSH < 2,5 μ UI/mL en el 1^{er} trimestre o < 3 μ UI/mL en el 2^{do} y 3^{er} trimestre, o valores de TSH normales propios del trimestre y manteniendo esos niveles (información de nivel A, buena evidencia). Si la madre tiene hipotiroidismo subclínico se recomienda dar T4, dado que los beneficios compensan los riesgos potenciales. Para el resultado obstétrico el nivel es tipo B con evidencia regular, y para el resultado neurológico nivel I con evidencia pobre. Si a la madre se le diagnostica hipotiroidismo antes del embarazo, se recomienda ajustar la dosis de TSH antes de la concepción a un nivel no superior a 2,5 μ UI/L (nivel I, evidencia pobre). En general, se plantea que el nivel óptimo de la concentración de TSH debería estar entre 0,5 y 1 μ UI/mL, pues en tal caso, es menos probable que se deba aumentar la dosis durante el embarazo³. En otros trabajos que aseveran que no habría mayor riesgo materno fetal en las embarazadas con disfunción tiroidea, hay varias observaciones que comentar. Lambert-Messierian²¹ en un grupo de 9.562 mujeres (FaSTER trial of Down syndrome screening) mostraron valores de TSH de 0,12 y 2,68 μ UI/mL para embarazadas con anticuerpos negativos y de 0,32 y 5,17 μ UI/mL para gestantes con anticuerpos positivos durante el primer trimestre, y referido a los percentiles 5 y 95, respectivamente. En conjunto, los valores de TSH fueron de 0,13 y 4,15 μ UI/mL, para el primer trimestre y 0,36 y 3,77 μ UI/mL en el segundo trimestre para los percentiles 5 y 98, respectivamente. Por lo tanto, estas cifras pueden ser levemente mayores a las indicadas en las guías de la Endocrine Society, pero cabe destacar que para determinar las dispersiones se usaron pacientes con más de 11 semanas de gestación, es decir, al final del primer trimestre.

Nuestros valores promedios de TSH fueron semejantes a los descritos internacionalmente; sin embargo, la TSH en nuestra muestra fue relativamente mayor respecto de los estudios más grandes de Casey⁹ y Panesar²², por ello, es necesario un estudio poblacional más extenso para evaluar este aspecto. En el estudio de Casey⁹, con 17.298 mujeres, se determinaron valores de TSH entre 0,08 y 3 μ UI/mL (percentiles 2,5 y 97,5), pero de madres en la primera mitad

Artículo Original

del embarazo, y por lo tanto, con edad gestacional menor de 20 semanas, y no específicamente para el primer trimestre. Para nuestros resultados hay que considerar que se hayan incorporado a este tamizaje un mayor número (43%) de mujeres con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea respecto de la población general; sin embargo, no se encontró relación entre este antecedente y el valor de TSH, aunque no se indagó la presencia de patología tiroidea ecográfica en pacientes con antecedentes familiares. Un consumo bajo de yodo en nuestra población no parece sustentable dado que el porcentaje de pacientes con yoduria baja es similar al descrito para otras poblaciones¹⁴.

Respecto a la hipotiroxinemia existe menos consenso respecto a tratar o no a dichas personas. Hay trabajos que señalan detrimento en el desarrollo neuropsicológico de los hijos de mujeres con hipotiroxinemia (bajo el percentil 10 a las 12 semanas) *versus* los de madres con T4 normal²³, circunstancia que puede afectar independientemente de los valores de TSH o la presencia de anticuerpos antitiroideos²⁴. En cuanto a resultados maternos fetales, no habría mayor riesgo de HTA, diabetes, parto prematuro o desprendimiento de placenta al comparar con mujeres eutiroideas²⁵.

En relación a la enfermedad tiroidea autoinmune encontramos 13% de pacientes con anticuerpos anti TPO positivos, dado que es similar al comunicado en otras poblaciones²⁶ y levemente mayor a datos de población general en Chile²⁷. La autoinmunidad es de alto riesgo en embarazo y su rol está claramente establecido en el riesgo de aborto, parto prematuro y asociación con déficit neurológico, así como el riesgo de hacer tiroiditis postparto¹⁰⁻¹². Un 50% de las mujeres con anticuerpos anti TPO positivo en el embarazo, desarrollará algún grado de tiroiditis post parto.

A nivel mundial, la deficiencia de yodo es la causa más importante de insuficiencia tiroidea. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud del 2004, alrededor de 40% de la población mundial no está recibiendo la dosis propuesta de 150 µg de yodo por día, o 250 µg para las mujeres embarazadas y nodrizas. Incluso, en los países con suplemento de yodo o programas de yodación de sal, muchas mujeres jóvenes tienen deficiencia de yodo, como lo comunicó el estudio de Zimmermann²⁸ en el 28% de las embarazadas, o el estudio US-NHANES, que mostró excreción urinaria de yodo < de 50 µg/L en el 11,7% de la población general y en el 14,9% en mujeres en edad fértil¹⁴. En consecuencia, la política de yodación de sal es suficiente para los niños, pero no así para mujeres embarazadas o en período de lactancia. El indicador de la ingesta de yodo más usado es la medición de la excreción urinaria del halógeno, ya que el cálculo en base a medición de ingesta por encuestas es impreciso²⁹. La deficiencia de yodo es reconocida desde 1986 como la causa más frecuente, después de la desnutrición, de alteraciones mentales prevenibles en el recién nacido. En casos de yoduria con insuficiencia leve (50-100 µg/L) a moderada (20-49 µg/L), la tiroides privilegia la producción de T3 *versus* T4, sin aumento compensatorio de TSH, aunque existe hipotiroxinemia, que

no es fácil de diagnosticar; así, en consecuencia, existe una cantidad insuficiente de T4 para el desarrollo neurológico normal del feto. Sólo 37% de las embarazadas tendría una ingesta adecuada de yodo^{28,30}. En Chile, el estudio de Téllez et al³¹, mostró una alta prevalencia de bocio en mujeres embarazadas eutiroideas, con excreción de yodo urinario normal en 87,2% (µg/g creatinina). No sucede lo mismo en otro estudio chileno que demostró, que las mujeres con bocio tenían valores más altos de TSH y más bajos de T4 libre¹⁷. En este estudio encontramos 15% de embarazadas con yoduria < 150 µg/L, lo que estaría manifestando una ingesta insuficiente de yodo; de ellas un 2,2% era < 50 µg/L, lo que constituye déficit moderado de yodo. No encontramos pacientes con deficiencia grave de yodo (< 20 µg/L). El análisis no mostró correlación de la yoduria con variables como T4 o T4L, como también lo han expresado otros trabajos³².

No sabemos si el tamizaje universal es costo-efectivo y tampoco en qué momento hacerlo. No disponemos de datos suficientes que indiquen si los resultados maternos y fetales mejorarían efectivamente tras la intervención. La mejor atención médica la constituyen las medidas preventivas, tales como conocimiento de los niveles de referencia vinculados al trimestre, y el estado del yodo del paciente, información sobre el estado local de yodo y yodación de la sal, y el aumento a > 250 µg/d del suplemento de yodo a mujeres embarazadas y nodrizas, y el tamizaje de mujeres de alto riesgo antes de la concepción. Sin embargo, a nivel individual es razonable, con el nivel de evidencia disponible y a la luz de nuestros datos, considerar que en nuestra población chilena tengamos un alto porcentaje de patología tiroidea encubierta o límite que se manifestará frente a la mayor demanda del embarazo. Es importante enfatizar y, en base a las recomendaciones de la Endocrine Society, la realización del tamizaje sólo a pacientes con mayor riesgo de tener enfermedad tiroidea. Al respecto existe una publicación³³, que indica que con esta medida hay falla en la identificación del 30% de las embarazadas con hipotiroidismo subclínico.

Finalmente, recomendamos asegurar una buena suplementación de yodo durante el embarazo y la lactancia, sin esperar la confirmación del déficit con la medición de excreción urinaria. Lo que también debe ser independiente de la implementación de programas de tamizaje para medición de TSH y T4, en semejanza a lo que existe de manera amplia, respecto de la suplementación con ácido fólico.

Referencias

1. Glinoe D. 1997. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Reviews* 18 (3): 404-433.
2. LaFranchi S, Smallridge R, Spong C, Haddow JC, Boyle C. 2005. Where do we go from here? Summary of working group

- discussions on thyroid function and gestational outcomes. *Thyroid* 15 (1): 72-76.
3. Abalovich M, Amino N, Barbour L, Cobin R, De Groot L, Glinoe D, Mandel S, Stagnaro-Green A. 2007. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92: S1-S47.
 4. LaFranchi S, Haddow J, Hollowell J. 2005. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid* 15 (1): 60-71.
 5. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC. 1999. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 341: 549-555.
 6. Klein RZ, Sargent JD, Larsen PR, Waitsbren SE, Haddow JE, Mitchell ML. 2001. Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring. *J Med Screen* 8: 18-20.
 7. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. 1993. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 81: 349-353.
 8. Abalovich M, Gutiérrez S, Alcaraz G, Maccallini G, García A, Levalle O. 2002. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 12 (1): 63-68.
 9. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ. 2005. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 105: 239-245.
 10. Dendrino S, Papasteriades C, Tarassi K, Christodoulakos G, Prasinos G, Creatsas G. 2000. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynecol Endocrinol* 14: 270-274.
 11. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Asan H. 2006. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant woman with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clinical Endocrinology and Metabolism* 91 (7): 2587-2591.
 12. Glinoe D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. 1994. Risk of subclinical hypothyroidism in woman with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 79: 197-204.
 13. Zimmermann MB, Burgi H, Hurrell RF. 2007. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3436-3440.
 14. Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH, Flanders DW, Gunter EW, Maberly GF, et al. 1998. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3401-3408.
 15. Muzzo S, Leiva L, Ramírez I, Carvajal F, Biolley E. 2005. Nutrición de yodo en escolares de una zona con alta ingesta de yodo (Calama) comparada con zona de ingesta normal (Punta Arenas). *Rev Chil Nutr* 32: 28-35.
 16. Hollowell J, Staehling N, Flanders D, Hannon H, Gunter E, Spencer C, et al. 2002. Serum TSH, T4; and thyroid antibodies in the united states population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 (2): 489-499.
 17. Fardella C, López JM, Valdés ME, Núñez M, Miranda M. 1990. Autoimmune thyroid disease in the puerperium. Predictive value of thyroid enlargement and related hormonal changes occurring during pregnancy. *J Endocrinol Invest* 13: 283-286.
 18. Smallridge R, Glinoe D, Hollowell J, Brent G. 2005. Thyroid function inside and outside of pregnancy: What do we know and don't we know? *Thyroid* 15 (1): 54-59.
 19. Wohlk N, Osorio M, Aguayo J, Pineda G, Miranda B, Norambuena H. 1993. Perfil tiroideo de la embarazada normal. *Rev Méd Chile* 121: 652-659.
 20. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. 2000. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 7: 127-130.
 21. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow J, Palomaki BS, Canick J, Cleary-Goldman J, et al. 2008. First and Second trimester thyroid hormone reference data in pregnancy: A FaSTER (First and second trimester evaluation of risk for aneuploidy) Research Consortium Study. *Am J Obstet Gynecol* 199: 62.e1-62.e6.
 22. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. 2001. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant chinese woman. *Ann Clin Biochem* 38: 329-332.
 23. Pop V, Kuijpers J, Baar A, Verkerk G, Son M, Vijlder J, et al. 1999. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 50: 149-155.
 24. Morreale De Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F. 2000. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3975-3987.
 25. Casey BM, Dashe JS, Spong C, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham G. 2007. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 109: 1129-1135.
 26. Cleary-Goldman J, Malone F, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter F, et al. 2008. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 112: 85-92.
 27. Fardella C, Poggi H, Gloger S, Rojas A, Velásquez CG, Barroileth S, et al. 2001. Alta prevalencia de enfermedad tiroidea subclínica en sujetos que concurren a control de salud. *Rev Méd Chile* 129: 155-160.
 28. Zimmermann MB, Delange F. 2004. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: A review and recommendations. *Eur J Clin Nutr* 58: 979-984.
 29. Leung A, Braverman L, Pearce E. 2007. A dietary iodine questionnaire: Correlation with urinary iodine and food diaries. *Thyroid* 17: 755-762.
 30. Berbel P, Obregón MJ, Bernal J, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. 2008. Iodine supplementation during pregnancy: A public health challenge. *Trends Endocrinol Metab* 18: 338-343.
 31. Téllez R, Michaud P, Téllez A, Guzmán MP, Estrada A. 1993. Patología tiroidea autoinmune del embarazo y puerperio: estudios de su prevalencia en una zona de bocio endémico y su repercusión en el recién nacido. *Rev Méd Chile* 121: 908-915.
 32. Delange F, Lecomte P. 2000. Iodine supplementation: benefits outweigh risks. *Drug Saf* 22: 89-95.
 33. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. 2007. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 92: 203-207.

Artículo Original

Hiperaldosteronismo primario

Carlos Fardella B., Lorena Mosso G. y Cristian Carvajal M.^a

Primary aldosteronism

Departamento de Endocrinología,
Facultad de Medicina, Pontificia
Universidad Católica de
Chile. Santiago de Chile. ^aBioquímico

Trabajo financiado por proyectos
Fondecyt 1011035 y 1070876

Correspondencia a:
Dr. Carlos Fardella B. Departamento de
Endocrinología, Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad
Católica de Chile. Lira 85, 5o piso.
Santiago, Chile.
Fono: 354-3095. Fax: 638-5675.
E mail: cfardella@med.puc.cl

Recibido: 17 Marzo de 2009
Aceptado: 05 Junio de 2009

Primary aldosteronism (PA) is a known cause of hypertension. In the kidney, aldosterone promotes sodium and water reabsorption, increasing the intravascular volume and blood pressure (BP). In the cardiovascular system, aldosterone modifies endothelial and smooth muscle cell response, increasing cardiovascular risk in a blood pressure independent way. Recently, a high prevalence of PA (near to 10%) in hypertensive population, has been detected measuring plasma aldosterone/renin activity ratio (ARR) as screening test. This ratio increases along with the severity of the hypertensive disease. The diagnostic work up of PA should confirm the autonomy of aldosterone secretion from the renin-angiotensin system and should differentiate the clinical subtypes of the disease. These are idiopathic aldosteronism (IA) and aldosterone-producing adenoma (APA). Other causes are familial hyperaldosteronism (FH) type I (glucocorticoid-remediable aldosteronism), FH-II (non glucocorticoid-remediable aldosteronism), primary adrenal hyperplasia and adrenal carcinoma. This article reviews the prevalence, diagnosis and treatment of PA and also the clinical, biochemical and genetic characteristics of its different subtypes.

Key words: Aldosterone; Hyperaldosteronism; Hypertension.

Reproducido con autorización de la Revista Médica de Chile (Rev. Méd. Chile 2008; 136: 905-914).

La hipertensión arterial (HTA) es una de las patologías más frecuentes en la población general y se estima que afecta aproximadamente a 26% de la población mundial¹. En Chile, de acuerdo a la última Encuesta Nacional de Salud, la prevalencia actual de HTA es 33% (ENS 2006, Ministerio de Salud, Chile). Debido a los cambios en los perfiles epidemiológicos actuales, la prevalencia mundial de HTA podría aumentar a 30% en 2025 (1,5 billones de personas)¹. En los pacientes hipertensos existe una mayor morbimortalidad por accidentes cerebrovasculares, síndromes coronarios agudos e insuficiencia cardíaca. El hiperaldosteronismo primario (HAP) es una de las causas conocidas de hipertensión arterial. En estos casos, la HTA es secundaria a una producción excesiva y autónoma de aldosterona, que a nivel renal induce un aumento en la reabsorción de sal y agua, lo que se traduce en un aumento del volumen intravascular y, secundariamente, en elevación de la presión arterial². Tradicionalmente la prevalencia del HAP ha sido estimada en menos de 1% de los hipertensos cuando la hipokalemia es usada como test de screening³⁻⁵. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el HAP puede ser mucho más prevalente cuando se miden aldosterona plasmática (AP), la actividad de renina plasmática (ARP) y la relación AP/ARP en el screening de esta enfermedad. En el presente milenio, múltiples estudios

han usado la determinación de la relación AP/ARP como screening de HAP y han usado el test de supresión con fludrocortisona (TSF) o sobrecarga salina (TSS) para confirmar el diagnóstico⁶⁻¹⁸. Los resultados de estos estudios demuestran que la prevalencia de HAP alcanza cifras cercanas a 5%-20% de la población de hipertensos¹⁹. Estas cifras son más altas cuando se consideran hipertensos más severos (estados 2 y 3 del JNC-VI), donde las cifras pueden elevarse hasta 15% y en pacientes refractarios a terapia antihipertensiva donde la prevalencia puede llegar hasta 20% de la población estudiada¹⁵⁻¹⁹. Además, estos estudios han demostrado que la minoría (30%) de los casos presentan hipokalemia, por lo que se ha acuñado el término de HAP normokalémico para identificar esta entidad. Estas evidencias han llevado a plantear que el HAP sería una condición patológica continua en la cual sólo una minoría de los sujetos afectados presentaría el cuadro clínico clásico con hipokalemia^{20,21}.

La importancia de diagnosticar el HAP ha tomado relevancia en los últimos años no sólo por su alta prevalencia sino también por los efectos deletéreos en varios órganos, como ocurre en el corazón y vasos sanguíneos vía receptores no epiteliales e independientes de los cambios en la presión arterial. Este efecto deletéreo en el sistema cardiovascular incluye fibrosis miocárdica, reducción de

la fibrinólisis y disfunción endotelial. El estudio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) y el EPHEsus (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) demostraron que la adición de un antagonista de aldosterona a la terapia óptima, reducía la mortalidad en 30% en pacientes con falla cardíaca tipo IV y reducía la mortalidad en 15% en pacientes con disfunción ventricular izquierda después de un infarto agudo al miocardio (IAM), respectivamente^{22,23}. Por su parte, los pacientes con HAP tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares que los esperados para sus niveles de presión arterial, mayor hipertrofia ventricular izquierda, accidente vascular encefálico (AVE) e IAM que los pacientes hipertensos esenciales²⁴. Recientemente, la aldosterona ha sido involucrada también como factor de riesgo independiente de la presión arterial para el síndrome metabólico²⁵. De particular interés son los datos que apuntan a que inhibidores de la aldosterona pueden retardar la aparición de diabetes en hipertensos²⁶. Estos datos apuntan a un nuevo rol de la aldosterona frente al metabolismo de los hidratos de carbono. El rol de la aldosterona en la progresión de la enfermedad cardiovascular y renal se está clarificando recientemente, es así que altos niveles de aldosterona combinados con una dieta rica en sal inducen una respuesta vascular inflamatoria independiente de la elevación de la presión arterial. Esta respuesta se caracteriza por infiltración perivascular de leucocitos, remodelación vascular con necrosis fibrinoide de la media y secundariamente una isquemia y alteración necrótica en el tejido comprometido. En pacientes con HAP se han observado hallazgos similares, en particular una patología vascular necrotizante con una marcada infiltración leucocitaria inflamatoria perivascular. Estos efectos no epiteliales de la aldosterona, producida en forma sistémica o localmente, se reducen por administración de bloqueadores específicos de aldosterona, los cuales disminuyen los marcadores séricos del recambio de colágeno, y secundariamente la morbimortalidad. La aldosterona puede aumentar la presión sanguínea, aumentando la resistencia vascular, actuando sobre el endotelio vascular y las células del músculo liso. En células de la vasculatura, la aldosterona induce una variedad de efectos rápidos que contribuyen a modificar la resistencia vascular, como la elevación de la concentración de calcio intracelular, los niveles de inositol

trifosfato (IP3) y cAMP. En el riñón, la aldosterona induce también un aumento en la resistencia vascular y en la presión capilar glomerular (arteriolas aferentes y eferentes) a través de la activación de la fosfolipasa C con una activación subsecuente de los canales de calcio dependientes de voltaje. Estas acciones vasoconstrictoras en la microcirculación glomerular juegan un importante rol en la fisiopatología y progresión de la enfermedad renal^{2,27,28}. En relación a la etiología del HAP, los subtipos más prevalentes son la hiperplasia adrenocortical bilateral o hiperaldosteronismo idiopático y el adenoma productor de aldosterona. Otras causas son el hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I) (aldosteronismo remediable por glucocorticoides) y el HF-II (aldosteronismo no remediable por glucocorticoides), la hiperplasia adrenal primaria y el carcinoma suprarrenal¹⁹.

Regulación de la secreción de aldosterona

La biosíntesis de aldosterona está controlada por el citocromo P450c11AS (aldosterona sintetasa), el cual convierte en pasos sucesivos la 11-deoxicorticosterona en aldosterona. Este citocromo es codificado por el gen CYP11B2 el cual es regulado por angiotensina II y potasio vía proteína quinasa C. Esta enzima es diferente del citocromo P450c11 β (11 β -hidroxilasa), codificado por el gen CYP11B1 el cual es expresado en la zona fasciculata y es el encargado de convertir el 11-deoxicortisol a cortisol (Figura 1). Los genes CYP11B1 y CYP11B2 presentan una alta homología, con 90% de identidad en las secuencias intrónicas y 95% en las secuencias exónicas. Además, ambos están localizados en el brazo largo del cromosoma 8²⁹.

En el HAP, la producción de aldosterona es autónoma y no es controlada por angiotensina II, induciendo una supresión del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA)³⁰⁻³². Esta autonomía es definida por la imposibilidad de frenar la producción de aldosterona con maniobras que normalmente suprimen su producción. La respuesta a estímulos que normalmente activan (postura erguida) el sistema RAA es variable. En adenomas productores de aldosterona (APA) generalmente no hay respuesta, pero en el hiperaldosteronismo idiopático (HAI) la producción de aldosterona usualmente aumenta³⁰⁻³³.

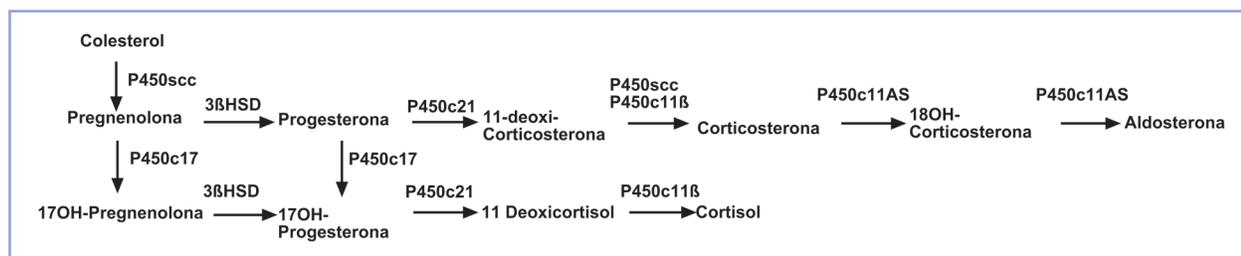


Figura 1. Vías de síntesis de esteroides humanos suprarrenales, aldosterona y cortisol. La síntesis de aldosterona, es llevada a cabo en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal y su etapa limitante es la reacción catalizada por la enzima aldosterona sintetasa (P450c11AS).

Artículo Original

En pacientes con hiperaldosteronismo familiar tipo I (HF-I) la producción de aldosterona está bajo control de la hormona adrenocorticotrofina (ACTH), por lo cual los pacientes afectados pueden ser tratados con glucocorticoides. El HF-I es causado por una recombinación desigual entre los genes que codifican para la 11 β -hidroxilasa (CYP11B1) y la aldosterona sintetasa (CYP11B2), resultando en un gen quimérico el cual tiene actividad aldosterona sintasa pero es regulado por ACTH^{33,34}. Este gen quimérico contiene en su porción amino terminal 3' los elementos que determinan la respuesta a ACTH fusionado a las secuencias codificadoras del gen CYP11B2. Este gen es expresado en la zona fasciculata y determina la sobreproducción de aldosterona y de los esteroides adrenales 18-hidroxicortisol y 18-oxocortisol, los cuales se encuentran bajo control de ACTH y por tanto son supresibles con glucocorticoides. En pacientes con APA la secreción de aldosterona es dependiente al menos en parte de ACTH. Este hecho podría ser explicado por un aumento en la expresión de receptores para ACTH encontrado en algunos pacientes con adenoma. Por el contrario, los pacientes con HAI presentan una muy escasa o nula dependencia al estímulo de ACTH.

El fenotipo del hiperaldosteronismo familiar tipo II (HF-II) es clínicamente indistinguible de HAP esporádico, respecto a la edad de diagnóstico, sexo, frecuencia de hipokalemia, AP, ARP³⁵. El HF-II puede presentarse como una hiperplasia adrenocortical bilateral o como un adenoma. El modo de herencia del HF-II se mantiene especulativo, pero la transmisión vertical sugiere una herencia dominante autosómica. Varios genes candidatos han sido estudiados, por ejemplo el gen del receptor de angiotensina II tipo 1 y el CYP11B2 "aldosterona sintetasa"; sin embargo, ambos genes han sido excluidos por análisis de linkage. Recientemente ha concluido una amplia búsqueda genómica, la cual determinó que existe un locus en el cromosoma 7 (cr 7p22) asociado a HF-II. Los genes candidatos localizados en esta región corresponden a genes involucrados en tumorigénesis o que tienen un posible rol en la regulación del sistema RAA; éstos serían: GPR30, un receptor acoplado a proteína G; PMS2; PRKAR1B, una proteína reguladora de la proteína quinasa dependiente de cAMP; y el gen centaurinaalfa 1². PRKAR1B es el candidato favorito, pero a la fecha no existe evidencia significativa que apoye esta hipótesis³⁶. La determinación del gen causante del HF-II puede estar implicado en el HAP esporádico y la hipertensión, asimismo ayudará a conocer mejor la regulación de la fisiopatología de la hipertensión arterial.

Diagnóstico de hiperaldosteronismo primario

El diagnóstico de hiperaldosteronismo primario está enfocado a confirmar la autonomía de la secreción de aldosterona del eje renina angiotensina. Un esquema utilizado para realizar el diagnóstico de hiperaldosteronismo primario se muestra en la Figura 2.

1. Screening del hiperaldosteronismo primario

a) *Potasio*. La hipokalemia ha sido considerada como el elemento clásico para el diagnóstico de HAP. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que niveles disminuidos de potasio plasmático se presentan sólo en 20% de los pacientes afectados por un HAP⁷⁻⁹. El potasio plasmático puede ser influenciado por la severidad y duración del hiperaldosteronismo, la ingesta de sodio y la sensibilidad de los túmulos renales a la aldosterona. De esta forma, el HAP normokalémico constituye la forma más común de presentación de la enfermedad, y la variante hipokalémica probablemente la forma más severa de la enfermedad.

b) *Determinación de la relación AP/ARP*. La determinación aislada de aldosterona plasmática (AP) o actividad de renina plasmática (ARP) no es suficiente para el diagnóstico de HAP, en ambos casos hay condiciones que pueden inducir a errores en la determinación. Este margen de error puede ser disminuido si se calcula la relación AP/ARP³⁷. Así, en el diagnóstico de HAP la pista más importante es demostrar un valor suprimido de ARP y un valor elevado de la relación AP/ARP. Recientemente nuestro grupo validó en normotensos un valor normal para la relación AP/ARP < 24, motivo por el cual consideramos elevada toda relación igual o superior a 25^{7,38}. Además establecimos que una relación AP/ARP elevada podía dar una falsa sospecha de HAP cuando valores normales de AP eran amplificadas varias veces por valores muy bajos de ARP. Por esta razón, propusimos que el límite inferior de ARP no debía ser menor de 0,3 ng/mL*h cuando se realiza el cálculo. En pacientes con una relación de AP/ARP mayor que 50, y niveles elevados de AP el diagnóstico de HAP es casi siempre confirmado, independiente del límite inferior de ARP considerado. Una ventaja de la determinación de la relación AP/ARP es que se ve menos afectada por la administración de drogas y por la posición de los sujetos, permitiendo su uso bajo condiciones menos restrictivas^{37,39}. A pesar de esto, debe tenerse presente que drogas como los diuréticos y los bloqueadores del receptor de angiotensina pueden dar falsos negativos y el propranolol falsos positivos (Tabla 1). Sin embargo, si en un paciente que está tomando diuréticos se detecta una elevación de la relación AP/ARP, este hecho es fuertemente sugerente de un HAP. En nuestra experiencia, las muestras de AP y ARP pueden ser tomadas entre las 8 y las 10 AM después de que el paciente ha permanecido sentado por 15 min, y no necesariamente después de estar acostado por 2 h como indicaba el protocolo original⁴⁰.

2. Test confirmatorios de hiperaldosteronismo primario

a) *Test de supresión con fludrocortisona (TSF)*. La confirmación del diagnóstico de HAP se basa en demostrar la autonomía de la producción de aldosterona a través de un test de supresión. En el test de fludrocortisona los niveles de AP son medidos en la condición basal y después de 4 días de administrar acetato de fludrocortisona (0,4 mg/día)

bajo una dieta suplementada con sodio, 110 mmol/día^{32,41}. Las muestras de sangre se toman al quinto día a las 08:00 AM. El test de fludrocortisona es considerado positivo cuando la AP mantiene valores sobre 5 ng/dl^{42,43}.

b) *Test de sobrecarga salina (TSS)*. Una alternativa al test de fludrocortisona, es el test de sobrecarga o infusión salina. Consiste en la administración de una solución salina isotónica de 500 ml/h durante dos a cuatro horas^{42,44}. La persistencia de niveles de AP sobre 5 ng/dl confirma el diagnóstico de HAP. Los autores recomiendan que ambos test sean cuidadosamente monitorizados en ancianos y evitados en pacientes con hipertensión severa, insuficiencia cardíaca severa, accidente vascular o infarto del miocardio.

Clasificación de los subtipos de hiperaldosteronismo primario

Una vez que el diagnóstico de HAP ha sido confirmado, es necesario determinar la etiología del HAP, lo cual es importante para tomar decisiones terapéuticas.

1. *Test postural y test de infusión de angiotensina II*. En pacientes de HAI la aldosterona generalmente aumenta con los cambios de postura, porque el sistema renina-angiotensina no está totalmente suprimido. Por el contrario, en pacientes con APA los niveles de aldosterona generalmente disminuyen en paralelo con la secreción circadiana de

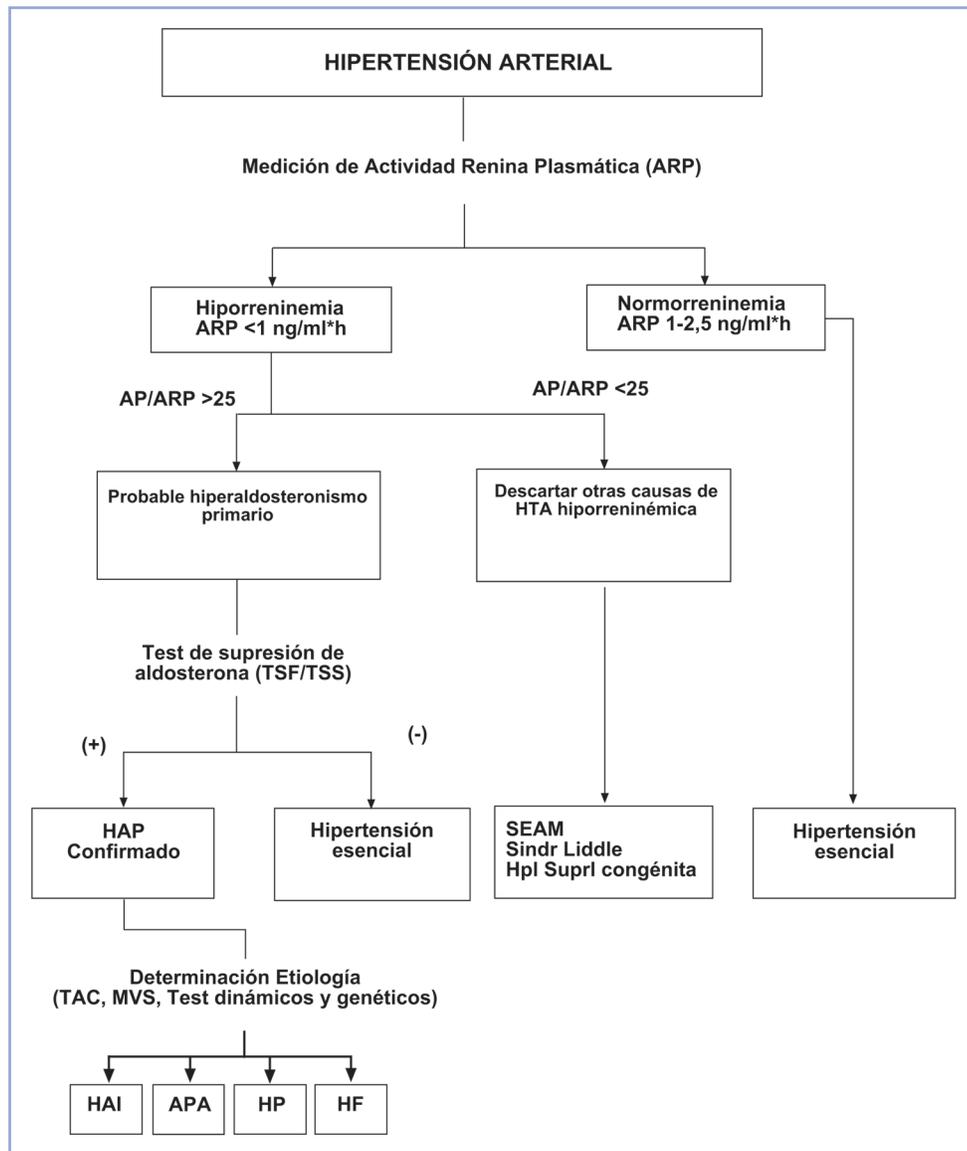


Figura 2. Diagrama de flujo diagnóstico para el hiperaldosteronismo primario y diagnóstico diferencial (HAI: HA idiopático; APA: adenoma productor de aldosterona; HP: hiperplasia primaria; HF: HA familiar; SEAM: síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides; TAC: tomografía axial computada; MVS: muestreo de venas suprarrenales).

Artículo Original

Tabla 1. Efecto de drogas antihipertensivas en los niveles plasmáticos de aldosterona y renina

Droga	AP	ARP	AP/ARP	Diagnóstico
Beta-bloqueadores, clonidina	↓	↓↓	↑	FP
Doxazosina, prazosina, hydralazina	N	N	N	N
Espironolactona	↑	↑↑	↓↓	FN
Tiazidas	↑	↑↑	↓↓	FN
NSAID	↓	↓↓	↑	FP
ECA-Is	↓	↑	↓	N/FN
ARBs	↓	↑	↓	FN
Bloqueadores de canales de calcio	N/↓	N/↑	N/↓	N/FN

cortisol. La exactitud de estos tests es aumentada con la medición simultánea de los niveles plasmáticos de cortisol. El valor predictivo del test postural en distinguir entre HAI y APA es cercano a 90%. Sin embargo, existen reportes de que pacientes con APA pueden responder al test postural y a la infusión de angiotensina ^{242,45} y que pacientes con hiperplasia adrenal primaria pueden no presentar respuesta al test postural^{43,45}. Más aún, pacientes con HF-I muestran una disminución en la aldosterona similar a la que presentan pacientes con APA.

2. *Test de supresión con dexametasona.* Este test ha sido usado tradicionalmente en el diagnóstico de HF-I dado que la producción de aldosterona está bajo control de ACTH⁴⁶. En este test se realizan mediciones basales de aldosterona y cortisol, y después de 2 a 4 días de ingerir dexametasona (2,0 mg/día). El test se considera positivo cuando los niveles de aldosterona se mantienen sobre los 4 ng/dl^{47,48}. Para asegurar la confiabilidad del test es necesario confirmar la supresión del cortisol plasmático a menos de 2,5 µg/dl. Sin embargo, comunicaciones recientes han demostrado que este test tiene una alta frecuencia de falsos positivos^{7,48} cuando es comparado con el test genético usado en el diagnóstico de pacientes con HF-I⁴⁹.

3. *Determinación de 18 hidrocortisol y 18 oxocortisol.* Niveles elevados de 18-hidrocortisol y 18-oxocortisol se encuentran en pacientes con HF-I, APA e HP, pero no en pacientes con HAI⁵⁰. En pacientes con HF-I la elevación puede ser más de 10 veces el valor normal, en cambio en APA y HP la elevación es discreta.

4. *Test genético para HF-I.* En la actualidad, es posible detectar la presencia del gen quimérico CYP11B1/CYP11B2, el cual es una herramienta diagnóstica para HF-I^{34,51,53}. La detección de este gen fue realizada inicialmente utilizando la técnica de Southern blotting, pero en el último tiempo ha sido realizada con éxito usando la técnica de longextension PCR, también llamado XL-PCR^{52,53}.

Procedimientos de localización

Los procedimientos de localización deben ser llevados a cabo sólo después que el diagnóstico de HAP ha sido establecido.

1. *Tomografía axial computada (TAC).* La TAC es un procedimiento muy útil para detectar la mayoría de los adenomas, aun cuando éstos sean menores de 5 mm. En pacientes con HAI las glándulas suprarrenales aparecen crecidas en forma bilateral o pueden también aparecer de tamaño normal. Aunque no hay una medición exacta del tamaño de la glándula suprarrenal, la TAC es considerada anormal cuando cualquier área de ella es mayor de 10 mm⁵⁴. En cambio, los adenomas aparecen como una masa unilateral de baja densidad, generalmente menores de 2 cm de diámetro⁵⁴. La detección de un nódulo mayor de 6 cm podría hacer sospechar la presencia de un carcinoma suprarrenal⁵⁵. La más clara desventaja de la TAC es cuando la bioquímica de HAP no es claramente definida, y la presencia de un incidentaloma podría ser erróneamente confundida con un adenoma. Más aún, una hiperplasia micromacro nodular con un nódulo dominante podría llevar a un falso diagnóstico de adenoma⁵⁶. La experiencia con resonancia nuclear magnética (RNM) no parece ofrecer ventajas sobre la TAC.

2. *Muestreo de venas suprarrenales (MVS).* Es considerado el método más confiable para probar lateralización como ocurre en los casos de adenoma o hiperplasia (HP)⁵⁷. El procedimiento se realiza por vía femoral y se cateterizan ambas venas suprarrenales y la vena cava inferior. Se considera que existe lateralización cuando la relación aldosterona/ cortisol en un lado es al menos 2 veces mayor que la determinada en la vena cava, a diferencia del lado contralateral donde la relación es semejante en ambos sitios. Este método requiere considerable experiencia del radiólogo y tiene riesgo de hemorragia suprarrenal.

Terapia del hiperaldosteronismo primario

El objetivo del tratamiento es prevenir la morbimortalidad asociada con la hipertensión, las alteraciones hidroelectrolíticas y el daño cardiovascular. La aproximación terapéutica del HAP depende del subtipo etiológico. Así, la cirugía es el tratamiento de elección en pacientes con APA y HP⁵⁸. En la actualidad la cirugía laparoscópica es de elección dado que presenta menos complicaciones y los períodos de hospitalización y recuperación son más cortos. La corrección quirúrgica del HAP generalmente normaliza o disminuye significativamente las cifras de presión arterial⁵⁹. La persistencia de la hipertensión puede estar relacionada con la severidad o cronicidad de la enfermedad hipertensiva o por la coexistencia de hipertensión esencial. El tratamiento medicamentoso es la terapia de elección para pacientes afectados por HAI. La espironolactona, un antagonista de la aldosterona a nivel de su receptor, ha sido la droga tradicionalmente usada. Las dosis varían entre 25-100 mg/día, con lo cual se alcanza un efectivo control de la presión arterial y de la hipokalemia en la mayoría de los casos⁵⁸. Sin embargo, su uso produce efectos adversos como ginecomastia, disfunción eréctil, disminución de la libido, síntomas gastrointestinales e irregularidades menstruales. La eplerenone es un nuevo antagonista selectivo del receptor de mineralocorticoides, recientemente aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial. La ventaja con respecto a la espironolactona es que la eplerenona no presenta los efectos adversos descritos para la espironolactona y, por ende, aparece como una droga de elección para el manejo de estos pacientes. Otras alternativas de tratamiento son el amiloride y el triamterene, drogas que impiden la acción de la aldosterona al inducir un bloqueo del canal de sodio a nivel renal y con ello impiden la retención de sodio y la pérdida de potasio⁶⁰. El nifedipino, un bloqueador de los canales de sodio, también ha demostrado ser efectivo en el control de la presión arterial, pero los resultados a largo plazo han sido poco alentadores. En los pacientes con un HF-I el tratamiento de elección es la dexametasona a bajas dosis entre 0,125-0,5 mg/día⁶¹. Sin embargo, también pueden responder a prednisona o hidrocortisona. En niños es recomendable ajustar la dosis por superficie corporal, para evitar una sobre dosificación.

Conclusiones

El hiperaldosteronismo constituye la forma más prevalente de hipertensión arterial secundaria. Además el hiperaldosteronismo ha cobrado relevancia al demostrarse que la aldosterona per se puede ejercer un efecto deletéreo directo en varios órganos, independiente del aumento de la presión arterial. El screening debería realizarse en hipertensos moderados, severos o resistentes a terapia usando la relación aldosterona/renina y no la medición del potasio

plasmático. La sospecha de hiperaldosteronismo debe certificarse usando tests confirmatorios (fludrocortisona o sobrecarga salina). Una vez confirmada su existencia deben usarse procedimientos que permitan su clasificación para orientar la terapia (médica o quirúrgica). La detección de formas hereditarias de la enfermedad abre un campo de investigación que no sólo permitirá entender mejor la fisiopatología de la enfermedad sino que también permitirá a futuro el consejo genético en familias afectadas.

Referencias

1. KEARNEY PM, WHELTON M, REYNOLDS K, MUNTNER P, WHELTON PK, HE J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-23.
2. JACKSON RV, LAFFERTY A, TORPY DJ, STRATAKIS C. New genetic insights in familial hyperaldosteronism. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 970: 77-88.
3. CONN JW, COHEN EL, ROVNER DR, NESBIT RM. Normokalemic Primary Aldosteronism. A Detectable Cause of Curable "Essential" Hypertension. *JAMA* 1965; 193: 200-6.
4. TUCKER RM, LABARTHE DR. Frequency of surgical treatment for hypertension in adults at the Mayo Clinic from 1973 through 1975. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 549-5.
5. BLUMENFELD JD, SEALEY JE, SCHLUSSEL Y, VAUGHAN ED JR, SOS TA, ATLAS SA ET AL. Diagnosis and treatment of primary hyperaldosteronism. *Ann Intern Med* 1994; 121: 877-85.
6. MULATERO P, STOWASSER M, LOH KC, FARDELLA CE, GORDON RD, MOSSO L ET AL. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1045-50.
7. FARDELLA CE, MOSSO L, GÓMEZ-SÁNCHEZ C, CORTÉS P, SOTO J, GÓMEZ L ET AL. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1863-7.
8. LIM PO, DOW E, BRENNAN G, JUNG RT, MACDONALD TM. High prevalence of primary aldosteronism in the Tayside hypertension clinic population. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 311-5.
9. LOH KC, KOAY ES, KHAW MC, EMMANUEL SC, YOUNG WF JR. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2854-9.
10. NISHIKAWA T, OMURA M. Clinical characteristics of primary aldosteronism: its prevalence and comparative studies on various causes of primary aldosteronism in Yokohama Rosai Hospital. *Biomed Pharmacother* 2000; 54 Suppl 1: 83s-85s.
11. RAYNER BL, OPIE LH, DAVIDSON JS. The aldosterone/renin ratio as a screening test for primary aldosteronism. *S Afr Med J* 2000; 90: 394-400.
12. GALLAY BJ, AHMAD S, XU L, TOIVOLA B, DAVIDSON RC. Screening for primary aldosteronism without discontinuing hypertensive medications: plasma aldosterone-renin ratio. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 699-705.

Artículo Original

13. SCHWARTZ GL, CHAPMAN AB, BOERWINKLE E, KISABETH RM, TURNER ST. Screening for primary aldosteronism: implications of an increased plasma aldosterone/renin ratio. *Clin Chem* 2002; 48: 1919-23.
14. CALHOUN DA, NISHIZAKA MK, ZAMAN MA, THAKKAR RB, WEISSMANN P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 892-6.
15. MOSSO L, CARVAJAL C, GONZÁLEZ A, BARRAZA A, AVILA F, MONTERO J ET AL. Primary aldosteronism and hypertensive disease. *Hypertension* 2003; 42: 161-5.
16. ROSSI E, REGOLISTI G, NEGRO A, SANI C, DAVOLI S, PERAZZOLI F. High prevalence of primary aldosteronism using postcaptopril plasma aldosterone to renin ratio as a screening test among Italian hypertensives. *Am J Hypertens* 2002; 15: 896-902.
17. STOWASSER M, GORDON RD, GUNASEKERA TG, COWLEY DC, WARD G, ARCHIBALD C ET AL. High rate of detection of primary aldosteronism, including surgically treatable forms, after 'non-selective' screening of hypertensive patients. *J Hypertens* 2003; 21: 2149-57.
18. OMURA M, SAITO J, YAMAGUCHI K, KAKUTA Y, NISHIKAWA T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 193-202.
19. FARDELLA C, CARVAJAL C, MOSSO L. Primary Hyperaldosteronism in the Hypertensive Disease. *Curr Hypertens Reviews* 2006; 2: 36-40.
20. KAPLAN NM. Cautions over the current epidemic of primary aldosteronism. *Lancet* 2001; 357: 953-4.
21. PITT B, ZANNAD F, REMME WJ, CODY R, CASTAIGNE A, PÉREZ A ET AL. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
22. PITT B, REMME W, ZANNAD F, NEATON J, MARTÍNEZ F, RONIKER B ET AL. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
23. MILLIEZ P, GIRERD X, PLOUIN PF, BLACHER J, SAFAR ME, MOURAD JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1243-8.
24. FALLO F, VEGLIO F, BERTELLO C, SONINO N, DELLA MEA P, ERMANI M ET AL. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 454-9.
25. COOPER ME. The role of the renin-angiotensinaldosterone system in diabetes and its vascular complications. *Am J Hypertens* 2004; 17: 16S-20S; quiz A2-4.
26. ARIMA S, KOHAGURA K, XU HL, SUGAWARA A, ABE T, SATOH F ET AL. Nongenomic vascular action of aldosterone in the glomerular microcirculation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2255-63.
27. ARIMA S, KOHAGURA K, XU HL, SUGAWARA A, URUNO A, SATOH F ET AL. Endothelium-derived nitric oxide modulates vascular action of aldosterone in renal arteriole. *Hypertension* 2004; 43: 352-7.
28. ROCHA R, FUNDER JW. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 970: 89-100.
29. MORNET E, DUPONT J, VITEK A, WHITE PC. Characterization of two genes encoding human steroid 11 betahydroxylase (P-450(11) beta). *J Biol Chem* 1989; 264: 20961-7.
30. GANGULY A, MELADA GA, LUETSCHER JA, DOWDY AJ. Control of plasma aldosterone in primary aldosteronism: distinction between adenoma and hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 37: 765-75.
31. VALLOTTON MB. Primary aldosteronism. Part II. Differential diagnosis of primary hyperaldosteronism and pseudoaldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 53-60.
32. VALLOTTON MB. Primary aldosteronism. Part I. Diagnosis of primary hyperaldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 47-52.
33. GORDON RD. Primary aldosteronism. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 495-511.
34. PASCOE L, CURNOW KM, SLUTSKER L, CONNELL JM, SPEISER PW, NEW MI ET AL. Glucocorticoid-suppressible hyperaldosteronism results from hybrid genes created by unequal crossovers between CYP11B1 and CYP11B2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 8327-31.
35. TORPY DJ, GORDON RD, LIN JP, HUGGARD PR, TAYMANS SE, STOWASSER M ET AL. Familial hyperaldosteronism type II: description of a large kindred and exclusion of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3214-8.
36. ELPHINSTONE MS, GORDON RD, SO A, JESKE YW, STRATAKIS CA, STOWASSER M. Genomic structure of the human gene for protein kinase A regulatory subunit R1-beta (PRKAR1B) on 7p22: no evidence for mutations in familial hyperaldosteronism type II in a large affected kindred. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 716-23.
37. CORTÉS P, FARDELLA C, OESTREICHER E, GAC H, MOSSO L, SOTO J ET AL. [Excess of mineralocorticoids in essential hypertension: clinical-diagnostic approach]. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 955-61.
38. MCKENNA TJ, SEQUEIRA SJ, HEFFERNAN A, CHAMBERS J, CUNNINGHAM S. Diagnosis under random conditions of all disorders of the renin-angiotensin-aldosterone axis, including primary hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 952-7.
39. MONTERO J, SOTO J, FARDELLA C, FORADORI A, VALDÉS G. [Measurement of low levels of plasma renin activity. A methodological improvement]. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 151-4.
40. STREETEN DH, TOMYCZ N, ANDERSON GH. Reliability of screening methods for the diagnosis of primary aldosteronism. *Am J Med* 1979; 67: 403-13.
41. GILL J. Hyperaldosteronism. In: Becker K, ed. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Company 1995: 716-29.
42. WISGERHOF M, BROWN RD, HOGAN MJ, CARPENTER PC, EDIS AJ. The plasma aldosterone response to angiotensin

- II infusion in aldosterone-producing adenoma and idiopathic hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52: 195-8.
43. GANGULY A. Primary aldosteronism. *N Engl J Med* 1998; 339: 1828-34.
 44. IRONY I, KATER CE, BIGLIERI EG, SHACKLETON CH. Correctable subsets of primary aldosteronism. Primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. *Am J Hypertens* 1990; 3: 576-82.
 45. WILLIAMS GH, TUCK ML, ROSE LI, DLUHY RG, UNDERWOOD RH. Studies of the control of plasma aldosterone concentration in normal man. 3. Response to sodium chloride infusion. *J Clin Invest* 1972; 51: 2645-52.
 46. DLUHY RG, LIFTON RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA): diagnosis, variability of phenotype and regulation of potassium homeostasis. *Steroids* 1995; 60: 48-51.
 47. LITCHFIELD WR, NEW MI, COOLIDGE C, LIFTON RP, DLUHY RG. Evaluation of the dexamethasone suppression test for the diagnosis of glucocorticoid-remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3570-3.
 48. MULATERO P, VEGLIO F, PILON C, RABBIA F, ZOCCHI C, LIMONE P ET AL. Diagnosis of glucocorticoid-remediable aldosteronism in primary aldosteronism: aldosterone response to dexamethasone and long polymerase chain reaction for chimeric gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2573-5.
 49. FARDELLA CE, PINTO M, MOSSO L, GÓMEZ-SÁNCHEZ C, JALIL J, MONTERO J. Genetic study of patients with dexamethasone-suppressible aldosteronism without the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4805-7.
 50. MOSSO L, GÓMEZ-SÁNCHEZ CE, FOECKING MF, FARDELLA C. Serum 18-hydroxycortisol in primary aldosteronism, hypertension, and normotensives. *Hypertension* 2001; 38: 688-91.
 51. LIFTON RP, DLUHY RG, POWERS M, RICH GM, COOK S, ULICK S ET AL. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoidremediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992; 355: 262-5.
 52. JONSSON JR, KLEMM SA, TUNNY TJ, STOWASSER M, GORDON RD. A new genetic test for familial hyperaldosteronism type I aids in the detection of curable hypertension. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 207: 565-71.
 53. MACCONNACHIE AA, KELLY KF, MCNAMARA A, LOUGHLIN S, GATES LJ, INGLIS GC et al. Rapid diagnosis and identification of cross-over sites in patients with glucocorticoid remediable aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4328-31.
 54. CONNELL J, HAITES N, KENNEY P, LEE J. The adrenals. In: Lee JKT, Sager SS, Stanley RJ, JP H, eds. *Computed body tomography with MRI correlation*. Philadelphia: Lippincott-Raven Press 1998: 1171-208.
 55. REZNEK RH, ARMSTRONG P. The adrenal gland. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 561-76.
 56. LÓPEZ JM, FARDELLA C, ARTEAGA E, MICHAUD P, RODRÍGUEZ JA, CRUZ F. Adrenal macrotumors diagnosed by computed tomography. *J Endocrinol Invest* 1990; 13: 581-5.
 57. PHILLIPS JL, WALTHER MM, PEZZULLO JC, RAYFORD W, CHOYKE PL, BERMAN AA ET AL. Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4526-33.
 59. GAGNER M, POMP A, HENIFORD BT, PHARAND D, LACROIX A. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 100 consecutive procedures. *Ann Surg* 1997; 226: 238-46; discussion 46-7.
 60. SHENKER Y. Medical treatment of low-renin aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 415-42.
 61. STOWASSER M, BACHMANN AW, HUGGARD PR, ROSSETTI TR, GORDON RD. Treatment of familial hyperaldosteronism type I: only partial suppression of adrenocorticotropin required to correct hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3313-8.

Caso Clínico

Radioterapia como indicación post operatoria en macroadenomas hipofisarios no funcionantes. A propósito de un caso

Marisol García M.¹, Pablo Villanueva G.², José M. López M.³ y Carmen Carrasco M.³

Surgical treatment of a non functioning pituitary macroadenoma without postoperative radiotherapy. Report of one case

¹Residente Becario de Endocrinología. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

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

³Departamento de Endocrinología. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

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

Lira 85, 5º piso. Santiago, Chile. Teléfono 3543095. Fax: 6385675. E-mail: sol.garcia77@gmail.com

Recibido: 05 Mayo de 2009
Aceptado: 24 Mayo de 2009

We report a 45 years old female that consulted for amenorrhea and galactorrhea after discontinuing oral contraceptives, that she used for several years. The patient had hyperprolactinemia, a hypogonadotrophic hypogonadism and a primary hypothyroidism. Sella turcica magnetic resonance showed a pituitary macroadenoma with a diameter of 23 mm and suprasellar extension. The patient was subjected to a transsphenoidal excision of the tumor with good clinical and surgical results. Therefore radiotherapy was not used for the treatment of the tumor.

Key words: Macroadenoma hipofisario no funcionante, radioterapia selar.

Introducción

El universo de los macroadenomas hipofisarios está más frecuentemente representado por aquellos que no son funcionantes, de modo que la sintomatología que alerta de su presencia ocurre cuando hay grave compromiso funcional por destrucción de la hipófisis o manifestaciones neurológicas compresivas. Es frecuente que dado este tamaño mayor, la cirugía sea seguida por tratamiento radioterápico de la lesión residual. Sin embargo, esta conducta está hoy siendo revisada en términos de definir criterios premonitores de crecimiento del remanente o, al contrario, de estabilidad del mismo. En el primer caso, la radioterapia sigue siendo un elemento importante, pero en el segundo una opción que al menos merece ser juiciosamente aquilatada o postergada.

A raíz de un caso con un macroadenoma hipofisario no funcionante, con buena resolución quirúrgica, aunque no total, se plantea la argumentación respecto de los elementos en juego para indicar radioterapia o no hacerlo.

Caso clínico

Paciente de 45 años, madre de 3 hijos, que consulta por presentar amenorrea de 6 meses de evolución, la que

se hace evidente luego de suspender anticonceptivos orales que tomaba desde varios años antes. No relataba cefalea, alteraciones visuales ni otros síntomas asociados. El examen físico no develó signos de hipoestrogenismo, pero sí galactorrea bilateral moderada. La glándula tiroides era de tamaño normal, superficie lisa, sin nódulos. Presión arterial 120/70 mmHg.

La exploración de laboratorio demostró hiperprolactinemia (104 ng/mL) hipogonadotropismo hipogonadotropo (FSH: 6,3 mUI/mL; E2: 33 pg/mL), hipotiroidismo primario (TSH: 10,4 µUI/mL; T4 total: 6,4 µg/dL), y normalidad de los ejes somatotropo (IGF-1: 137 ng/mL) y adrenocorticotropo (cortisol plasmático 9.00 am: 13,7 µg/dL; ACTH 9:00 am: 9,0 pg/mL).

Un estudio de RM de silla turca evidenció un macroadenoma hipofisario de 23 mm de diámetro mayor, con extensión supraselar, de modo que contactaba el quiasma óptico, e invadía el seno cavernoso izquierdo (Figura 1-A y B); sin embargo, la campimetría computarizada no mostró alteraciones.

Se inició tratamiento con cabergolina en dosis de 1,25 mg/semana y L-tiroxina 50 mcg/d. A las 2 semanas de iniciado el tratamiento desapareció la galactorrea, tanto espontánea como inducida por expresión mamaria; a la tercera semana presentó una regla espontánea. La RM

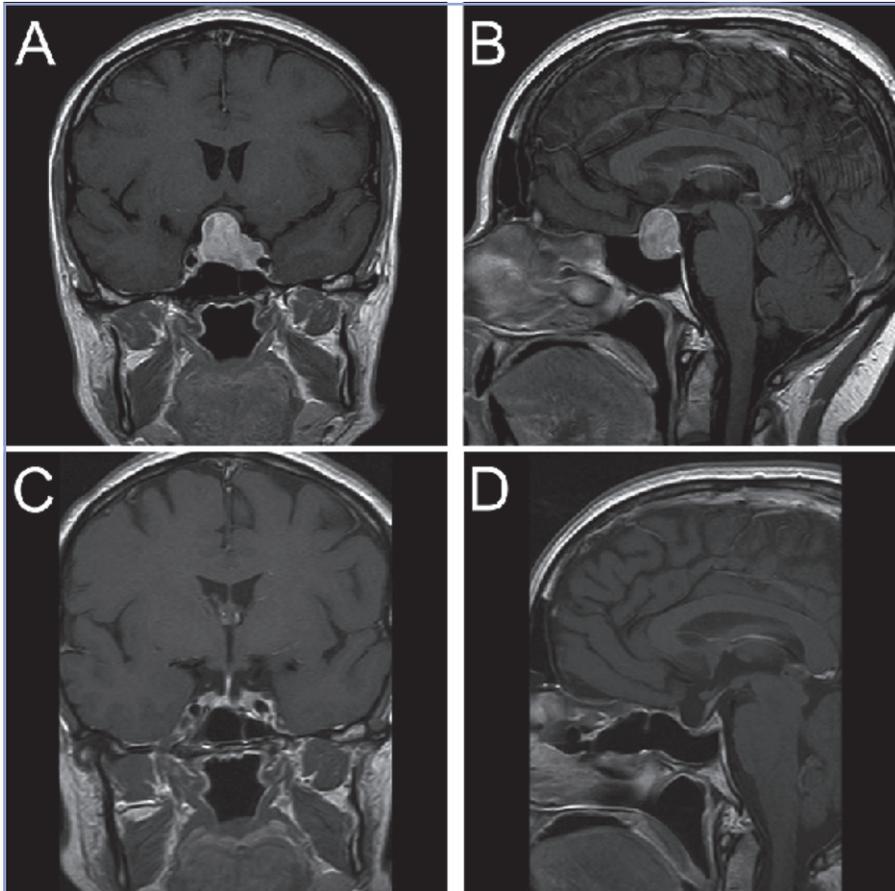


Figura 1. Imágenes coronal (A) y sagital (B) en T1 con gadolinio de la RM selar al momento del diagnóstico; se evidencia el macroadenoma hipofisario que contacta el quiasma e invade el seno cavernoso izquierdo, circundando la mitad de la carótida sin estenosisarla. A los tres meses post cirugía, se observa sólo un remanente tumoral en seno cavernoso izquierdo (C) y escaso remanente selar (D).

selar al mes de tratamiento no demostró disminución del tamaño tumoral a pesar de que la prolactina se redujo a 2 ng/mL. Basado en la información precedente se hizo el diagnóstico de macroadenoma hipofisario no funcionante, hiperprolactinemia por compresión de tallo hipofisario e hipotiroidismo primario subclínico y se derivó para resolución neuroquirúrgica.

Se realizó, por vía transesfenoidal, una resección tumoral amplia, evolucionando en el post operatorio con diabetes insípida transitoria. Fue dada de alta con L-Tiroxina 50 µg/d y cortisol 20 mg am y 10 mg pm. El estudio histológico de la pieza operatoria fue informado como adenoma gonadotropo de la hipófisis. El índice de proliferación celular fue 0,8%.

La evolución post operatoria fue satisfactoria. A los 3 meses de operada se realizó RM que mostró pequeño remanente de tejido hipofisario a izquierda, en relación con el seno cavernoso izquierdo (Figura 1-C y D).

A los 3 meses de operada la funcionalidad hipofisaria estaba restablecida (FSH: 4,4 µIU/mL; E2: 183 pg/mL; Prl: 1,8 ng/d/L; TSH: 1,54 mUI/mL; T4L: 1,47 µg/dL, cortisol post estimulación con 250 µg ACTH: 21 µg/dL) teniendo como única medicación L-Tiroxina, manteniendo reglas regulares y desarrollando una vida normal.

Discusión

Los macroadenomas hipofisarios más frecuentes son los no funcionantes. Se presentan en aproximadamente el 0,2% de la población¹. La presentación clínica es generalmente debida a síntomas y signos compresivos como alteraciones del campo visual, cefalea y/o hipopituitarismo. El tratamiento de los macroadenomas no funcionantes (MHNF) es quirúrgico, especialmente en el caso de aquellos de gran tamaño o que comprimen estructuras adyacentes como el quiasma óptico. La vía de elección del abordaje quirúrgico es la transesfenoidal, ya que ella ofrece mejores resultados y menor morbilidad que cuando se usa la craneotomía clásica². En el pasado, durante la década de los sesenta, la tasa de éxito del tratamiento quirúrgico era baja, alcanzando 76% de recurrencia a los 10 años de seguimiento³; por ello, la radioterapia (RT) complementaria a la cirugía, al mejorar la tasa de éxito pasó a constituir la segunda parte del tratamiento. La literatura comunica tasas de recurrencia del 11 al 46% para los MHNF tratados sólo con cirugía, cifra que se reduce a un margen entre 0 y 36% cuando la cirugía se complementó con RT⁴. Sin embargo, los estudios publicados tienen la limitación de ser retrospectivos, no

Caso Clínico

aleatorios y de incluir pacientes abordados quirúrgicamente por craneotomía clásica, vía de acceso que reconocidamente se asocia a mayor tasa de recurrencia.

Un estudio holandés de tipo retrospectivo, publicado en el 2006, aportó mayores elementos para la toma de decisión respecto a la indicación o no de radioterapia complementaria⁴. Este estudio analizó la evolución de 97 pacientes consecutivos sometidos a resección transesfenoidal, a los cuales no se les administró radioterapia y que fueron seguidos por un promedio de 6 años. El 73% de estos pacientes tenían una RM efectuada 6 meses post cirugía que mostraba tumor residual. En esta población, la sobrevida libre de recurrencia a 5 y 10 años de la operación fue de 92% y 74%, respectivamente. Si se consideraban los que quedaron sin tumor residual post operatorio la sobrevida libre de enfermedad fue del 100% a los 10 años⁴. El diagnóstico de recurrencia se hizo por RM en todos los pacientes (n = 9) y en 5/9 no se acompañó de compromiso de la campimetría. El único factor independiente asociado a recurrencia o crecimiento del residuo tumoral fue el tiempo de seguimiento. La importancia de este trabajo radica en que es el primero en el cual en forma homogénea se indicó conducta expectante a todos los tumores, y plantea la validez de adoptar la conducta de "wait and see" que podría evitar la exposición a la RT y sus secuelas en el 90% de los pacientes seguidos a 6 años. La limitante, sin embargo, es la falta de descripción con respecto al volumen residual que presentaban los pacientes, aunque es esperable que este haya sido intraselar y pequeño.

La indicación de complementar el tratamiento quirúrgico con RT debe estar basada en el riesgo de recurrencia del tumor, lo que es variable para cada paciente. Algunos elementos predictivos que indican mayor posibilidad de recurrencia tumoral serían: a) extensión supraselar en la RM post quirúrgica importando la magnitud de ella; b) invasión del seno cavernoso antes de la cirugía, y la cuantía de ello; c) certificación después de la cirugía de tumor residual con extensión importante supra o infraselar; d) invasión de la duramadre; e) elevación del índice de proliferación tumoral (Ki-67 > 1,5%); f) diagnóstico inmunohistoquímico de adenoma secretor de ACTH, pero silente^{5,6}.

Los defensores de la RT complementaria no selectiva han planteado que la efectividad de la RT podría ser menor cuando ella se administra tardíamente respecto de la primera cirugía, con un control de enfermedad que disminuye de 95% a 5 años para la radioterapia indicada inmediatamente post cirugía a 49% a los 5 años al ser aplicada al momento de la recurrencia de la enfermedad⁷. Sin embargo, otro estudio de 18 pacientes a quienes se indicó RT en el momento que presentaron recurrencia tumoral, muestra que ninguno de ellos presentó recurrencia o crecimiento tumoral en el seguimiento posterior, indicando que la efectividad de la RT se mantenía⁸. Este último trabajo proviene de uno de los centros con mayor experiencia neuroquirúrgica del mundo, por lo que es posible plantear que diferencias en el volumen del residuo tumoral puedan explicar las diferencias entre ambos trabajos.

Es importante tener en consideración los efectos adversos de la radioterapia, como lo es el hipopituitarismo que se ve a lo largo del seguimiento en el 50% de los pacientes y está relacionado con la dosis utilizada. También existe mayor riesgo de accidente vascular cerebral (AVC) secundario a daño microvascular y también por estenosis oclusiva de las arterias carótidas⁹. La mortalidad asociada a ACV también es mayor (RR: 4,1)⁵. Otro elemento negativo es que los pacientes sometidos a RT presentan mayor riesgo de desarrollar tumores cerebrales como meningiomas, astrocitomas y gliomas, riesgo que es de 2% a 20 años de recibida la RT y que tiene relación con la dosis usada. Los tumores cerebrales se pueden presentar tan precozmente como a los 6 años de recibida la RT, como es el caso de los astrocitomas, o más distante en el de los meningiomas, que incluso puede ser 50 años después de recibida la RT¹⁰. La neuropatía óptica es un hecho poco frecuente que se presenta en 1,5% de los pacientes sometidos a RT y aparece con una latencia entre 2 meses y 4 años. La mayor mortalidad que se describe en algunos pacientes tratados con RT, puede estar dada por la presencia o la conjunción de hipopituitarismo, AVC y la enfermedad cardiovascular asociada al déficit de GH¹¹. Los defensores de la radioterapia profiláctica plantean a su vez que la tasa de hipopituitarismo en el tiempo es igual en los pacientes irradiados u observados, planteando que el mismo tumor induce daño local que es independiente de la administración de radioterapia, por lo que esta complicación no debiera ser argumento para no indicarla.

El caso clínico que comunicamos se caracterizó por un remanente tumoral post quirúrgico pequeño, conservación de la función hipofisiaria y un bajo (0,8%) índice de proliferación tumoral (Ki-67). En ese contexto y con la información discutida precedentemente se tomó la decisión de no administrar RT y sólo observar la evolución.

En resumen, la RT constituye una herramienta muy efectiva en el control de la recurrencia en MHNH sometidos a tratamiento quirúrgico, pero su indicación no debe ser ciega sino fundamentada en el riesgo individual de recurrencia según los criterios predictores y considerando además los efectos adversos de la RT. La destreza de un neurocirujano especializado en hipófisis y la sensibilidad de la RM para pesquisar crecimiento del remanente permiten en la actualidad adoptar la conducta de "wait and see" en forma segura y seleccionar a los pacientes que serán expuestos a la RT complementaria.

Referencias

1. Nammour GM, Ybarra J, Naheedy MH, Romeo JH, Aron DC. 1997. Incidental pituitary macroadenoma: a population-based study. *Am J Med Sci* 314: 287-291.
2. Molitch ME. 2008. Nonfunctioning pituitary tumors and pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37: 151-171.
3. Sheline GE. 1974. Proceedings: Treatment of nonfunctioning chromophobe adenomas of the pituitary. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 120: 553-561.

4. Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JH, Neelis KJ, Schroijen MA, et al. 2006. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary macroadenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1796-1801.
5. Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Cantore G, Enrici RM. 2007. Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation techniques. *Neurosurg Rev* 30: 167-175; discussion 175-176.
6. Honegger J, Prettin C, Feuerhake F, Petrick M, Schulte-Monting J, Reincke M. 2003. Expression of Ki-67 antigen in nonfunctioning pituitary adenomas: correlation with growth velocity and invasiveness. *J Neurosurg* 99: 674-679.
7. van den Bergh AC, van den Berg G, Schoorl MA, Sluiter WJ, van der Vliet AM, Hoving EW, et al. 2007. Immediate postoperative radiotherapy in residual nonfunctioning pituitary adenoma: beneficial effect on local control without additional negative impact on pituitary function and life expectancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67: 863-869.
8. Park P, Chandler WF, Barkan AL, Orrego JJ, Cowan JA, Griffith KA, et al. 2004. The role of radiation therapy after surgical resection of nonfunctional pituitary macroadenomas. *Neurosurgery* 55: 100-106; discussion 106-107.
9. O'Connor MM, Mayberg MR. 2000. Effects of radiation on cerebral vasculature: a review. *Neurosurgery* 46: 138-149; discussion 150-151.
10. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. 2005. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 800-804.
11. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ. 1994. Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 557-565.

Artículo por Invitación

Claves para el correcto análisis de la información médica

Jorge Sapunar Z. MD, Msc

Departamento de Medicina Interna y Centro de Excelencia CIGES.
Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera, Temuco.

Keys for the correct analysis of the medical information

Correspondencia a:
Dr. Jorge Sapunar Z.
Teléfono: (56-45) 296473
E-mail: jsapunar@ufro.cl

Recibido: 16 Marzo de 2009
Aceptado: 27 Mayo de 2009

Introducción

La endocrinología destaca por la amplitud de sus contenidos, la extraordinaria velocidad de generación de nuevo conocimiento y la variedad de formas en que éste puede ser analizado. Por otra parte, el desarrollo de la informática y las telecomunicaciones pone cada día a disposición del médico endocrinólogo una cantidad abrumadora de información cuya calidad no siempre está garantizada.

Todos los profesionales de la salud que investigan, enseñan o atienden pacientes en el ámbito de la endocrinología requieren información. La información proviene de la propia experiencia, de la opinión de expertos y de la literatura biomédica. La velocidad de generación de nuevo conocimiento le ha conferido a la literatura biomédica una importancia creciente, pudiendo el lector encontrar en ella estudios primarios y revisiones bibliográficas. Se considera estudio primario toda investigación cuyas conclusiones no se fundamentan en los resultados de otros estudios. El poder evaluar estudios primarios es muy valorado por aquellos que se desempeñan en áreas más específicas de la endocrinología, pero requiere de conocimientos en metodología de la investigación. Cuando el interés del profesional de la salud es más amplio habitualmente no dispone de tiempo para evaluar todos los estudios primarios y debe recurrir a revisiones bibliográficas sistemáticas o no sistemáticas y guías de práctica clínica. Estas fuentes elaboradas de información pueden estar influidas por la opinión de sus autores (revisiones no sistemáticas) o tener una calidad variable, por lo que nuevamente el lector debe contar con herramientas para seleccionar lo que es realmente útil.

La Medicina Basada en la Evidencia (MBE) surgió hace décadas frente a la necesidad de evaluar y regular la aplicación de los avances logrados por las ciencias básicas y la investigación clínica en la comprensión, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades. Han sido fundamentales en el desarrollo de la MBE la Colaboración Cochrane y grupos de trabajo de todo el mundo pertenecientes a INCLIN (International Clinical Epidemiology Network). El aporte de la MBE ha sido generar instrumentos para la lectura crítica de la información biomédica, el análisis conjunto de datos de investigaciones individuales (meta-análisis, revisiones sistemáticas), normas de elaboración de guías clínicas, de estudios económicos y de evaluación de tecnología sanitaria¹.

La MBE no reemplaza el juicio clínico fundamentado en el método científico y la experiencia; es sólo una herramienta para poder integrar la información disponible y permitir al profesional de la salud aplicarla correctamente para atender a sus pacientes, educar o generar nueva información.

El objetivo de este artículo es entregar algunos instrumentos para evaluar en forma eficiente la calidad de diversas modalidades de estudios en endocrinología.

Analizando estudios primarios en endocrinología

Independientemente del motivo que tenga el profesional de la salud para recolectar información en endocrinología (resolver un caso clínico, hacer una revisión bibliográfica para generar nueva información o para elaborar guías clínicas) es necesario convertir el problema en una pregunta

Artículo por Invitación

de búsqueda. En la práctica clínica las preguntas de búsqueda suelen referirse a diagnóstico, daño, prevención y terapia²⁻⁴.

Al revisar una publicación la mayor parte de los profesionales de la salud le conceden más importancia a la discusión y conclusiones que a la metodología utilizada, lo cual puede conducir a aceptar resultados incongruentes, imprecisos e inaplicables a nuestros pacientes. Por ello, luego de establecer si un determinado estudio aborda nuestra pregunta de búsqueda, y para lograr una lectura eficiente debemos revisar sucesivamente su validez interna (riesgo de sesgos) los resultados (magnitud y precisión) y la validez externa (aplicabilidad)²⁻⁴.

A continuación analizaremos la forma de evaluar críticamente publicaciones que abordan los diferentes tipos de preguntas de búsqueda bibliográfica.

Estudios de pruebas diagnósticas

El proceso diagnóstico de una enfermedad se inicia en el paciente, siendo nuestra incertidumbre respecto a su estado mórbido (probabilidad pre-test) lo que justifica la solicitud de estudio adicional. Por ello, antes de iniciar una búsqueda bibliográfica para determinar el valor diagnóstico de un determinado examen, debemos conocer la probabilidad de que nuestro paciente tenga esa determinada enfermedad en base a los elementos clínicos disponibles. La estimación de la probabilidad pre-test de una enfermedad es subjetiva por lo que una alternativa es extrapolar a nuestro paciente la prevalencia de la enfermedad de su población de origen². El año 2007 Heemstra y colaboradores⁵, comunicaron un estudio cuya pregunta de investigación fue: ¿Cuál es el valor diagnóstico de la concentración sérica de tiroglobulina previo a la ablación con I¹³¹ en pacientes con tiroidectomía por carcinoma diferenciado del tiroides, para predecir la recurrencia del tumor?

La lectura crítica de una publicación de diagnóstico se inicia con la determinación de su validez interna y para ello basta chequear 2 propiedades del estudio:

- Comparación “a ciegas” del resultado de la prueba diagnóstica con un estándar de referencia apropiado.
- Uso de una muestra de población con todo el espectro de pacientes a los cuales se aplicaría la prueba diagnóstica en la práctica clínica.

En nuestro ejemplo la medición de tiroglobulina sérica previa a la ablación con radioyodo se realizó rutinariamente en todos los pacientes, independientemente de la aplicación del estándar de referencia. Se incluyeron pacientes operados por carcinoma diferenciado del tiroides con indicación de radioyodo, pero que no tuvieran enfermedad residual evidente luego de la cirugía. Se excluyeron también sujetos con título elevado de anticuerpos antitiroglobulina.

Si la publicación no consideró estos dos aspectos podemos desecharla y si lo hizo debemos chequear dos propiedades adicionales:

- Aplicación del estándar de referencia independientemente del resultado de la prueba diagnóstica evaluada.

- Descripción detallada de la metodología para aplicar la prueba diagnóstica evaluada y permitir su replicación

En el estudio de Heemstra todos los pacientes fueron sometidos al estándar de referencia y se realizó una descripción adecuada de la técnica de laboratorio requerida para cuantificar la tiroglobulina sérica. También se definió explícitamente el desenlace (recurrencia tumoral).

Si la publicación cumple con estos requisitos podemos considerar válidos sus resultados y estamos en condiciones de analizarlos. Habitualmente las propiedades de una prueba diagnóstica son expresadas en la literatura como sensibilidad (proporción de sujetos con prueba diagnóstica positiva entre los que están enfermos) y especificidad (proporción de sujetos con prueba diagnóstica negativa entre los que están sanos). Sin embargo, lo que interesa en la práctica clínica es conocer la proporción de sujetos enfermos entre los que tienen la prueba positiva (valor predictivo positivo) y la proporción de sujetos que están sanos entre los que tienen la prueba diagnóstica negativa (valor predictivo negativo). Los valores predictivos (VP) dependen de la prevalencia de la enfermedad en la muestra de sujetos en los que se evaluó la prueba diagnóstica, por lo que su aplicación directa sólo es válida si la probabilidad pre-test de enfermedad de los pacientes del estudio es la misma que la de nuestra población. Esto habitualmente no es así por lo que el lector debe calcular el valor predictivo de la prueba diagnóstica para sus propios pacientes y para ello éste debe conocer la probabilidad pre-test de la enfermedad en su paciente y la publicación debe aportar los datos para el cálculo de las razones de verosimilitud (LR). El valor predictivo de la prueba diagnóstica es igual al producto de la probabilidad pre-test por LR, sin embargo, como la primera es una proporción y la segunda una razón no se pueden multiplicar por lo debemos convertir la probabilidad pre-test en Odds pre-test. En la mayor parte de los casos en que la prueba diagnóstica es una variable continua no se conoce el valor de corte para definir normalidad, por ello es recomendable que el estudio defina este valor mediante una curva receptor-operador (ROC). Por lo tanto, si en la comunicación de los resultados falta una tabla de sensibilidad y especificidad para distintos valores de la prueba diagnóstica o un gráfico con ROC, es un aspecto negativo respecto de la calidad metodológica del estudio.

A continuación expondremos como hacerlo utilizando datos del estudio de Heemstra y cols:

Resultado del test de tiroglobulina	Condición mórbida		
	Enfermo (recurrencia)	Sano (no recurrencia)	
Positivo: > 27,5 ug d/L	A (29)	B (19)	A+B (48)
Negativo: < 27,5 ug d/L	C (4)	D (170)	C+D (174)
	A+C (33)	B+D (189)	A+B+C+D (222)

Artículo por Invitación

1. Estimación de la razón de verosimilitud para test positivo (LR+) y para test negativo (LR-):
Sensibilidad: $A/A+C = 0,878$
Especificidad: $D/B+D = 0,899$
LR (+): $\text{Sensibilidad}/1\text{-Especificidad} = 9$
LR (-): $1\text{-Sensibilidad}/\text{Especificidad} = 0,13$
2. Estimación de la Odds pre-test de enfermedad: En nuestro centro la probabilidad de recidiva es 0,3 (30%)
Odds pre-test: $\text{Probabilidad pre-Test}/1\text{- Probabilidad pre-Test} = 0,428$
3. Estimación de la Odds Post-test de enfermedad para test positivo y negativo
Odds post-test (+): $\text{LR (+)} \times \text{Odds pretest} = 3,85$
Odds post-test (-): $\text{LR (-)} \times \text{Odds pretest} = 0,0556$
4. Estimación de la probabilidad post-test (valores predictivos)
VP (+): $\text{Odds post-test (+)}/\text{Odds post-test (+)} + 1 = 0,793 (79,4\%)$
VP (-): $\text{Odds post-test (-)}/\text{Odds post-test (-)} + 1 = 0,052 (5,2\%)$

Del análisis anterior se puede concluir que los valores predictivos son probabilidades post-test y que además de depender de las propiedades intrínsecas de la prueba diagnósticas dependen también de la prevalencia de la enfermedad en la muestra de población estudiada².

La interpretación directa de las razones de verosimilitud es que cifras extremas como > 10 ó $< 0,1$ producen grandes cambios en la probabilidad pre-test y reflejan gran potencia diagnóstica de un examen. Valores entre 5-10 y 0,1-0,2 indican potencia moderada en tanto que LR entre 1-2 y 0,5-1 no producen cambios significativos en la probabilidad pre-test y sugieren que el examen no tiene poder de discriminación.

En el estudio de Heemstra el valor de corte de tiroglobulina se fundamentó en datos de la literatura. No se realizó una curva receptor-operador.

Al aplicar el valor de corte propuesto por Heemstra a nuestros pacientes, cuando la tiroglobulina sérica previa a la ablación es mayor de 27,5 ug/dL la probabilidad de recurrencia aumenta de 30 a 79,4% y cuando ella es menor que dicho valor el riesgo de recurrencia baja a 5,2%. Basados en el significado del valor de LR el examen evaluado tiene una capacidad diagnóstica moderada.

Una vez que hemos establecido la validez de los resultados del estudio y obtenido las razones de verosimilitud debemos juzgar la aplicabilidad del estudio. Para ello debemos contestar las siguientes preguntas: ¿Puedo replicar el examen en mis pacientes con las mismas características de reproducibilidad y validez que en el estudio? ¿Los resultados del estudio son aplicables a mis pacientes? ¿Los resultados del examen permitirán modificar conductas terapéuticas?².

Estudios de daño

En endocrinología clínica es frecuente que nuestros pacientes tengan desenlaces adversos atribuibles a factores genéticos, ambientales o intervenciones terapéuticas. Para

establecer una relación causa-efecto entre una exposición o intervención y un desenlace adverso el mejor diseño de investigación son los estudios experimentales controlados y aleatorizados. En este caso el investigador aplica la exposición (intervención) a los sujetos experimentales comparando la ocurrencia del desenlace adverso con un grupo control. Utilizar estudios experimentales para evaluar daño no es éticamente aceptable a menos que éste no sea el objetivo primario del estudio, por ello se prefieren los estudios observacionales de cohortes en que el investigador selecciona sujetos expuestos y no expuestos a un determinado factor para comparar la incidencia de una o más formas de daño entre los grupos (cohortes). La principal limitación de este tipo de estudio es la pérdida de seguimiento de sujetos y el tiempo requerido para obtener resultados. Otra forma de evaluar daño es mediante estudios observacionales de casos y controles donde los sujetos son seleccionados en base al daño y retrospectivamente se indaga respecto a la exposición a una o más variables. Este diseño permite valuar formas infrecuentes de daño y no requiere seguimiento, sin embargo, es muy susceptible a sesgo por depender del recuerdo o registro de la exposición. Al no tener la certeza de que la exposición haya precedido al daño los estudios de casos y controles no permiten establecer causalidad a menos que las exposiciones sean inherentes a la persona como género, etnia, mutaciones y polimorfismos. Finalmente, muchas exposiciones o intervenciones y desenlaces adversos son comunicados en series de casos clínicos, diseño que no permite establecer asociaciones entre exposición y desenlace por carecer de grupo control⁶.

“The Million Women Study” (MWS) fue un gran estudio de cohortes diseñado para contestar la pregunta: ¿Cuál es el efecto de la terapia de reemplazo hormonal en el riesgo de cáncer de mama incidente en mujeres post-menopáusicas de Gran Bretaña? Como ejemplo de un artículo de daño analizaremos un estudio post hoc derivado del MWS cuya pregunta de investigación fue: ¿Cuál es el efecto de la terapia de sustitución hormonal en el riesgo de cáncer endometrial en mujeres post-menopáusicas no hysterectomizadas de Gran Bretaña⁷.

En la primera etapa del análisis crítico de una publicación de daño es determinar su validez interna, para lo cual debemos identificar 4 propiedades del estudio³:

- Descripción en los grupos de comparación, de variables distintas a la exposición que puedan afectar la ocurrencia del desenlace adverso.
- Que la frecuencia o magnitud de las mencionadas variables sea semejante en los grupos de comparación.
- Que exposiciones y desenlaces sean evaluados de la misma forma en los grupos de comparación.
- Seguimiento adecuado.

En el estudio MWS fueron seguidas 5 cohortes expuestas a diferentes modalidades de terapia hormonal de reemplazo y una sin la exposición. En todos los sujetos se registró la edad, nivel socio-económico, paridad, uso previo

Artículo por Invitación

de anticonceptivos orales, IMC, actividad física, consumo de alcohol, hábito de fumar y antecedente de hipertensión arterial. Estas variables se distribuyeron de manera similar entre las cohortes. Sin embargo, el MWS no consideró todas las variables relevantes que afectan el riesgo del desenlace, particularmente el motivo de elección de una determinada forma de terapia. Exposición y desenlace fueron registrados de la misma forma en expuestos y no expuestos. El principal defecto metodológico del MWS reside en el que la información respecto al estado de la exposición durante el seguimiento fue obtenida por una encuesta, la cual sólo retornaron a los investigadores una proporción minoritaria de los sujetos.

Si estas preguntas fueron abordadas satisfactoriamente podemos continuar con el análisis de la publicación. Hay que destacar que los estudios de casos y controles carecen de seguimiento y ninguna serie clínica cumple con las propiedades anteriormente señaladas.

Para que un estudio sea totalmente válido debe existir una clara relación temporal entre exposición y desenlace, lo que sólo pueden lograr los estudios prospectivos o estudios de casos y controles con variables de exposición inherentes al sujeto como género, etnia y marcadores genéticos. Finalmente, es deseable que se establezca una relación dosis-respuesta entre exposición y desenlace. Aunque el estudio MWS exhibe una adecuada relación temporal entre exposición y desenlace sus defectos metodológicos no permiten continuar adelante con el análisis.

Los resultados de un estudio de daño deben establecer si existe asociación entre la exposición y el desenlace (prueba de hipótesis), expresar la magnitud de la asociación (RR o HR para estudios prospectivos, OR para estudios retrospectivos) y estimar el efecto del error de muestreo o precisión (intervalos de confianza). A continuación expondremos como hacerlo utilizando algunos datos del estudio MWS referentes al efecto de Tibolona en el riesgo de carcinoma endometrial incidente:

Exposición a tibolona	Desenlace (+) Cáncer de endometrio	Desenlace (-)
Expuesto	A (86)	B (27.942)
No expuesto	C (763)	D (395.022)

1. Riesgo Relativo (RR)
 $[A/(A+B)] / [C/(C+D)]$
 $86/28.028 / 763/395.785 = 1,59$
2. Riesgo Atribuible (RA)
 $A/(A+B) - C/(C+D)$
 $86/28.028 - 763/395.785 = 0,0012$
3. Número necesario a tratar (NNT)
 $1/RA$
 $1/0,0012 = 833$
4. Razón de Odds (OR)
 No aplicable a estudio MWS
 $(A/C) / (B/D)$

No es aceptable que un estudio de daño no comunique intervalos de confianza, sin embargo, éstos se pueden calcular mediante programas estadísticos (Epi Info, STATA). El estudio MWS para el efecto de Tibolona en el riesgo de carcinoma endometrial incidente reportó un intervalo de confianza de 1,43 a 2,25.

Una vez establecida la validez, magnitud y precisión de los resultados debemos evaluar la aplicabilidad del estudio considerando las semejanzas entre la muestra de la población del estudio y nuestros pacientes. También es necesario establecer la relevancia clínica de los hallazgos para evitar la exposición o intervención evaluada. Cuando en un estudio la magnitud del efecto se expresa como riesgo relativo el lector puede tener una impresión equivocada de la importancia clínica del hallazgo, por lo que es recomendable obtener indicadores de magnitud que consideren efectos absolutos como reducción de riesgo atribuible o NNT. El análisis post hoc del estudio MWS para el desenlace carcinoma endometrial incidente carece de validez interna, sin embargo, es interesante hacer notar que el efecto relativo de la Tibolona pierde importancia clínica al expresarlo como NNT.

Estudios de terapia y prevención

Cuando el profesional de la salud desea obtener información respecto al efecto de una intervención preventiva o terapéutica en endocrinología, el diseño de investigación que mejor contesta la pregunta son los estudios experimentales controlados y aleatorizados⁴. HERS, es un estudio experimental cuya pregunta de investigación fue: ¿Cuál es el efecto de la terapia de reemplazo hormonal combinada continua en el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares en mujeres post-menopáusicas, no hysterectomizadas, menores de 80 años con cardiopatía coronaria?⁸

La primera etapa en la lectura crítica de una publicación de prevención o terapia es establecer su validez interna identificando las siguientes 4 propiedades del estudio⁴:

- Asignación aleatoria de la intervención.
- Ocultamiento de la secuencia de aleatorización.
- Comunicación de pérdidas de seguimiento.
- Análisis de los sujetos en los grupos a los que originalmente fueron asignados (análisis por intención de tratar).

En el estudio HERS la intervención fue asignada en forma aleatorizada y estratificada por centro clínico involucrado. Los autores comunicaron las pérdidas de sujetos durante los 4 años de seguimiento y éstas fueron sorprendentemente bajas. La edad avanzada y la cardiopatía coronaria de la población de interés explican la mortalidad mayor de 10% en ambos grupos. El seguimiento podría ser considerado adecuado dado el alto riesgo de eventos cardiovasculares en los sujetos experimentales; sin embargo, al analizar el comportamiento del desenlace primario en el tiempo debería haberse prolongado algo más el estudio. Los resultados del estudio HERS se analizaron como intención de tratamiento.

Artículo por Invitación

Otros elementos que a veces pueden no estar presentes por la naturaleza de la pregunta de investigación, pero que indican buena calidad metodológica son⁴:

- Enmascaramiento de la intervención a los sujetos, investigadores y tratantes.
- Control de las co-intervenciones no censuradas.

En el estudio HERS la intervención fue enmascarada a todos los participantes. Se hizo una completa caracterización de los sujetos experimentales. La frecuencia y magnitud de otras variables de exposición así como de co-intervenciones no censuradas fueron similares en ambos grupos.

Los resultados de un estudio de prevención o terapia deben establecer si existe asociación entre la intervención y el desenlace (prueba de hipótesis), expresar la magnitud de la asociación (RR) y estimar el efecto del error de muestreo o precisión (intervalos de confianza).

El desenlace primario del estudio HERS fue la incidencia de eventos cardiovasculares. El efecto de la terapia hormonal de reemplazo no fue significativamente diferente al del placebo (p 0,91) y correspondió a un HR de 0,99 con un intervalo de confianza de 0,88 a 1,22. El efecto de la intervención tampoco fue significativamente diferente al del placebo en otros desenlaces primarios y secundarios.

Una vez establecida la validez, magnitud y precisión de los resultados debemos evaluar la aplicabilidad del estudio considerando las semejanzas entre la muestra de población del estudio y nuestros pacientes. También es necesario establecer si se consideraron todos los resultados clínicamente relevantes y si los beneficios de la intervención compensan sus efectos adversos y costos.

Las pacientes evaluadas en el HERS tenían una edad promedio de 67 ± 7 años, eran predominantemente caucásicas, el 13% fumaba, el 18% padecía DM2, más de la mitad tenía un IMC $> 27\%$ y el 60% no hacía ejercicio. El estudio consideró todos los desenlaces relevantes al objetivo y no se demostró que la intervención fuera efectiva en reducir el riesgo cardiovascular en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria previa.

Analizando información elaborada en endocrinología

Tomar decisiones en clínica fundamentados en la evidencia puede ser difícil porque no tenemos acceso a toda la información ni disponemos de tiempo para reunirla. Aunque pudiéramos encontrar toda la información referente a un tema es necesario tener las destrezas para evaluar su calidad y convertirla en una recomendación final. Tradicionalmente, este problema ha sido abordado por los textos de medicina o las revisiones literarias de las revistas científicas; sin embargo, los contenidos de los textos no se renuevan con la velocidad que se genera nuevo conocimiento y al igual que las revisiones literarias representan la opinión de expertos respaldada por referencias bibliográficas.

Uno de los aportes de la MBE ha sido el desarrollo de revisiones sistemáticas y guías clínicas, sin embargo, estas modalidades de información elaborada pueden tener calidad variable y deben ser sometidas a lectura crítica. A continuación revisaremos mediante ejemplos los aspectos que debemos considerar para una lectura eficiente de información elaborada¹.

Revisiones sistemáticas y meta-análisis

El objetivo de las revisiones sistemáticas es contestar una pregunta de investigación obteniendo toda la evidencia disponible mediante una estrategia de búsqueda reproducible. A continuación la información es seleccionada en base a criterios de contenido y metodología. Si los estudios primarios seleccionados son suficientes y homogéneos es posible obtener un resultado de conjunto mediante meta-análisis. La Revisión sistemática es un diseño de investigación retrospectivo cuyo sujeto de investigación es cada estudio primario incluido en una revisión sistemática⁹.

Las revisiones sistemáticas pueden contestar preguntas de diagnóstico, daño, terapia y prevención, por lo que su lectura crítica también nos obliga a revisar sucesivamente su validez interna (riesgo de sesgos), resultados (magnitud y precisión) y validez externa (aplicabilidad)⁹.

Nissen y cols¹⁰, comunicaron una revisión sistemática y meta-análisis en que se preguntaron: ¿Cuál es el efecto de la rosiglitazona en el riesgo de infarto agudo al miocardio y muerte de causa cardiovascular?

La primera etapa en la lectura crítica de una revisión sistemática es establecer su validez interna identificando las siguientes 2 propiedades del estudio:

- Definición precisa del problema clínico abordado por el estudio.
- Descripción de criterios de selección de estudios originales utilizados (tipo de pacientes, exposiciones, resultados de interés, aspectos metodológicos).

Nissen y cols, definieron en forma precisa el problema clínico abordado. Se consideraron para el análisis ensayos clínicos aleatorizados que evaluaran rosiglitazona y un comparador (placebo u otro hipoglicemiente oral) por un período superior a 24 semanas. No se menciona la población de interés ni si los desenlaces mencionados en la pregunta de investigación debían ser primarios, secundarios o reportados como efectos adversos. Si la revisión sistemática cumple con estos requisitos podemos continuar su análisis chequeando los siguientes aspectos:

- Inclusión de todos los estudios relevantes.
- Evaluación reproducible de la validez de los estudios primarios (ej. escala de Jaddad).
- Homogeneidad de los resultados de los estudios originales (evaluación visual de los gráficos de bosque, prueba de homogeneidad, prueba de consistencia).

Nissen y Wolski, no detallaron su estrategia de búsqueda pero recurrieron a varias fuentes de información como

Artículo por Invitación

el sitio web de la FDA y Glaxo Smith Kline. Otro grupo de ensayos clínicos fueron identificados en la literatura (DREAM y ADOPT). No mencionaron la forma en que evaluaron la metodología de cada estudio primario, pero consignaron la referencia, número de registro, fase (II, III ó IV), duración, intervención y número de pacientes, calidad. En la publicación no aparecen gráficos donde se pueda apreciar la heterogeneidad de los estudios originales individualmente, agrupados por categorías de estudios, por desenlace o por comparador activo. Podría haber reparos en comparar estudios en pre-diabéticos (DREAM) con estudios en diabéticos (ADOPT) o agrupar datos con comparadores como la insulina y el placebo o entre estudios donde no se señala el control metabólico de la diabetes. Los autores aplicaron la estadística Q de Cochrane en un modelo de efectos fijos y no encontraron heterogeneidad.

Si la revisión sistemática tiene validez interna podemos analizar sus resultados, que deben establecer si existe asociación entre la exposición y el desenlace (prueba de hipótesis), expresar la magnitud de la asociación y estimar el efecto del error de muestreo o precisión (intervalos de confianza).

La magnitud de asociación en meta-análisis se puede expresar como OR o RR cuando éste aborda preguntas de daño, prevención o terapia. Recientemente se han diseñado meta-análisis que expresan efecto mediante NNT. También, cuando se evalúan variables continuas, un meta-análisis nos puede entregar promedios ponderados y cuando se evalúan pruebas diagnósticas de diagnóstico sus propiedades se pueden resumir como LR.

Cuando se demuestra heterogeneidad en un meta-análisis los autores deben realizar una prueba de sensibilidad, excluyendo estudios primarios del análisis basados en su menor calidad metodológica, o bien se puede dividir el meta-análisis original en análisis de sub-grupos de población, exposición y desenlace. Si la heterogeneidad es muy alta es recomendable no realizar el meta-análisis.

En la Tabla 1 se pueden apreciar los resultados del estudio de Nissen. La magnitud del efecto expresado como OR fue 1,29 pero la falta de precisión de los resultados sugiere tamaño muestral insuficiente (IC 95% 0,93 a 1,78). La prueba de heterogeneidad no fue significativa (p 0,89) y el análisis fue consistente (I^2 de Higgins 0%).

Tabla 1. Efecto de la Rosiglitazona en el riesgo de infarto agudo al miocardio¹⁰

Estudio	OR (efectos aleatorios)	IC 95%
Adopt 2006	1,32	0,81 - 2,15
Dream 2006	1,50	0,65 - 3,53
Estudios pequeños	1,19	0,71 - 1,98
Total	1,29	0,93 - 1,78

Una vez establecida la validez, magnitud y precisión de los resultados debemos establecer si son aplicables a nuestros pacientes evaluando si se consideraron todos los resultados clínicamente relevantes y si los beneficios de la intervención compensan sus efectos adversos y costos.

Guías para la práctica clínica

Hay enfermedades del ámbito de la endocrinología que destacan por su importancia epidemiológica y en los cuales existen controversias diagnósticas o terapéuticas. En estos casos es necesario que grupos de expertos, disponiendo de toda la evidencia, generen recomendaciones que se comunican en guías de práctica clínica. Considerando la extensión que pueden tener algunas guías de práctica clínica es conveniente considerar los siguientes aspectos metodológicos antes de aplicarlas¹¹:

1. Descripción del objetivo general de la guía.
2. Descripción de los pacientes a quienes se pretende aplicar la guía.
3. Grupo de elaboración de la guía con representación de todos los profesionales relevantes.
4. Definición del usuario de la guía.
5. Búsqueda sistemática de la información.
6. Definición de criterios de selección de la evidencia.
7. Definición de los métodos para formular recomendaciones.
8. Calificación de las recomendaciones de acuerdo a la calidad de la evidencia que la sustenta.
9. Revisión de la guía por expertos previa a su publicación.
10. Descripción de los costos de aplicación de las recomendaciones.
11. Independencia editorial de la entidad que financia la iniciativa.
12. Registro de conflictos de interés de los miembros del grupo de elaboración.

La fortaleza de las recomendaciones de una guía de práctica clínica se pueden expresar de acuerdo a la escala de Oxford¹² o mediante el sistema GRADE¹³. En la Tabla 2 se detallan los niveles de calidad de la evidencia y en la Tabla 3 los grados de recomendación en una guía clínica.

Conclusiones

Para obtener información en el ámbito de la endocrinología en forma eficiente, el profesional de la salud debe abordar las publicaciones de la literatura biomédica desde un punto de vista metodológico. Para ello es necesario establecer el tipo de pregunta que el estudio pretende contestar y de acuerdo a ello establecer su validez interna.

Las revisiones sistemáticas y guías clínicas también pueden tener defectos metodológicos y antes de aplicar sus conclusiones a nuestra práctica clínica deben ser evaluadas.

Artículo por Invitación

Tabla 2. Niveles de Evidencia (Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford)

Nivel	Diagnóstico	Daño	Prevención/Terapia
1a	Meta-análisis homogéneo de estudios de diagnóstico nivel 1	Meta-análisis homogéneo de ensayos clínicos	Meta-análisis homogéneo de ensayos clínicos
1b	Estudios de cohortes de validación	Ensayos clínicos con IC estrecho	Ensayos clínicos con IC estrecho
1c	Estudios de diagnóstico con LR extremos		
2a	Meta-análisis homogéneo de estudios de diagnóstico nivel 2	Meta-análisis homogéneo de estudios de cohortes	Meta-análisis homogéneo de estudios de cohortes
2b	Estudio de cohortes exploratorio	Estudios de cohortes Ensayos clínicos de baja calidad	Estudios de cohortes Ensayos clínicos de baja calidad
3a	Meta-análisis homogéneo de estudios de diagnóstico nivel 3	Meta-análisis homogéneo de estudios de casos y controles	Meta-análisis homogéneo de estudios de casos y controles
3b		Estudios de casos y controles	Estudios de casos y controles
4	Estudios de casos y controles	Series de casos Evidencia 2b y 3b de mala calidad	Series de casos Evidencia 2b y 3b de mala calidad
5	Opinión de expertos no basada en evidencia	Opinión de expertos no basada en evidencia	Opinión de expertos no basada en evidencia

Tabla 3. Grados de Recomendación (Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford)

Grado	Recomendación
A	Basada en estudios de nivel 1
B	Basada en estudios de niveles 2 y 3, o extrapolaciones de estudios de nivel 1
C	Basada en estudios de nivel 4, o extrapolaciones de estudios de nivel 2 y 3
D	Basada en nivel de evidencia 5, o estudios inconsistentes o no concluyentes de cualquier nivel

Referencias

- Letelier LM, Moore P. 2003. La Medicina Basada en Evidencia. Visión después de una década. *Rev Méd Chile* 131: 939-946.
- Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. 1994. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 271: 703-707
- Levine M, Walter S, Lee H, Haines T, Holbrook A, Moyer V. 1994. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 271: 1615-1619.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. 1993. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 270: 2598-2601.
- Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corssmit E, Pereira AM, et al. 2007. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 66: 58-64.
- Hennekens CH, Buring JE. 1987. Design strategies in epidemiologic research. In Mayrent SL (ed.), *Epidemiology in Medicine*. Boston/Toronto: Little, Brown and Company, pp. 16-29.
- Million Women Study Collaborators. 2005. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in The Million Women Study. *Lancet* 365: 1543-1551.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. 1998. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280: 605-613.
- Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. 1994. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 272: 1367-1371.
- Nissen SE, Wolski K. 2007. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*; 356: 1-15.
- Hanson D, Hoss BL, Wesorick B. 2008 Evaluating the evidence: guidelines. *AORN J* 88:184-196.
- Phillips B, Ball C, Sackett D, Badenoch D, Straus S, Haynes B, et al. 2004. Levels of evidence and grades of recommendations. Oxford: Oxford Centre of Evidence-Based Medicine [citado 8 Feb 2004]. Disponible en: www.cebm.net/levels_of_evidence.asp
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schunemann HJ and the GRADE Working Group. 2008. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336: 924-926.

Avances en el diagnóstico de las alteraciones del eje somatotrófico que causan retardo del crecimiento

M. Isabel Hernández C.¹ y Fernando Cassorla G.¹

An update on the diagnosis of growth hormone axis disturbances that cause stunting

Human growth is a complex process regulated by several genes, most of which are unknown. Recently, our knowledge regarding the etiology of genetically determined causes of short stature has greatly increased, so molecular analysis is becoming essential for the diagnosis of growth retardation. The advances in our understanding of the molecular mechanisms involved in the function of the somatotrophic axis have resulted in a dramatic enhancement of our ability to diagnose and treat growth disorders. We hope that in the next few years improved methods for identifying specific abnormalities which cause short stature will expand our ability to diagnose other causes of growth retardation, and reduce the proportion of patients with "idiopathic" short stature.

Key words: Eje somatotrófico, talla baja, hormona del crecimiento, IGF-I.

¹Instituto de Investigaciones Materno Infantil.
Facultad de Medicina,
Universidad de Chile.

Apoiado por Proyecto Fondecyt
1060784

Correspondencia
Fernando Cassorla G
E-mail: fcassorl@med.uchile.cl

Recibido: 27 Marzo de 2009
Aceptado: 31 Abril de 2009

Introducción

El crecimiento somático es una de las características fundamentales de la niñez y adolescencia en el ser humano. Cabe mencionar que un niño normal crece alrededor de 25 cm durante el primer año de vida y un adolescente puede llegar a crecer alrededor de 1 cm por mes durante su estirón puberal. Este proceso es complejo y multifactorial, ya que es el producto de la interacción coordinada de diversos factores que incluyen factores genéticos, nutricionales y hormonales. En particular, uno de los elementos fundamentales de este proceso está representado por la correcta función del eje somatotrófico, ya que las alteraciones de este eje pueden modificar el patrón de crecimiento normal de un niño.

Durante los últimos años se han intentado identificar los factores genéticos que influirían en la talla final de un niño, y, específicamente, cuáles serían los genes involucrados en este proceso. En el ser humano la variación de la talla adulta es explicada en un 80% por factores genéticos, lo que confirma que es un rasgo físico altamente heredable. Los estudios de asociación genómica han evaluado más de 10⁵ nucleótidos marcadores de polimorfismo (SNPs) a lo largo del genoma humano, en un intento de asociar determinados genotipos con talla final. Sólo 12 SNPs fueron identificados en 3 estudios epidemiológicos realizados en una amplia

población de individuos normales, pero sorpresivamente ninguno de ellos correspondía a los clásicos genes asociados con el eje somatotrófico¹⁻³.

El eje somatotrófico juega un rol clave en el crecimiento y está compuesto por una cascada hormonal que se inicia con el factor liberador de la hormona del crecimiento (GHRH) secretado por el hipotálamo. Este factor estimula la secreción pulsátil por la glándula pituitaria de la hormona de crecimiento (GH), lo que promueve el crecimiento somático y regula la composición corporal, el metabolismo óseo y la función muscular². Algunos de los efectos de la GH son directos, mientras que otros están mediados por el factor de crecimiento insulino-símil tipo I (IGF-1) que se produce en el hígado y otros tejidos ante el estímulo con GH. La hormona IGF-1 es considerada el principal efector de la acción de GH sobre el crecimiento longitudinal, pero existen otros factores como la IGF-II y las 6 proteínas transportadoras de estos factores de crecimiento (IGFBP-1 a 6) que modulan los efectos biológicos de estas hormonas³.

Este artículo aborda las principales alteraciones del eje somatotrófico que pueden causar retardo del crecimiento en el niño. Este retardo se define como una reducción sostenida de la velocidad de crecimiento del paciente, lo que conduce a que su talla se desvíe por debajo de 2 desviaciones estándar para su patrón esperado desde el punto de vista étnico y familiar.

Artículo por Invitación

Fisiología del eje somatotrópico (Figura 1)

La regulación de la secreción de GH parece iniciarse en la corteza cerebral que modula la secreción hipotalámica de GHRH. Este factor hipotalámico estimula la secreción de GH por los somatotrofos de la hipófisis, hormona que a su vez estimula la producción de IGF-I por el hígado y otros tejidos. Tanto la GH como la IGF-I estimulan la producción de somatostatina por el hipotálamo, hormona que a su vez inhibe la producción de GH. Por otra parte, la edad, sexo, desarrollo puberal y el estado nutricional influyen sobre la secreción de GH, así como también diversos neurotransmisores y neuropéptidos, como la serotonina, histamina, dopamina y GABA⁴. Mención especial cabe para la Ghrelina, una hormona producida por el estómago y otros órganos que actúa estimulando el apetito y la secreción de GH^{5,6}.

La secreción pulsátil de GH ha sido documentada mediante la obtención de muestras séricas frecuentes, lo que ha permitido establecer que existen picos de secreción que se presentan principalmente durante las etapas más profundas del sueño. Por esta razón no es muy útil la medición de GH en muestras aisladas⁷ y se debe estudiar su secreción durante una prueba de estímulo. Después de ser secretada, la GH circula unida a su proteína transportadora, mediante la formación del complejo GH-GHBP (proteína de unión a GH circulante) y posteriormente se une a sus receptores específicos en diversos tejidos⁸.

El receptor de GH está formado por un dominio extracelular, un dominio transmembrana y un dominio citoplasmático. La unión de GH a su receptor induce una dimerización del mismo, que estimula la fosforilación de proteínas intracelulares (principalmente JAK2), inhibición de la actividad de adenilato ciclasa y un aumento de calcio

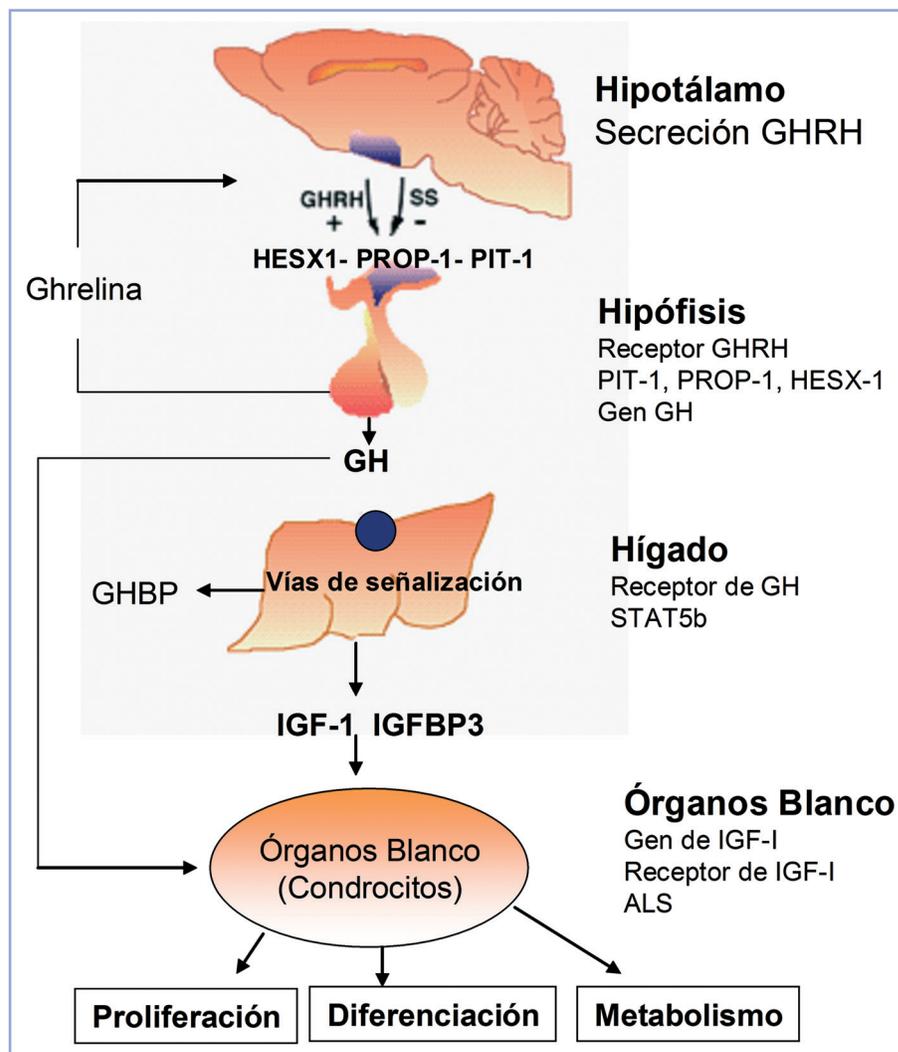


Figura 1. Regulación del eje somatotrópico.

Artículo por Invitación

intracelular, lo que estimula a diversos activadores de la transcripción llamados STAT⁸.

Uno de los efectos biológicos de GH es estimular la producción de IGF-I, especialmente a nivel hepático². Es importante mencionar que la IGF-I tiene funciones tanto endocrinas como paracrinas y autocrinas. La IGF-I está bajo el control no sólo de GH, sino que también de otros factores, en especial nutricionales. En el torrente sistémico, las IGFs circulan unidas a sus proteínas transportadoras (IGFBP), las que permiten liberar IGF en forma específica en los diversos tejidos. Dentro de estas proteínas transportadoras, la IGFBP-3 es especialmente dependiente de GH⁹. La unión de IGF-I a IGFBP-3 y a la subunidad ácido-lábil (ALS) forma un complejo ternario que proporciona estabilidad a la IGF-I circulante. Finalmente, la IGF-I libre se une a su receptor (IGF-IR) ubicado en distintos órganos, lo que estimula el crecimiento somático, especialmente debido a sus efectos sobre el cartílago de crecimiento⁵.

Alteraciones del eje somatotrófico que causan retardo del crecimiento

Desde la primera descripción de pacientes con insensibilidad a GH, publicada por Laron en el año 1966¹⁰, y que posteriormente se aclaró que es causada por mutaciones en el receptor de GH, mucho se ha avanzado en el diagnóstico de las diferentes causas moleculares de talla baja. Durante los últimos años se han identificado diversos pacientes con patologías desconocidas previamente que pueden causar alteraciones del eje somatotrófico y retardo del crecimiento.

1. Alteraciones a nivel hipotalámico

Alteraciones en la secreción de GHRH: En algunos pacientes con deficiencia de GH se pueden documentar alteraciones en la secreción del GHRH¹¹. Estos pacientes no tienen deficiencia de GH, ya que producen GH en forma normal en respuesta al estímulo externo con el factor liberador, por lo que el defecto se ubica en el hipotálamo y no en la hipófisis. En estos casos el tratamiento con factor liberador puede producir mejoría en la velocidad de crecimiento.

Mutaciones del receptor de GHRH: Las mutaciones en el gen del receptor de GHRH¹² pueden causar un profundo retraso de crecimiento. Estas mutaciones han sido descritas en grupos consanguíneos de diferentes partes del mundo, especialmente en zonas aisladas de Pakistán¹³ y Brasil¹⁴. La característica de esta alteración radica en que estos pacientes no aumentan sus niveles de GH al ser estimulados con GHRH. Pese a que el hipotálamo y la hipófisis son capaces de producir las hormonas GHRH y GH en forma normal, respectivamente, al existir la alteración a nivel del receptor de GHRH este factor liberador no induce la producción de GH. Estos pacientes tienen una estatura final muy reducida, pero no tienen alteración en la secreción de otras hormonas hipofisarias. El tratamiento con GH en ellos mejora su velocidad de crecimiento.

Mutaciones del receptor de Ghrelina: La Ghrelina es un péptido orexígeno producido predominantemente en el estómago, que estimula la secreción de GH por la glándula pituitaria. Se han descrito mutaciones en el receptor de Ghrelina en algunos pacientes con talla baja¹⁵. Ellos exhiben niveles circulantes reducidos de GH, con una pobre respuesta a las pruebas de estímulo de secreción de GH y tienen además niveles bajos de IGF-I e IGFBP-3.

2. Alteraciones hipofisarias

Los somatotrófos se ubican en la adenohipófisis, constituyendo aproximadamente el 50% de las células de esta glándula. Para que se produzca la diferenciación adecuada de los somatotrófos desde sus células progenitoras durante la embriogénesis, se requiere la participación coordinada de diversos factores de transcripción, entre los cuales se encuentran el PIT-1 y PROP-1. Estos factores no sólo regulan la diferenciación y proliferación de los somatotrófos, sino que de otras células de la adenohipófisis como los lactotrofos, gonadotrofos, tirotrofos y corticotrofos.

Alteraciones de los factores de transcripción hipofisarios: Se han descrito diversas mutaciones en los genes involucrados en la formación de la hipófisis, específicamente en PIT1, PROP1, HESX1, LHX3 y LHX4, que se pueden presentar clínicamente como un déficit en la síntesis y secreción de GH¹⁶. Mutaciones en los genes PIT1 y PROP-1 pueden

Tabla 1. Alteraciones del eje somatotrófico que causan retardo del crecimiento

I. Alteraciones a nivel hipotalámico	
1.	Alteraciones en la secreción de GHRH
2.	Mutaciones del receptor de GHRH
3.	Mutaciones en el receptor de Ghrelina
II. Alteraciones hipofisarias	
1.	Alteraciones de los factores de transcripción hipofisarios
2.	Mutaciones del gen de GH: Deficiencia aislada de GH <ul style="list-style-type: none"> • I-A Autosómica recesiva • I-B Autosómica recesiva • II Autosómica dominante • III Ligada al X
III. Alteraciones del receptor de GH y en la señalización intracelular	
1.	Alteraciones del receptor de GH
2.	Mutaciones de STAT5b
IV. Alteraciones en IGF-I y componentes del complejo ternario	
1.	Mutaciones en el gen de IGF-I
2.	Mutaciones en ALS
3.	Mutaciones en el receptor de IGF-I

Artículo por Invitación

ser responsables de un retraso profundo en el crecimiento, causado por la deficiencia combinada de GH, TSH, prolactina y ocasionalmente de gonadotropinas y ACTH, en el caso de PROP-1¹⁶. Cabe mencionar que la prevalencia de mutaciones en PROP1 en pacientes con hipopituitarismo congénito es relativamente alta.

Otras mutaciones como las del HESX1, que se han asociado con displasia septo-óptica, parecen ocurrir con menos frecuencia¹⁷. Este cuadro clínico está caracterizado por alteraciones neurológicas, específicamente con hipoplasia del septum pellucidum, agenesia del cuerpo calloso y atrofia del nervio óptico, que se puede manifestar con ceguera y alteraciones endocrinas como deficiencia de GH y diabetes insípida. Las mutaciones del gen LHX3 son relativamente infrecuentes y habitualmente causan deficiencias de GH, TSH, LH, FSH y PRL que pueden estar asociadas a limitaciones en la rotación del cuello¹⁸. Los pacientes con mutaciones del gen LHX4 pueden exhibir una forma de hipopituitarismo congénito asociado con anomalías en el desarrollo del encéfalo como la malformación de Chiari¹⁹.

Mutaciones del gen de GH: La GH es una hormona polipeptídica de 191 aminoácidos, que está codificada por un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 17. Existen 5 genes que codifican distintas especies moleculares de GH, lo que significa que la GH se encuentra en la circulación en diversas formas que tienen una alta homología estructural²⁰. La GH1 es la forma molecular más importante que se expresa en la hipófisis y da origen a la mayor parte de la hormona de crecimiento circulante. Los otros 4 genes para GH se expresan en diversos tejidos como la placenta.

Se han descrito diversos defectos moleculares, entre ellos mutaciones y deleciones en el gen o en el promotor del gen de GH^{21,22}. Clínicamente la mayoría de estos pacientes exhiben una pronunciada reducción de su velocidad de crecimiento. También se ha sugerido que existirían casos de GH con menor potencia biológica, pero estas alteraciones serían poco frecuentes^{6,16}.

Las alteraciones estructurales en el gen de GH causan una deficiencia aislada de GH, que se puede manifestar con distintos patrones de herencia:

I-A Autosómica recesiva: Causada por una deleción del gen de GH, por lo que no existen niveles circulantes detectables de GH. Representa la forma más severa de deficiencia de GH. La respuesta a GH es variable, ya que estos pacientes pueden desarrollar anticuerpos durante el tratamiento con GH exógena.

I-B Autosómica recesiva: Causada por mutaciones en el gen de GH, por lo que existen concentraciones séricas disminuidas, pero medibles, de GH. Estos pacientes habitualmente responden en forma apropiada al tratamiento con GH.

II Autosómica dominante: Causada por mutaciones en el gen de GH, por lo que el cuadro clínico es muy similar al tipo I-B, pero con un patrón de herencia distinto, ya que estos pacientes tienen a un progenitor con el mismo cuadro clínico.

III Ligada al X: Su modo de transmisión está ligada al cromosoma X y su expresión clínica es algo variable, aunque similar al tipo I-B. Algunos de estos pacientes pueden manifestar un cuadro de agamaglobulinemia asociado.

3. Insensibilidad a GH

Existen una variedad de alteraciones moleculares en el receptor de GH y en la señalización intracelular para GH que conforman las diferentes formas del síndrome global de insensibilidad a GH. Este cuadro puede clasificarse en insensibilidad primaria o secundaria a GH²³. La insensibilidad primaria puede estar causada por alteraciones estructurales en el receptor de GH o en los sustratos intracelulares para la transmisión de la señal para GH como STAT5b. La insensibilidad secundaria a GH puede deberse a la presencia de desnutrición, enfermedades sistémicas graves, en especial las hepáticas, o de anticuerpos contra el receptor de GH, que pueden afectar la transmisión de señal para esta hormona en diversos tejidos.

Alteraciones primarias del receptor de GH: Se han descrito una variedad de mutaciones en la porción extracelular, transmembranosa e intracelular del receptor de GH²⁴. El cuadro se transmite en forma autosómica recesiva, por lo que se observa en núcleos familiares consanguíneos descritos en poblaciones del Medio Oriente y del sur de Ecuador. En nuestro país hemos publicado algunos casos de esta patología²⁵. Estos pacientes presentan un importante retraso del crecimiento, predominantemente post natal, que se puede asociar con un fenotipo caracterizado por frente prominente, facies infantil, puente nasal hipoplásico, voz aguda, además de obesidad e hipogonadismo. Debido a la alteración del receptor de GH, estos pacientes exhiben concentraciones elevadas de GH y reducidas de IGF-I e IGFBP-3²⁶, y no responden al tratamiento con dosis habituales de GH exógena, por lo que deben ser tratados con dosis altas de GH, o preferentemente con IGF-I.

Es importante destacar que existe un número creciente de pacientes con insensibilidad parcial a GH causadas por mutaciones sutiles en el receptor de GH, que pueden haber sido erróneamente catalogados como portadores de una "talla baja idiopática"²⁷. Por lo tanto, el espectro de esta patología se ha ampliado considerablemente al estudiar la estructura genómica del receptor de GH en pacientes con retardo del crecimiento asociados a niveles circulantes relativamente elevados de GH y disminuidos de IGF-I. Este estudio permite además seleccionar la terapia hormonal más apropiada para estos pacientes.

Mutaciones de STAT5b: Otra forma primaria de insensibilidad a GH está representada por mutaciones en el gen de STAT5b, inicialmente descrita por Kofoed en el año 2003 en una paciente de 16 años con una talla -7,5 DS y concentraciones reducidas de IGF-I, IGFBP-3 y ALS, a pesar de exhibir una estructura normal del gen del receptor de GH. En esta paciente se encontró una mutación homocigota en una región altamente conservada del gen para STAT5b²⁸. Posteriormente, se han descrito otras pacientes

con mutaciones en este importante sustrato intracelular, la mayoría mujeres, caracterizadas por presentar un cuadro asociado de inmunodeficiencia severa e hiperprolactinemia. Cabe mencionar que hasta la fecha no se han descrito mutaciones en los genes para otros sustratos intracelulares como JAK2 o MAPK que produzcan un cuadro de insensibilidad a GH.

4. Mutaciones de IGF-I y del complejo ternario

Los factores de crecimiento insulino similares, son péptidos con estructura semejante a la insulina. Su principal función es ser mediadores de la acción de GH en los órganos blanco, jugando un rol clave en el crecimiento pre y postnatal. El crecimiento fetal es muy dependiente de IGF-II, mientras que durante la niñez y adolescencia la IGF-I es el más potente estimulador del crecimiento y diferenciación celular. A nivel de la placa epifisiaria, la IGF-I estimula la diferenciación y multiplicación de los condrocitos, lo que promueve el crecimiento de los huesos largos. Este efecto de IGF-I es parcialmente estimulado por GH, lo que hace que la medición de IGF-I sea muy importante para establecer el diagnóstico de deficiencia de GH.

Cabe mencionar que los niveles de IGF-I aumentan en forma muy significativa desde el nacimiento hasta la adolescencia y presentan un marcado dimorfismo sexual, con valores más elevados en las mujeres²⁹. Además las concentraciones circulantes de IGF-I son muy dependientes de un satisfactorio estado nutricional y una adecuada función hepática.

Se han descrito diversos defectos en la producción, transporte y acción de IGF-I, tales como deleciones del gen de IGF-I, mutaciones del complejo ternario y del receptor de IGF-I.

Mutaciones en el gen de IGF-I: En 1996 Woods y cols, describieron al primer paciente con una deleción homocigota de los exones 4 y 5 del gen de IGF-I. Clínicamente este sujeto había evidenciado una dismorfia caracterizada por ptosis y micrognatia, asociada a retardo del crecimiento intrauterino y del crecimiento postnatal, microcefalia, retardo mental y sordera sensorio-neural³⁰. Este paciente exhibía niveles indetectables de IGF-I sérica, asociado a concentraciones elevadas de GH, pero su edad ósea no estaba muy atrasada. El paciente fue tratado por aproximadamente dos años con GH sin cambios en su velocidad de crecimiento. Posteriormente, se han descrito otros casos de mutaciones puntuales en el gen de IGF-I, algunos en individuos adultos que han manifestado características clínicas similares al caso de Woods^{31,32}.

Mutaciones en la unidad ácido lábil (ALS) del complejo ternario: Recientemente, se han descrito algunos casos de mutaciones en el gen de ALS, componente fundamental del complejo ternario, compuesto por IGF-I, IGFBP-3 y ALS. Este cuadro está caracterizado por un leve retardo del crecimiento con retraso del desarrollo puberal, y está asociado a una importante disminución en las concentraciones circulantes de IGF-I e IGFBP-3^{33,34}. Estos casos proporcionan importante información sobre el rol del

complejo ternario sobre el crecimiento y desarrollo puberal en el ser humano. Queda por definir la prevalencia de este cuadro en pacientes con estas características clínicas, pero que son relativamente sutiles y que por lo tanto, no han sido estudiados en forma sistemática.

Mutaciones del receptor de IGF-I: Recientemente, se han descrito algunos casos de mutaciones en el receptor de IGF-I en el ser humano, que resultan en una alteración de la transmisión de la señal intracelular para esta importante hormona. Las mutaciones homocigotas del receptor de IGF-I en modelos murinos “knock-out” producen un significativo retardo del crecimiento intrauterino y conducen a una elevada mortalidad neonatal, mientras que las mutaciones heterocigotas no parecen producir patología. La primera descripción de mutaciones en el receptor de IGF-I en el ser humano fue realizado por Abuzzahab et al, el año 2003³⁵. Los casos descritos hasta ahora se caracterizan por retardo del crecimiento intrauterino y del crecimiento postnatal, y leve retardo mental. Las concentraciones séricas de IGF-I pueden ser normales o elevadas, pero la unión de IGF-I a su receptor está disminuida por una alteración estructural del receptor. El manejo clínico de estos pacientes es difícil, aunque algunos pueden responder al tratamiento con dosis elevadas de GH o IGF-I.

Conclusiones

En esta revisión hemos presentado los avances más recientes en las alteraciones del eje somatotrófico que pueden causar retardo del crecimiento en el niño. Lejos están los tiempos en que el endocrinólogo podía evaluar la función del eje somatotrófico sólo con una prueba de estímulo para determinar la secreción de GH. Actualmente, es necesario investigar con mucha acuciosidad los diferentes componentes de este eje, que incluyen los niveles circulantes de IGF-I e IGFBP-3, con lo que se puede dirigir el estudio de determinados pacientes hacia posibles mutaciones en los diversos genes involucrados en el proceso del crecimiento infantil.

En base a la relación entre la presentación clínica del paciente y las concentraciones de GH, IGF-I e IGFBP-3, se puede orientar el diagnóstico hacia disfunciones más sutiles del eje somatotrófico, entre las que se encuentran alteraciones en la secreción y acción de los péptidos liberadores de GH, en la expresión de factores hipofisiarios de la transcripción, en la estructura de los genes para GH, IGF-I y ALS y en la transmisión de señal intracelular para GH e IGF-I. A pesar del vasto avance que se ha logrado en este campo hasta la fecha, es indudable que en el futuro próximo se descubrirán nuevos mecanismos patogénicos que causan retardo del crecimiento en el niño. Esto permitirá diagnosticar otras causas de talla baja, aún clasificadas como idiopáticas y ofrecer un mejor tratamiento para esta patología tan prevalente en el consultorio de endocrinología infantil.

Artículo por Invitación

Referencias

- Hernández MI, Cohen P. 2008. Surprising new height regulating genes: beyond growth hormone and IGF-I. *Pediatr Res* 64: 461.
- Lette G, Jackson AU, Gieger C, Schumacher FR, Berndt SI, et al. 2008. Identification of ten loci associated with height highlights new biological pathways in human growth. *Nat Genet* 40: 584-91.
- Etherton TD. 2004. Somatotrophic function: the somatomedin hypothesis revisited. *J Anim Sci* 82 E-Suppl: E239-244.
- Kaplan SA, Cohen P. 2007. The somatomedin hypothesis 2007: 50 years later. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4529-35.
- Walenkamp MJ, Wit JM. 2007. Genetic disorders in the GH IGF-I axis in mouse and man. *Eur J Endocrinol* 157; Suppl 1: S15-26.
- Rosenfeld R, Cohen P. 2008. Disorders of growth hormone/ insulin-like growth factor secretion and action. En Sperling (ed) *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia, US. Saunders-Elsevier 254-334.
- Veldhuis JD, Carlson ML, Johnson ML. 1987. The pituitary gland secretes in bursts: appraising the nature of glandular secretory impulses by simultaneous multiple-parameter deconvolution of plasma hormone concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 7686-7690.
- Bougnères P, Goffin V. 2007. The growth hormone receptor in growth. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36: 1-16.
- Rosenfeld RG, Lamson G, Pham H, Oh Y, Conover C, De Leon DD, et al. 1990; Insulin like growth factor-binding proteins. *Recent Prog Horm Res* 46: 99-159.
- Laron Z, Pertzalan A, Mannheimer S. 1966. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentration of growth hormone. A new inborn error of metabolism? *Isr J Med Sci* 2: 153-155.
- Lin-Su K, Wajnrajch MP. 2002. Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) and the GHRH Receptor. *Rev Endocr Metab Disord* 3: 313-323.
- Wajnrajch MP, Gertner JM, Harbison MD, Chua SC Jr, Leibel RL. 1996. Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse. *Nat Genet* 12: 88-90.
- Baumann G, Maheshwari H. 2007. The Dwarfs of Sindh: severe growth hormone (GH) deficiency caused by a mutation in the GH-releasing hormone receptor gene. *Acta Paediatr Suppl* 423: 33-38.
- Salvatori R, Hayashida CY, Aguiar-Oliveira MH, Phillips JA 3rd, Souza AH, et al. 1999. Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 917-923.
- Pantel J, Legendre M, Cabrol S, Hilal L, Hajaji Y, et al. 2006. Loss of constitutive activity of the growth hormone secretagogue receptor in familial short stature. *J Clin Invest* 116: 760-768.
- Mullis PE. 2005. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol* 152: 11-31.
- McNay DE, Turton JP, Kelberman D, Woods KS, Brauner R, et al. 2007. HESX1 mutations are an uncommon cause of septo optic dysplasia and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 691-697.
- Pfaeffle RW, Savage JJ, Hunter CS, Palme C, Ahlmann M, et al. 2007. Four novel mutations of the LHX3 gene cause combined pituitary hormone deficiencies with or without limited neck rotation. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1909-1919.
- Castinetti F, Saveanu A, Reynaud R, Quentien MH, Buffin A, Brauner R, et al. 2008. A novel dysfunctional LHX4 mutation with high phenotypical variability in patients with hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2790-2799.
- Miller WL, Eberhardt NL. 1983. Structure and evolution of the growth hormone gene family. *Endocr Rev* 4: 97-130.
- Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K. 1983. Brief report: short stature caused by a mutant growth hormone. *N Engl J Med* 334: 432-436.
- Takahashi Y, Shirono H, Arisaka O, Takahashi K, Yagi T, et al. 1997. Biologically inactive growth hormone caused by an amino acid substitution. *J Clin Invest* 100: 1159-1165.
- Kaplan SA, Cohen P. The somatomedin hypothesis 2007: 50 years later *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4529-4535.
- Laron Z. 2002. Growth hormone insensitivity (Laron syndrome). *Rev Endocr Metab Disord* 3: 347-355.
- Espinosa C, Sjoberg M, Salazar T, Rodríguez A, Cassorla FG, et al. 2008. E180splice mutation in the growth hormone receptor gene in a Chilean family with growth hormone insensitivity: a probable common Mediterranean ancestor. *J Pediatr Endocrinol Metab* 21: 1119-1127.
- Rosenbloom AL, Guevara Aguirre J, Rosenfeld RG, Fielder PJ. 1990. The little women of Loja--growth hormone-receptor deficiency in an inbred population of southern Ecuador *N Engl J Med* 323: 1367-1374.
- Bonioli E, Tarò M, Rosa CL, Citana A, Bertorelli R, et al. 2005. Heterozygous mutations of growth hormone receptor gene in children with idiopathic short stature. *Growth Horm IGF Res*; 15: 405-410.
- Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, et al. 2003. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *N Engl J Med* 349: 1139-1147.
- Cara JF, Rosenfield RL, Furlanetto RW. 1987. A longitudinal study of the relationship of plasma somatomedin-C concentration to the pubertal growth spurt. *Am J Dis Child*; 141: 562-564.
- Woods KA, Camacho-Hübner C, Savage MO, Clark AJ. 1996. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene *N Engl J Med* 335: 1363-1367.
- Bonapace G, Concolino D, Formicola S, Strisciuglio P 2003 A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor 1 (IGF1) deficiency. *J Med Genet* 40: 913-917.
- Walenkamp MJ, Karperien M, Pereira AM, Hilhorst-Hofstee Y, van Doorn J, et al. 2005. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2855-2864.
- Domené HM, Bengolea SV, Martínez AS, Ropelato MG, Pennisi P, et al. 2004. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene *N Engl J Med* 350: 570-577.
- Hwa V, Haeusler G, Pratt KL, Little BM, Frisch H, et al. 2006. Total absence of functional acid labile subunit, resulting in severe insulin-like growth factor deficiency and moderate growth failure *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1826-1831.
- Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, et al. 2003. Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 349: 2211-2222.

Las palmeras se doblan

Dr. José Carlos Bermejo

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

The palms bend

Esta metáfora de las palmeras que dejan pasar los fuertes vientos, se doblan y agachan su cabeza, pero se recobran y siguen creciendo después de las tormentas, robusteciendo así su tronco y su resistencia, es utilizada para hablar de la resiliencia. Es un tipo de respuesta general de fortaleza ante la crisis.

Inicialmente, la palabra usada ahora tanto en el ámbito de la psicología y la espiritualidad, procede de la física para identificar la cualidad de algunos materiales para resistir y recuperarse ante el embate de una fuerza externa.

Un modo de vivir la crisis

La resiliencia personal consiste en tener la capacidad de afrontar la crisis, reconstruirse y no perder la capacidad de amar, de luchar, de resistir; antes bien, potenciar los recursos interiores para luchar.

Es el arte de no dejarse arrastrar por el impacto de un mar embravecido en medio de la tempestad personal en la que experimentamos nuestra embarcación amenazada, quizás sin rumbo. La persona resiliente se mantiene y logra un nuevo rumbo aún más interesante y consistente que antes de la tormenta. No se deja arrastrar hacia donde el oleaje golpea y donde parece querer hundir la embarcación.

La persona resiliente no es invulnerable, no niega la crisis, no es impasible ante la adversidad. En el interior de la persona resiliente, bajo la aparente debilidad (la palmera que se dobla), hay una fortaleza. Ramón y Cajal decía que “los débiles sucumben no por ser débiles, sino por ignorar que lo son”.

De hecho, es sabido cómo mucho de nuestro sufrimiento con ocasión de las crisis que experimentamos, tiene su raíz no en lo que nos hiera sino en la manera en que elegimos manejar y vivir esa herida.

Sabemos por ejemplo, que bajo la aparente debilidad del que llora suele esconderse la fortaleza de quien ama. O como diría el gran médico sir William Osler, “la herida que no encuentra su expresión en lágrimas puede causar que los órganos lloren”. Y eso es enfermar.

Si nuestra forma de gestionar los sentimientos ante la crisis influye en la potencialidad resiliente, nuestra forma

de pensar tiene igualmente su influjo. Nuestra respuesta mental ante la adversidad puede ser manejada de una manera positiva, optimista, de tal modo que de la dificultad salgamos reforzados.

Cultivo interior

Nos estamos empeñando, en nuestros días, en quitar importancia –cuando no denigrar– cuanto tiene que ver con la espiritualidad. Nos estamos empeñando en pensar que “hay que ver para creer”, olvidando que es más verdad que “hay que creer para ver”, sobre todo para ver lo más importante que alcanza a ver sólo el corazón.

Es obvio que el cultivo de la vida interior, de la capacidad reflexiva, de la capacidad trascendente, de la referencia a lo más genuinamente humano, de la sabiduría del corazón, de los valores, es la mejor plataforma para atravesar las tempestades y salir fortalecidos de ellas.

La inteligencia emocional subraya algunos de estos elementos, tales como el autoconocimiento, el autocontrol emocional, la capacidad de motivarse a sí mismo, como competencias intrapersonales susceptibles de ser desarrolladas, además de las competencias interpersonales.

Lao Tsé decía que “conocer a otros es conocimiento, conocerse a sí mismo es sabiduría”. Y así podemos encontrar dentro de nosotros mismos esas potencialidades de soñar despiertos sin ser ingenuos, de desear y trabajar por el bien en medio de lo que a primera vista nos hace mal.

No es una actitud dolorista la que esconde la resiliencia. No se trata de una actitud ensalzadora del dolor en sí mismo, que no dejaría de ser un posicionamiento enfermizo ante la adversidad. Aunque ¡quién sabe qué querían decir nuestros antepasados cuando utilizaban palabras como resignación! Es posible que en la intención del que exhortaba piadosamente a adoptar esta actitud, estuviera una propuesta activa, aunque hoy tenga para nosotros una clara connotación de pasividad y derrotismo.

De hecho, algunos diccionarios recogen aspectos positivos como la paciencia y la conformidad ante las adversidades, sin connotación de pasividad. Otros refieren, además de conformidad y paciencia ante obstáculos y adversidades, la variable tolerancia.

Ética, Humanismo y Sociedad

Voluntad de sentido

Diríamos que es más bien la proactividad –y no la pasividad– la que es capaz de indicar la potencialidad resiliente. La persona proactiva es aquella que toma la iniciativa, toma las riendas de su propia vida, se siente responsable incluso ante lo que no puede cambiar, se siente libre ante aquello en medio de lo que paradójicamente “se siente esclavo”.

Desde la perspectiva de la logoterapia, diríamos que la disposición de buscar un para qué a todo lo que nos ocurre, aunque no comprendamos el porqué, forma parte de esta voluntad de crecer en la crisis.

Esta voluntad es lo contrario de la indiferencia o la apatía, que nos impide, en tantas ocasiones, comprometernos con nosotros mismos y con los demás.

La resiliencia, en último término, es el resultado de múltiples procesos que contrarrestan las situaciones nocivas o de crisis. Se trata de una dinámica en la cual se podrían señalar algunos elementos tales como: la defensa y la protección de uno mismo, el equilibrio ante la tensión, el

compromiso ante lo que sucede, la responsabilidad activa, el empeño por la superación, la capacidad de dar un sentido y reorientar la propia vida en la crisis, la visión positiva en medio de la negatividad, la capacidad creativa de reacción.

Nietzsche lo diría así: “Lo que no me destruye, me hace más fuerte”.

El doctor Gerónimo Acevedo, autor de “El modo humano de enfermar”, dice que el verbo madurar sólo puede conjugarse en gerundio. Entre sus expresiones, nos encontramos esta:

*Cuida tus pensamientos porque se volverán palabras
Cuida tus palabras porque se volverán actos
Cuida tus actos porque se volverán costumbres
Cuida tus costumbres porque forjarán tu carácter
Cuida tu carácter porque formará tu destino
Y tu destino será tu vida.*

Quizás sea éste uno de los objetos del acompañamiento hecho de relaciones de ayuda: fomentar la resiliencia en la crisis.

Personajes de la Endocrinología



Dr. Robert James Graves

El Dr. Robert Graves es uno de los grandes exponentes de la Escuela Irlandesa de Dublín, que enfatizó la importancia de la observación clínica para el diagnóstico médico.

Nació en Dublín el 27 de Marzo de 1796 como octavo hijo del matrimonio constituido por el clérigo Rev. Richard Graves y Elizabeth María Drought. Su primera esposa fue una prima, Matilda Jane Eustance, quien murió en el parto a los 19 años de edad. Igual desgracia le ocurrió con su segunda mujer, Sarah Jane Brinkley, que murió después de haber dado a luz una hija a los 26 años. Su tercera esposa fue Anna Grogan con la cual tuvo seis hijos.

Después de un brillante desempeño en sus estudios de pregrado en el Trinity College de Dublín se tituló de médico en 1818. Luego viajó por Europa visitando los principales centros de la medicina en Edimburgo, Londres, Berlín, Viena, Gottingem, Hamburgo, Copenhague y también de Francia e Italia. En 1821 retornó a Dublín e inició su práctica médica como Médico jefe en el hospital Meath, y también en el Hospital Condal y en el Hospital de Incurables de Dublín.

En el Hospital Meath se inició en la enseñanza de la medicina clínica, introduciendo notables y atrevidas reformas en Irlanda, producto de sus observaciones en el periplo europeo que había efectuado poco antes.

La primera de ellas fue que la enseñanza se debía hacer junto a la cama del paciente, una novedad en Irlanda donde la enseñanza se hacía en la cátedra expositiva. El libro de William Hale "Great Doctors of the Nineteenth Century" reproduce así el pensamiento del Dr. Graves: "El sistema de Edimburgo en el cual el profesor interroga al paciente en alta voz y el ayudante repite también en un tono similar sus respuestas, para la masa de alumnos situados alrededor de la cama, muchos de los cuales no podían ni siquiera ver al paciente, y que oyendo esto tomaban notas, no sirve". "Los estudiantes deben examinar por si mismos a los pacientes,

bajo la guía de sus tutores, y deben plantear a sus profesores sugerencias de diagnóstico, anatomía mórbida y tratamiento, para que ellas sean discutidas en conjunto". A este respecto, se recuerdan frases suyas como: "el graduado no puede ser un practicante que nunca ha practicado" y refiriéndose a la investigación: "aprendan a cumplir con el deber al mismo tiempo que a paladear el placer de un trabajo original". También rompió con la tradición de efectuar la docencia en latín cambiando al inglés. Fue pertinaz en desarrollar el espíritu de observación de sus alumnos. Iniciaba su curso diciendo: "Desde el inicio mismo del curso los alumnos deberían ser testigos de los efectos y progresión de las enfermedades, perseverando en la diaria observación de ellas durante todo su período de estudios".

Otra innovación del Dr. Graves fue el introducir en el examen físico la medición del pulso arterial con la ayuda de un reloj de pulsera, que diseñó y consiguió que fuera fabricado con manecilla segunda; lamentablemente no solicitó la patente para ese diseño y la compañía que lo fabricó obtuvo ingentes ganancias, pero no él.

Respecto a los tratamientos de los pacientes febriles fue incansable en preconizar que debía mantenerse la hidratación y alimentación en vez de suspenderla, como era la usanza. Fue tanta su convicción al respecto que le propuso a su ayudante e inicialmente alumno, Dr. Williams Stokes que su epitafio debía ser: "Alimentó a los febriles".

Su tipo y personalidad era la propia de un gran profesor: alto de talla, algo atezado, vivaz y conversador, a veces sarcástico. Su caballerosidad, falta de arrogancia y culto a la verdad lo hicieron querido y respetado.

En reconocimiento de sus méritos académicos en la enseñanza médica fue distinguido como Profesor Regio del Instituto de Medicina del Trinity College de Dublín. Tenía una singular habilidad para aprender idiomas extranjeros. Al respecto, una anécdota lo retrata cuando fue detenido en Austria con el cargo de no tener pasaporte y ser espía

Personajes de la Endocrinología

alemán; su condición de irlandés no era creíble para la policía a la luz de su perfecto manejo del idioma alemán. Su personalidad de líder la demostró cuando viajando en barco por el Mediterráneo entre Génova y Sicilia, y en medio de la tempestad y frente a una tripulación renuente tomó el mando de la embarcación para conseguir que se arreglaran las bombas de achique usando trozos de cuero de sus propios zapatos, y no se lo abandonara; para ello con una hacha impidió que se descargara el bote de emergencia.

El paso a la historia de la medicina del Dr. Graves se hace a través de su descripción primera del bocio exoftálmico que hoy lleva su nombre. En 1834 disertó en varias oportunidades sobre esta enfermedad, observaciones que fueron publicadas al año siguiente. En estos artículos describía en gran detalle a tres pacientes con bocio y palpitations precordiales: “los globos oculares estaban visiblemente agrandados, de modo que los párpados eran incapaces de ocluirse durante el sueño o voluntariamente. Cuando los ojos eran abiertos siempre era posible de ver una parte importante del blanco del ojo sobre la córnea”.

Describió también la repercusión de la enfermedad sobre el pulso y el corazón, anotando que el primer tono cardíaco era factible de ser escuchado con el oído colocado

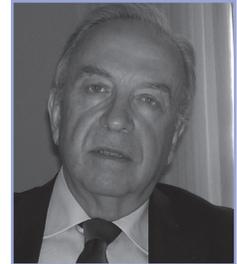
a un cuarto de pie del tórax. Interpretó la fisiopatología erróneamente considerando que el crecimiento del tiroides era secundario al aumento de la función cardíaca. Incluso teorizó un paso más allá cuando dijo: “Es obvio señores que si las palpitations en la enfermedad funcional del corazón causan aumento de la glándula tiroides, debemos esperar también crecimiento de esta glándula, cuando las palpitations se originen por enfermedad orgánica del corazón”.

Otros temas de la medicina que fueron de su interés y sobre los cuales hizo aportes fueron: el edema angioneurótico, la eritromelalgia, la esclerodermia y la miosis extrema asociada a hemorragia cerebral pontina.

Entre 1832 y 1842, fue editor del “Dublín Journal of Medical and Chemical Science”, revista de la cual fue cofundador.

Su fama académica se sustentó también en su obra “Clinical Lectures”, publicada en 1843, que era considerada como texto guía en la enseñanza médica.

Murió en su casa en Dublín, en ejercicio de su profesión, a la edad de 57 años (1853). Su ciudad natal, Dublín, erigió en 1878 una estatua suya en agradecido recuerdo de su persona y su legado.



Dr. José Manuel López M.
*Dpto. de Endocrinología
Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile*

Entrevista al Doctor David Cooper. Segunda parte

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



1. ¿Es su opinión tratar, cuando la malignidad ha sido descartada, el bocio multinodular eutiroideo (BMNE) en un país donde la suplementación de yodo es adecuada, como es el caso de los EEUU o Chile? ¿Considera otros elementos para tomar una decisión (edad, sexo, autoinmunidad, etc)?

Creo que los factores que influyen en la decisión de tratar el BMNE son probablemente los mismos en los EEUU y en Chile, ya que ambos países no tienen deficiencia de yodo o incluso pudieran tener algún exceso en alguna zona de su territorio. Si existe evidencia de compresión anatómica por el bocio (con alteraciones de la deglución o la respiración) o de autoinmunidad alterada, ellas constituyen razones para tratar. En el mismo sentido, hay evidencia que el bocio de la enfermedad de Hashimoto puede reducir su tamaño con el tratamiento. Volviendo a la pregunta, yo no trato a los pacientes sin bocio y asintomáticos.

2. Y si se trata de un bocio enorme ¿ordena usted algunas pruebas o exámenes?

Hago una prueba radiológica de deglución con bario, o una curva flujo volumen respiratorio, o un TAC para evaluar el lumen traqueal. En los EEUU muchos médicos piensan, especialmente los más jóvenes, que si el bocio está en posición retroesternal debe ser extirpado, aunque sea asintomático y la función normal. Mientras más grande y significativo el componente intratorácico mayor es la tendencia a operar. La razón para esta conducta es que si existiera malignidad no lo detectaríamos porque no se puede biopsiar la parte intratorácica; además, este bocio podría crecer significativamente en una cavidad cerrada inextensible, con las consecuencias negativas correspondientes.

Generalmente, la cirugía se efectúa a través de una cervicotomía sin necesidad de llegar a la esternotomía.

3. ¿Qué hace usted con una persona con anticuerpos anti TPO positivos, pero con TSH y examen físico tiroideo normales? ¿Pide información comple-

mentaria para tomar la decisión (historia familiar, ultrasonido)? En Chile, muchos médicos generales piden anticuerpos anti-tiroideos, además de T4, T4 libre, T3, TSH.

Mi respuesta es que si esa teórica paciente se embaraza o tiene posibilidades de hacerlo, puede correr riesgo de aborto y prematuridad del niño. El trabajo de Negro mostró que mujeres con TSH normal y anticuerpos anti TPO positivos, tratadas durante el embarazo son más normales en sus TSH que las no tratadas, aunque en ambos grupos las TSH estén dentro de los límites de la normalidad. En el grupo tratado el TSH es $< 2,0 \mu\text{IU/mL}$ y en el grupo no tratado 2,5 a $3,0 \mu\text{IU/mL}$. A pesar de esta normalidad, el tratamiento fue capaz de revertir el aumento de las tasas de aborto hasta el nivel que el grupo tratado alcanza la misma tasa de abortos que los controles. El grupo no tratado, con anticuerpos positivos, tuvo una mayor tasa de abortos. Basado en lo anterior la respuesta es que si la persona es mujer y piensa embarazarse o está embarazada yo la trataría.

4. Existe una publicación señalando que a veces los anticuerpos son negativos pero el ultrasonido es positivo.

Claro, hay gente que piensa que las anomalías del ultrasonido preceden a la positividad de los anticuerpos. Pero, si los anticuerpos son positivos la persona tendrá un ultrasonido anormal, así que no veo la indicación en este caso de hacer un ultrasonido.

5. ¿Podría usted resumir las indicaciones actuales de la TSH recombinante en enfermedades tiroideas? ¿Tiene la r-TSH algún lugar en el tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides metastásico?

Me remitiré a la FDA. Este organismo acepta que la TSH recombinante puede ser usada para la ablación del remanente tiroideo después de la cirugía; eso se aprobó en los EEUU en el año 2006. También se usa en los exámenes de seguimiento de los pacientes operados de cáncer tiroideo.

Entrevista

Estas son las dos indicaciones. Para el futuro se está buscando otras aplicaciones del r-TSH respecto del cáncer de tiroides e incluso en enfermedades tiroideas benignas.

6. En Europa especialmente, se han generado muchas publicaciones respecto de usar r-TSH en patología benigna.

He sabido de algunos efectos colaterales que no se han comunicado: muerte y tirotoxicosis; sin embargo, hubo disminución de 50 a 60% en el tamaño del bocio y ello importa; así lo comunican estudios daneses que muestran que la r-TSH podría ayudar a la disminución del tamaño del bocio. Sin embargo, en términos de calidad de vida esto no es importante porque no tenían síntomas, ni antes ni después de ser tratados.

Con respecto a la aplicación del r-TSH en el cáncer metastático, no sé cuál es el futuro. Respecto de un paciente que tiene un cáncer papilar metastásico al pulmón y al hueso, si las lesiones son ávidas de yodo se debe suspender la hormona tiroidea. No tenemos suficiente evidencia para demostrar que la TSH recombinante es efectiva o tan efectiva como el “gold standard” de la suspensión de hormona tiroidea.

7. ¿Y si se trata de un paciente con un cáncer folicular con metástasis pulmonares extensas, con TSH suprimida?

En los casos en que el cáncer está sintetizando hormona tiroidea, o hay hipopituitarismo o una comorbilidad como depresión, o está postrado, se usará r-TSH. Pero para la

situación habitual no tenemos evidencia suficiente. Por supuesto, usar r-TSH es más fácil y también más seguro por la menor exposición a la radiación (exposición de la médula ósea, por ejemplo) debido al “turnover” más rápido por no estar en situación de hipotiroidismo. Sin embargo, el “turnover” rápido puede no ser tan bueno cuando se está tratando de eliminar la enfermedad. Es decir, ese algo bueno puede ser llegar a ser perjudicial. Existe un estudio pequeño donde se dió yodo radioactivo a gente con enfermedad metastásica y se midió la radiación sobre una lesión en particular tras suspender la hormona tiroidea, y luego se repitió usando r-TSH. La dosis de radiación en la lesión, después del r-TSH, era menor que la obtenida con la suspensión de tiroxina. Este estudio sugiere que la eficacia del tratamiento puede no ser tan buena con el r-TSH, comparativamente a la suspensión de tiroxina.

Necesitamos estudios aleatorios. Por ahora, a menos que haya alguna razón para no suspender la hormona tiroidea, creo que esa es la mejor opción. Hace algunos años decíamos “no es tan malo” suspender la hormona tiroidea. Así se hizo por 50 años y los efectos colaterales fueron bastante pocos.

Cuando se usa r-TSH se debe cuidar el eventual aumento de volumen de lesiones que están en ciertas partes críticas del cuerpo. Al respecto, tuve una paciente con una lesión en la tráquea que requirió ser intervenida quirúrgicamente; también casos de metástasis cerebrales que aumentaron de volumen; también se comunicó un caso del John’s Hopkins con metástasis femoral la cual creció y el fémur se fracturó. Si hay enfermedad metastásica y se pretende usar r-TSH está indicado usar corticoides. Incluso, también esta postura podría extenderse a la suspensión de tiroxina.

Variables aleatorias: El caso continuo

Gabriel Cavada Ch.¹

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

Random variables: The continuous case

El tratamiento de una variable aleatoria continua es matemáticamente más complejo que el de una variable aleatoria discreta, debido a la completitud de los números reales, lo que significa que cualquier subconjunto de números reales tiene infinitos elementos y sus elementos no son enumerables; en consecuencia, si consideramos una variable de naturaleza continua, como por ejemplo el peso de una persona adulta, de sexo femenino y sana, que en una determinada población la podríamos situar entre los 40 y 70 kilogramos, es obvio asumir que una persona incluida en esta población, puede tener como peso cualquier valor comprendido en la dispersión dada. Si pensamos en el experimento consistente en “extraer una persona al azar y pesarla” y definimos el suceso A: “la persona pesa exactamente 48 kilogramos”, entonces la $P(A) = 0$, ya que se trata de escoger un solo valor de un espacio muestral que tiene infinitos elementos. Este hecho nos lleva a renunciar a calcular la probabilidad de un evento como A, en cambio, nos podemos preguntar por la probabilidad del siguiente evento: B: “la persona escogida pesa entre 50 y 55 kilogramos”, es claro que si contáramos con evidencia empírica, es decir con datos, que pudiésemos graficar, la estimación de la probabilidad del evento B, sería el área más oscura en la Figura 1.

Esta área es aproximadamente el 41% del total, es decir $P(B) = 0,41$; pues bien, si quisiéramos formalizar esta idea, tendríamos que conocer la función matemática en cuyo trazado se circunscribe el histograma mostrado en la Figura 1, es decir, deberíamos conocer la expresión matemática de la función mostrada en la Figura 2 y calcular el área destacada.

Figura 1.

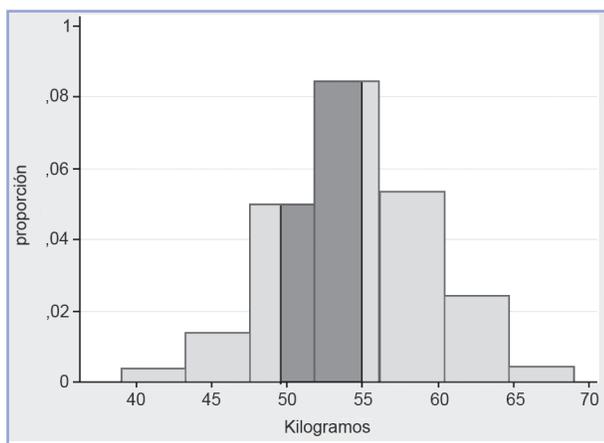
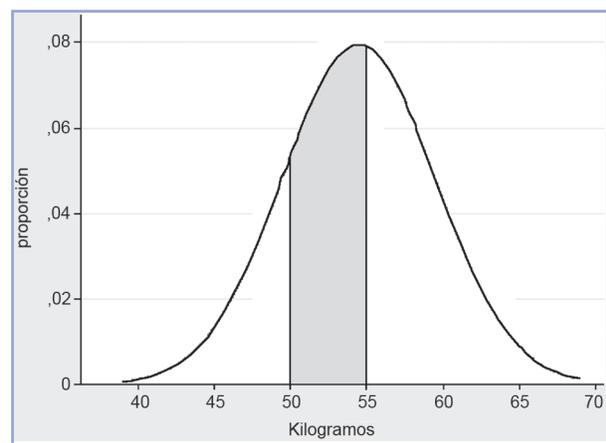


Figura 2.



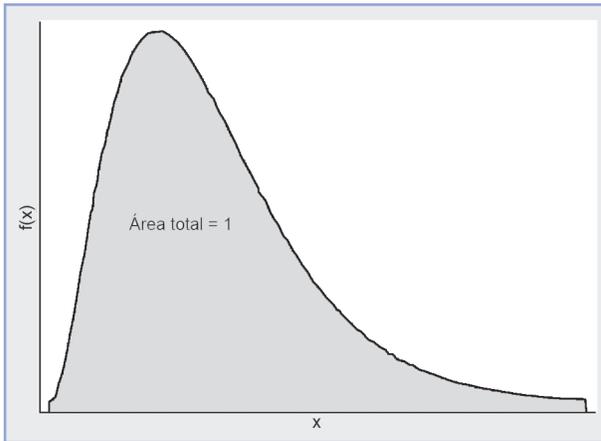
La función a la que hacemos referencia recibe el nombre de “función densidad de probabilidades”, que abreviaremos como fdp. Una función, $f(x)$, es una fdp si cumple con dos condiciones:

- i. Es una función no negativa, es decir $f(x) \geq 0$, para cualquier valor de x .
- ii. El área total que ella encierra bajo su gráfico y el eje x es igual a 1. En símbolos: $\int_{-\infty}^{\infty} f(x)dx = 1$

Rincón de la Bioestadística

Gráficamente:

Figura 3.

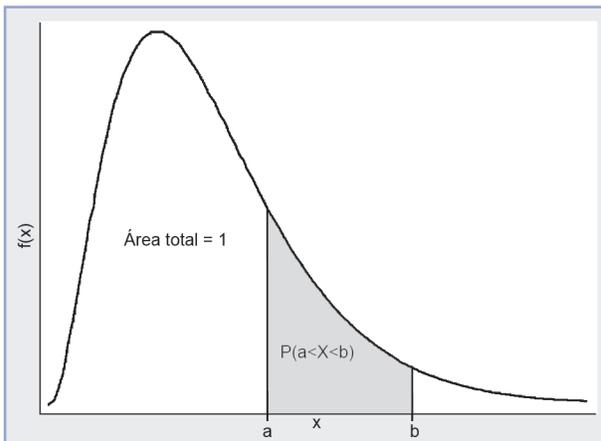


En estas condiciones, es posible calcular la probabilidad de que la variable X se encuentre entre los valores a y b ; en símbolos:

$$P(a \leq X \leq b) = \int_a^b f(x) dx$$

O sea, el área que encierra $f(x)$ entre las verticales $X = a$ y $X = b$:

Figura 4.

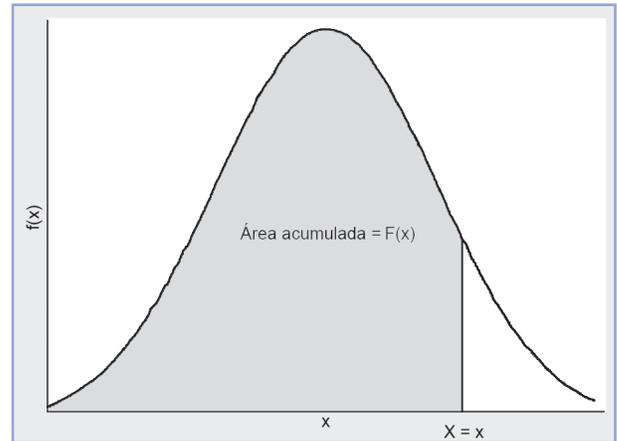


Se define la función de distribución de probabilidades (fdp) como:

$$F(X) = P(X \leq x) = \int_{-\infty}^x f(x) dx$$

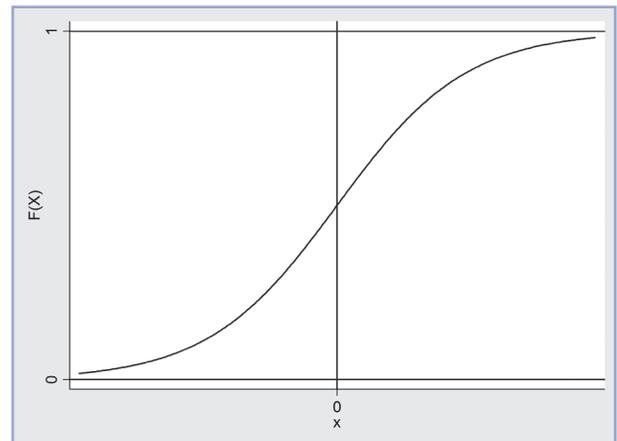
Es decir la fdp cuantifica el área acumulada bajo la fdp hasta el punto x , como muestra la siguiente Figura 5:

Figura 5.



Se observa que $F(X)$ es acotada, ya que, $0 \leq F(X) \leq 1$ y que $F(X)$ es siempre una función creciente, como muestra la Figura 6:

Figura 6.



Así:

$$P(a \leq X \leq b) = F(b) - F(a)$$

Notar que:

$$P(a \leq X \leq b) = P(a < X < b)$$

Ya que $P(X = a) = P(X = b) = 0$.

Rincón de la Bioestadística

Caracterización de una variable aleatoria continua

Dada una función densidad de probabilidades se define la Esperanza matemática o valor esperado de la variable X a la expresión:

$$E(X) = \mu = \int_{-\infty}^{\infty} x \cdot f(x) dx$$

El momento de orden 2 está dado por la expresión:

$$E(X^2) = \int_{-\infty}^{\infty} x^2 \cdot f(x) dx$$

Expresiones que permiten calcular la varianza de la variable X, a través de la expresión:

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

Algunas distribuciones de probabilidad continua

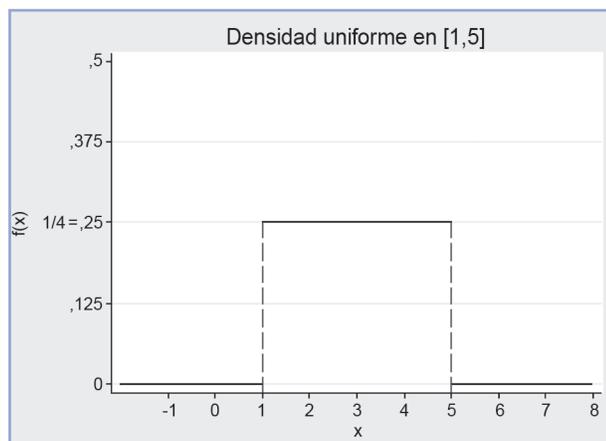
La distribución uniforme, $X \sim U[a,b]$

La variable X sigue una distribución uniforme en el intervalo [a,b], si su fdp es:

$$f(x) = \begin{cases} \frac{1}{b-a} & \text{si } x \in [a, b] \\ 0 & \text{en otros casos} \end{cases}$$

Cuyo gráfico, en el caso de la $U[1,5]$ es:

Figura 7.

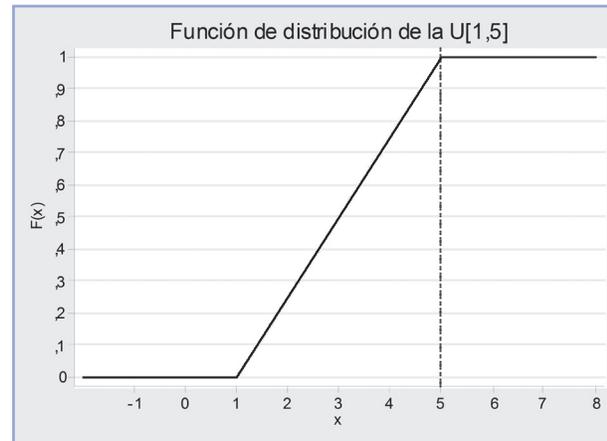


La función de distribución de probabilidades es:

$$F(x) = \begin{cases} 0 & \text{si } x < a \\ \frac{x-a}{b-a} & \text{si } a \leq x \leq b \\ 1 & \text{si } x > b \end{cases}$$

El gráfico de la fdp, en el caso de la $U[1,5]$ es:

Figura 8.



La esperanza y la varianza son:

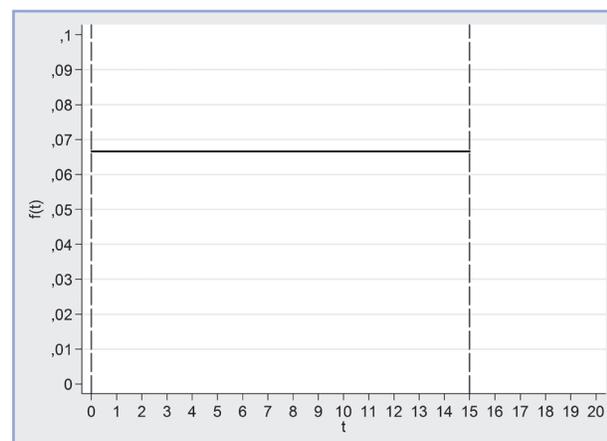
$$E(X) = \frac{a+b}{2}$$

$$Var(X) = \frac{(b-a)^2}{12}$$

Ejemplo: Una persona llega en forma aleatoria entre las 12:00 y las 12:15 horas a una determinada estación de Metro. Si un tren pasa exactamente a las 12:00 horas y los trenes tienen una frecuencia de 5 minutos. Calcular la probabilidad de que la persona espere más de 2 minutos un tren.

Si t es la variable tiempo de espera, en minutos, $t \sim U[0,15]$, esta fdp la representamos gráficamente así:

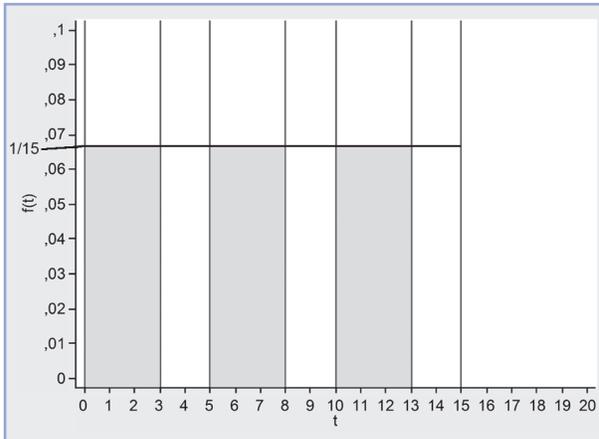
Figura 9.



Rincón de la Bioestadística

Luego, las áreas amarillas indican cuando ocurre el suceso de interés:

Figura 10.



En consecuencia, si A es el evento de esperar más de 2 minutos un tren:

$$P(A) = 3 \cdot \frac{3}{15} = \frac{9}{15} = 0,6$$

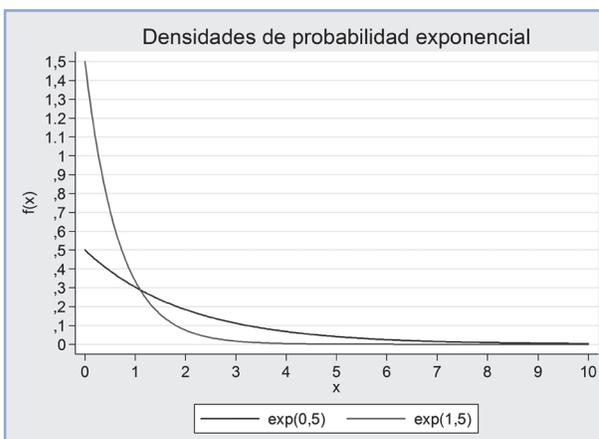
La distribución exponencial, $X \sim \text{exp}(\alpha)$

Una importante distribución de probabilidades de una variable continua es la llamada distribución exponencial, que es la base para el análisis de sobrevivencia.

La variable X sigue una distribución exponencial de parámetro α si su fdp es:

$$f(x) = \begin{cases} \alpha \cdot e^{-\alpha x} & \text{si } x \geq 0 \\ 0 & \text{en otros casos} \end{cases}$$

Figura 11.

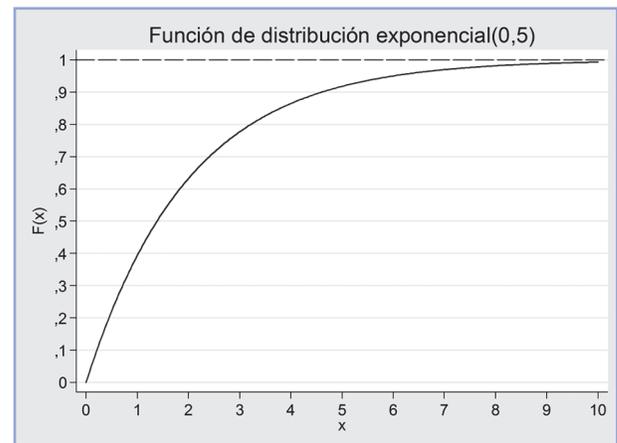


La función de distribución de probabilidades es:

$$F(x) = \begin{cases} 0, & \text{si } x < 0 \\ 1 - e^{-\alpha x}, & \text{si } x \geq 0 \end{cases}$$

El gráfico de la fdp, en el caso de la $\text{exp}(0,5)$ es:

Figura 12.



La esperanza y la varianza son:

$$E(X) = \frac{1}{\alpha}$$

$$\text{Var}(X) = \frac{1}{\alpha^2}$$

Ejemplo: Se sabe que el tiempo de duración de un marcapasos sigue una distribución exponencial. En base a registros de una serie de casos, se ha encontrado que en promedio, estos marcapasos han durado 60 meses. Calcular la probabilidad de que un marcapasos dure menos de 6 años:

Llamando x al tiempo de duración de un marcapasos, se tiene que $E[x] = 60$, con lo que $\alpha = 1/60$, así la fdp para x es:

$$f(x) = \frac{1}{60} e^{-\frac{1}{60}x}, \text{ si } x > 0$$

con lo que la ftp es

$$F(x) = 1 - e^{-\frac{1}{60}x}, \text{ si } x > 0$$

Con lo que la probabilidad de que el marcapasos dure menos de 6 años es:

$$P(x \leq 72) = 1 - e^{-\frac{1}{60}72} = 0,6988 \approx 0,70$$

La distribución Normal o Gausstiana, $X \sim N(\mu, \sigma^2)$

Rincón de la Bioestadística

Sea X una variable continua con recorrido R; diremos que X tiene una distribución normal (o gaussiana) si su fdp es:

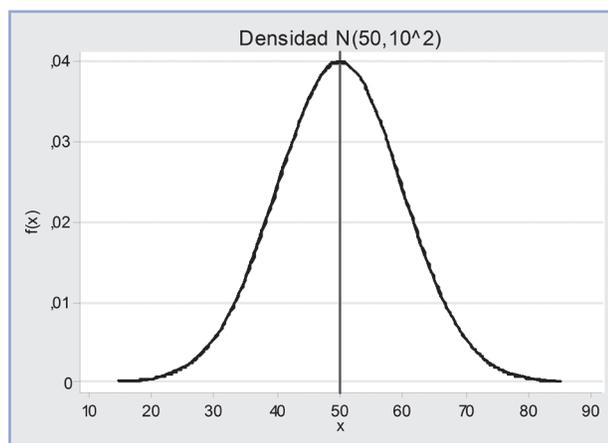
$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}, -\infty < x < \infty, \mu \in R, \sigma \in R^+$$

El gráfico de la densidad $N(\mu, \sigma^2)$ es una curva tal que:

- tiene máximo absoluto en $x = \mu$
- es simétrica respecto a la vertical $x = \mu$
- tiene puntos de inflexión en $x = \mu - \sigma$ y $x = \mu + \sigma$
- se aproxima asintóticamente al eje de abscisas, lo que se refleja en la relación

$$f(\mu - 3\sigma) = (\mu + 3\sigma) = \frac{1}{100} f(\mu)$$

Figura 13.



La esperanza y la varianza son:

$$E(X) = \mu$$

$$Var(X) = \sigma^2$$

La distribución normal estándar o típica

Si $z \sim N(0,1)$ se habla de la distribución normal estándar o típica, así:

$$F(Z) = \int_{-\infty}^z \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{z^2}{2}} dz = \phi(Z)$$

función que se encuentra tabulada.

Estandarización de variables aleatorias normales

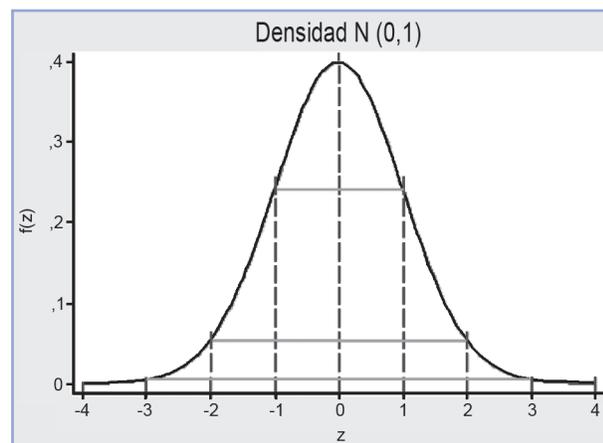
La estandarización de una variable aleatoria normal, es la transformación de dicha variable en una variable con distribución normal estándar, este proceso se obtiene usando el siguiente teorema:

Si $X \sim N(\mu, \sigma^2)$ entonces $z = \frac{X - \mu}{\sigma} \sim N(0,1)$

Al valor de z se le llama puntaje típico y representa la distancia de X a su promedio en unidades de desviación estándar.

En consecuencia, al estudiar la distribución normal estándar, se pueden generalizar algunas cosas de interés, como las probabilidades que se muestran en la Figura 14:

Figura 14.



Es decir, la probabilidad de encontrarse en torno al promedio en ± 1 desviación estándar es 68,3%, ± 2 desviaciones estándar es 95,5% y en ± 3 desviaciones estándar es 99,3%. Este resultado permite tener una respuesta aproximada a la interrogante si una colección de datos tiene una distribución normal.

Algunos percentiles clásicos de la normal estándar:

P_z	z
1,0%	-2,33
2,5%	-1,96
5,0%	-1,64
10,0%	-1,28
50,0%	0,00
90,0%	1,28
95,0%	1,64
97,5%	1,96
99,0%	2,33

Rincón de la Bioestadística

Propiedades de la distribución normal

Algunas propiedades de la distribución normal son las siguientes:

- a) Si $X \sim N(\mu, \sigma^2) \rightarrow Y = a + b \cdot X \sim N(a + b \cdot \mu, b^2 \sigma^2)$
- b) Si $X \sim N(\mu_x, \sigma_x^2)$ e $Y \sim N(\mu_y, \sigma_y^2)$ y además X independiente de $Y \rightarrow X \pm Y \sim N(\mu_x \pm \mu_y, \sigma_x^2 + \sigma_y^2)$
- c) Si son independientes tales que $X_i \sim N(\mu_i, \sigma_i^2) \rightarrow \{X_i\}_{i=1}^n$

- d) Si son independientes e idénticamente distribuidos $N(\mu, \sigma^2) \rightarrow \sum_{i=1}^n X_i \sim N(\sum_{i=1}^n \mu_i, \sum_{i=1}^n \sigma_i^2) \sim N(n\mu, n\sigma^2)$

Tal vez uno de los resultados más notables de la estadística, sea el conocido **Teorema Central del Límite**, cuyo enunciado es:

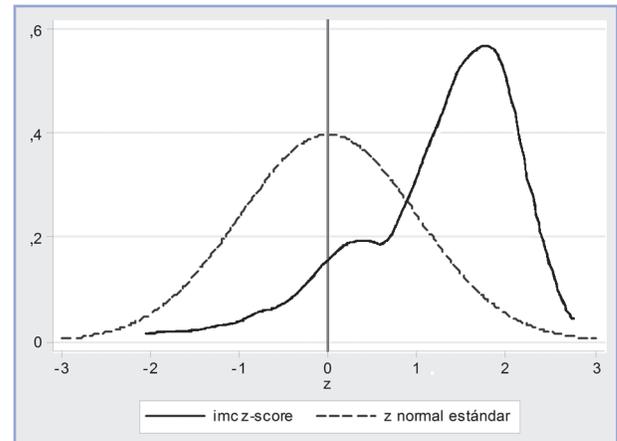
Si $\sum_{i=1}^n X_i \sim$ son independientes e idénticamente distribuidas tales que $E[X] = \mu$ y $\text{Var}[X] = \sigma^2 \rightarrow \{X_i\}_{i=1}^n \sim N(n\mu, n\sigma^2)$ cuando $\sum_{i=1}^n X_i \sim$. Este teorema también se puede enunciar del siguiente modo:

Si $\{X_i\}_{i=1}^n$ son independientes e idénticamente distribuidas tales que $E[X] = \mu$ y $\text{Var}[X] = \sigma^2 \rightarrow z = \frac{X - \mu}{\frac{\sigma}{\sqrt{n}}} \sim N(0,1)$ cuando $n \rightarrow \infty$. Este teorema es básico para construir la inferencia estadística paramétrica.

La distribución normal, es la distribución más usada y abusada por el usuario de la estadística. La forma de la clásica campana de Gauss, nos da la idea común de normalidad, esto es “ni mucho ni poco”, sin embargo la normalidad estadística no siempre coincide con el concepto de normalidad clínica.

La Figura 15, muestra la diferencia distributiva del índice de masa corporal estandarizado (referencia CDC 2000) de un grupo de escolares chilenos respecto a la distribución teórica que es la normal estándar. Se puede deducir que este grupo de niños es aproximadamente 2 desviaciones estándar más obeso que la referencia:

Figura 15





Sociedad Chilena
de Endocrinología
y Diabetes



THE HORMONE
FOUNDATION

Referencia

“Patient Guide to the Management of Maternal Hypothyroidism Before, During and After Pregnancy” (2007) de la Hormone Foundation (www.hormone.org), la filial de enseñanza pública de la Endocrine Society de Estados Unidos.

Hipotiroidismo materno. Guía de cuidados para antes y durante el embarazo y para después del parto

El embarazo de por sí produce cambios sustantivos en los niveles de las hormonas tiroideas en la mujer normal. El embarazo influye en el funcionamiento tiroideo, y a su vez, el funcionamiento tiroideo repercute en el curso y futuro del embarazo y el desarrollo del feto. Lo anterior hace necesario aclarar algunas consideraciones sobre el cuidado que la futura madre debe tener al respecto. Por último, es importante saber que aproximadamente el 7% de las madres presenta alteración de su función tiroidea pasado un año desde el parto.

Esta guía se refiere a la condición de hipotiroidismo, es decir el estado en que el tiroides produce menos hormonas tiroideas que las que el organismo requiere.

Durante el primer trimestre del embarazo, las hormonas tiroideas provenientes de la madre son las que suplen las necesidades del feto. Así, si la madre tiene una baja producción de hormonas tiroideas, el niño en gestación puede estar en condición de hipotiroidismo, lo cual ocurre en el tiempo crítico para el desarrollo de su cerebro produciendo un efecto negativo sobre su capacidad mental. También el estado de hipotiroidismo se asocia a mayor frecuencia de aborto o también de parto prematuro, cuando este sucede tres o más semanas antes de la fecha de término.

Esta guía resume, en un vocabulario no técnico, los principales puntos que contiene la guía elaborada por especialistas de gran experiencia en el tema.

¿Qué madre o futura madre está en riesgo de tener hipotiroidismo durante el embarazo?

1. La causa más importante en el mundo de hipotiroidismo es la deficiencia de yodo en la alimentación, situación que en Chile no es un problema dado que la sal de comer aporta el yodo necesario. Sin embargo, dado que la demanda de yodo aumenta notoriamente durante el embarazo y luego también durante la lactancia, es importante que la madre reciba suplemento con vitaminas que contengan además yodo.
2. Si consideramos sólo a las mujeres que tienen una adecuada ingesta de yodo, la causa más frecuente de hipotiroidismo es el daño autoinmune de la glándula tiroides conocido como enfermedad o tiroiditis de Hashimoto. Los anticuerpos generados por la propia mujer atacan y destruyen su tiroides e impiden su funcionamiento normal. Estos anticuerpos pueden ser detectados fácilmente en una muestra de sangre, lo cual certifica el diagnóstico.
3. Otras causas menos frecuentes son haber sido operada de la glándula por tumores benignos o malignos, o haber recibido I 131 como tratamiento de hipertiroidismo.
Dados los efectos negativos del hipotiroidismo sobre el embarazo es recomendable conocer el estado de la función del tiroides materno antes de iniciar la gestación.

¿Cuáles son las condiciones que generan más riesgo de hipotiroidismo, y que por lo tanto hacen necesario que sean evaluadas?

1. Cuando existe una historia familiar importante de parientes con enfermedad tiroidea.
2. Cuando hay síntomas sugerentes de la enfermedad como sensación de frío, ganancia de peso, falta de energía, estado depresivo, piel seca, constipación, torpeza mental, etc.
3. Cuando existe el antecedente de haber tenido hipotiroidismo o hipertiroidismo, o haber sido tratada con hormona tiroidea o yodo radioactivo, o haber sido operada de la glándula tiroides.
4. Cuando se recibe tratamiento prolongado con medicamentos como carbonato de litio o la propia hormona tiroidea.

Educación a Pacientes

5. Haber tenido, en embarazos anteriores, depresión o tiroiditis post parto (ver artículo Rev Endo Diab 2008; 1 (3): 203-204).
6. Tener bocio.
7. Tener o haber tenido anticuerpos anti tiroideos positivos, diabetes tipo 1 u otras enfermedades autoinmunes.
8. Tener historia de abortos o de partos prematuros en embarazos anteriores.
9. Haber sido operado de la hipófisis o haber recibido radioterapia de esa zona.

En cualquiera de las circunstancias anteriores debe sacarse una muestra de sangre para medir TSH y tiroxina con el ánimo de mantener los niveles normales propios del embarazo, que no son los mismos que los de la mujer no embarazada. Como el embarazo produce aumento de la demanda de hormona tiroidea, si la madre ya venía tomando tiroxina desde antes de embarazarse, la dosis debe ser ajustada a estos mayores requerimientos, que pueden ser del orden de 30 a 50% en las primeras 4 a 8 semanas del embarazo. Al contrario, después del parto la dosis deberá ser disminuida. Durante la lactancia es necesario que la ingesta de yodo no sea inferior a 250 ug en 24 horas.

Autoevaluación

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

1. En relación a la fisiopatología de la amenorrea hipotalámica funcional que se presenta en la anorexia nerviosa, es correcto afirmar que:

- a) Se produce aumento de leptina, lo que disminuye los pulsos de GnRH.
- b) El aumento de CRH y la disminución de leptina producen inhibición de la secreción pulsátil de GnRH.
- c) En la osteoporosis asociada los factores implicados son el hipoestrogenismo, la disminución de IGF-1, aumento de cortisol plasmático y disminución de leptina.
- d) Respecto del eje somatotrofo se puede constatar aumento de GH e IGF-1.
- e) Sólo las opciones b) y c) son correctas.

2. En relación a la patogenia molecular del cáncer tiroideo, señale la alternativa falsa:

- a) La mutación en BRAF se asocia a mayor riesgo de compromiso ganglionar cervical en el cáncer papilar de tiroides.
- b) El cáncer medular de tiroides se caracteriza por la presencia de RET-PTC.
- c) La mutación del proto-oncogen RAS es más prevalente en pacientes con cáncer folicular que en aquellos con cáncer papilar de tiroides.
- d) Las terapias moleculares con inhibidores de tirosina-kinasas sólo han logrado remisión parcial y temporal del tumor en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.
- e) En la actualidad, las terapias moleculares están restringidas a pacientes con cáncer progresivo de tiroides que no responde a tratamiento con yodo radioactivo.

3. Respecto a los factores de mal pronóstico en cáncer de tiroides, señale la alternativa falsa:

- a) La mutación de BRAF afecta la capacidad de captar yodo de la célula folicular a través de mecanismos epigenéticos.
- b) A medida que se desdiferencia, la célula folicular expresa menos NIS y más receptores GLUT 1.
- c) La mutación RET-PTC se asocia a mayor mortalidad por cáncer papilar de tiroides.
- d) La presencia de nódulos captantes en el estudio con PET FDG es un factor de mal pronóstico y se asocia a mayor mortalidad por cáncer de tiroides.
- e) Los pacientes mayores de 40 años logran un menor porcentaje de remisión completa al ser tratados con yodo radioactivo.

4. Los pacientes en tratamiento anti retroviral por HIV presentan con mucha frecuencia trastornos lipídicos. Señale lo correcto en relación con su manejo terapéutico:

- a) No presentan diferencias comparadas con pacientes dislipidémicos no HIV.
- b) El fármaco indicado en estos casos es un fibrato.
- c) Las drogas inhibidoras de las proteasas presentan interacciones adversas al asociarse con lovastatina y simvastatina.
- d) La respuesta al tratamiento hipolipemiante es inferior a la de los sujetos no HIV.
- e) Las opciones c) y d) son correctas.

Autoevaluación

5. El control intensivo de la hiperglicemia en el infarto agudo del miocardio (IAM) es recomendado por las Guías Clínicas del American College of Cardiology, American Heart Association y muchas otras sociedades científicas. Por otro lado, se ha demostrado que la hipoglicemia que se presenta en este período, se asocia a mayor mortalidad. En este contexto, señale la aseveración correcta:

- a) La hipoglicemia inducida por la infusión de insulina se asocia a mortalidad intrahospitalaria.
- b) La mortalidad se relaciona con el nivel de glucosa al ingreso.
- c) La hipoglicemia es más importante en pacientes con IAM tratados con insulina.
- d) La hipoglicemia que aparece en pacientes con IAM no tratados con insulina, se asocia con mayor mortalidad y ello tiende a ocurrir en pacientes más averiados y con patologías concomitantes.
- e) Ningunas las anteriores.

6. En relación con la posible curación de la Diabetes Tipo 1:

- a) El trasplante de páncreas es el procedimiento que ha mostrado mejor resultado a largo plazo.
- b) Una nueva forma de tratamiento potencialmente curativo, consiste en el trasplante autólogo, no mielo ablativo de células madres hematopoyéticas.
- c) El tratamiento inmunosupresor en individuos con alto riesgo genético de Diabetes Tipo1 y altos títulos de anticuerpos anti GAD, anti- islotes (ICA) y anti tirosina fosfatasa IA2, previene el desarrollo de la Diabetes Tipo 1.
- d) El trasplante de células beta pancreáticas es un procedimiento menos agresivo cuya aplicación se ha generalizado ampliamente en los países con mayor desarrollo tecnológico.
- e) La inducción de la producción de insulina en células madres adultas o embrionarias es la vía más promisoriosa y cercana a tener aplicación clínica.

7. En relación a los macroadenomas hipofisarios no funcionantes tratados quirúrgicamente, ¿Cuál de las siguientes alternativas no es predictora de crecimiento tumoral?:

- a) Invasión del seno cavernoso.
- b) Extensión supra o infraselar importante.
- c) Invasión de la duramadre.
- d) Ki-67 bajo.
- e) Diagnóstico inmunohistoquímico de adenoma hipofisario secretor silente.

8. La complicación más frecuente de la radioterapia en macroadenomas hipofisarios no funcionantes es:

- a) Alteraciones cognitivas.
- b) Hipopituitarismo.
- c) Compromiso del quiasma óptico.
- d) Tumores cerebrales.
- e) Todas las opciones anteriores son frecuentes.

Autoevaluación

9. Ante un remanente tumoral intraselar pequeño después de la resección transesfenoidal de un macroadenoma hipofisiario no funcionante. ¿Cuál sería la conducta más adecuada si la hipófisis del paciente está funcionalmente indemne?

- a) Seguimiento con exámenes hormonales y RM de silla turca.
- b) Radiocirugía del remanente.
- c) Radioterapia del remanente.
- d) Indicar nueva resección transesfenoidal.
- e) Las opciones c) y d) son correctas.

10. La baja tasa de fertilidad en mujeres con hiperplasia suprarrenal congénita clásica ha sido asociado a los siguientes factores, excepto:

- a) Disforia de género.
- b) Dificultad para una adecuada cópula secundaria a la cirugía correctora.
- c) Síndrome de ovarios poliquísticos.
- d) Efecto de la hipersecreción androgénica en la capacidad del endometrio para anidar el embrión.
- e) Ausencia de cuerpo lúteo.

11. Usted atiende una mujer en edad fértil, con Hiperplasia Suprarrenal Congénita bien controlada, y que tuvo una adecuada cirugía correctora de sus genitales. Ella pregunta: Si deseo embarazarme, ¿Cuál es la probabilidad de tener un RN vivo? Su respuesta sería...

- a) 95,0%.
- b) 91,3%.
- c) 88,9%.
- d) 76,5%.
- e) < 50,0%.

12. Una paciente con Hiperplasia Suprarrenal Congénita busca fertilidad, pero tiene mal control de su hiperplasia. Con el objetivo de optimizar su tratamiento y aumentar la posibilidad de un embarazo espontáneo. ¿Cuál de las siguientes medidas no le parecen adecuadas?

- a) Optimizar su tratamiento durante por lo menos seis meses.
- b) El objetivo es tener una Progesterona < 0,63 ng/mL (< 2 nmol/L) en fase folicular.
- c) Usar dexametasona antes y durante el embarazo en toda mujer con CAH.
- d) Usar prednisona tres veces al día y aumentar dosis si fuera necesario.
- e) Lograr una Actividad de Renina Plasmática normal. Para ello se debe incrementar la dosis de fludrocortisona ya que el aumento de la progesterona puede tener su origen en la vía enzimática de la aldosterona.

Noticias

Noticias desde la SOCHED y otros

La Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes fue convocada por el Ministerio de Salud para dar su opinión experta y elaborar las Guías Ministeriales de manejo del hipotiroidismo. En esta actividad participaron los Drs. Nelson Wohllk, Jorge Sapunar y Pedro Pineda. Las guías están próximas a ser difundidas.

Entre los días 25 y 29 de Mayo, la Sociedad adhirió a la celebración de la "Semana Internacional de la Tiroides", iniciativa de la Federación Internacional de Tiroides. La coordinación estuvo a cargo del Dr. Pedro Pineda, participando también los Drs. Lorena Mosso y Nelson Wohllk. En la oportunidad se efectuaron actividades educativas y de difusión a la comunidad, presencia de socios en medios de comunicación y cursos a médicos generales en las ciudades de Temuco, Viña del Mar, Santiago y Antofagasta. Hubo una muy buena acogida de parte de la población.

Se inició la difusión del "Curso Internacional de Patología Hipofisiaria". El curso estará dirigido por los Drs. Carmen Carrasco y Carlos Stehr y se efectuará en el Caesar Business, Santiago Centro, los días 28 y 29 de Agosto de 2009. Cuenta con destacados invitados que analizarán diferentes aspectos de la patología hipofisiaria. Está dirigido a endocrinólogos, pediatras, ginecólogos, neurocirujanos y otros especialistas involucrados en el tratamiento de pacientes con patología hipofisiaria. Detalles del programa en página web (www.soched.cl).

En sesión de Directorio del 4 de Junio, se presentó el programa final del XX Congreso de la Sociedad. Consulta un curso precongreso dedicado a emergencias endocrinas con un enfoque adulto y pediátrico. Ya está confirmada la asistencia de los profesores invitados extranjeros Scott Rivkees, Hartmut Neumann, Pinchas Cohen, Guillermo Umpierrez y Sadaf Farooqi, quienes actualizarán diferentes tópicos relacionados con diabetes y endocrinología. En este congreso se dará inicio al programa de conferencias "Premio al mejor Trabajo" y "Premio al Investigador Destacado". Invitamos a los socios, médicos y equipo de salud interesados en la endocrinología y la diabetes a asistir y participar activamente en el Congreso.

La Dra. Soledad Hidalgo, del grupo de Endocrinología del Hospital San Borja Arriarán fue designada como Secretaria Ejecutiva del Congreso SOCHED 2010. Dio inicio a sus actividades asistiendo al ENDO 2009.

La Sociedad Chilena de Endocrinología, representada por los Drs. E. Bobadilla y G. Iñiguez participó en reuniones en Fonasa con la finalidad de incorporar, en la codificación del Fondo Nacional de Salud, exámenes de la especialidad que no están considerados en las actuales prestaciones de salud.

La Dra. Gloria López, representó a la SOCHED en la Asamblea General de Socios de FEPAEN, efectuada en el reciente Congreso COPAEN, en Venezuela. En la oportunidad, Chile fue elegido entre los países que tendrá un representante en el comité científico de la Federación

Panamericana de Endocrinología. El Dr. Ruy Lira de Brasil fue elegido Vicepresidente y como sede del próximo Congreso de la Asociación se eligió a Cuba.

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

Calendario 2009 de Reuniones Clínicas

Reunión Clínica SOCHED

Fecha: Sábado 11 de Julio (9:30 a.m.)

Endocrinología Hospital Salvador.

Diabetes Hospital San Juan de Dios.

Fecha: Sábado 8 de Agosto (9:30 a.m.)

Endocrinología Hospital de Temuco.

Pediatría Hospital San Juan de Dios.

Fecha: Sábado 12 de Septiembre (9:30 a.m.)

Endocrinología Hospital San Borja-Arriarán.

Diabetes Hospital del Salvador.

Fecha: Sábado 10 de Octubre (9:30 a.m.)

Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Endocrinología o Diabetes Grupo Clínicas Privadas y Hospitales Institucionales.

Lugar: Auditorio Centro Saval Manquehue. Santiago

Página web: www.soched.cl

Cursos, Simposios y Congresos

Curso Internacional de Patología Hipofisiaria

Fecha: 28 y 29 de Agosto. Santiago

Lugar: Caesar Business, Santiago

Página web: www.soched.cl

Simposio Internacional Multidisciplinario de Oncología Endocrina

Fecha: 2 y 3 de Octubre

Lugar: Hotel Intercontinental, Santiago

Página web: www.soched.cl

XXI Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Fecha: 12 al 14 de Noviembre

Lugar: Hotel Enjoy, Coquimbo

Cursos Internacionales 2009

International Symposium on Pagets Disease

Fecha 8 al 9 de Julio

Lugar: Oxford, Reino Unido

Página web: www.janet-crompton.com

36th Annual Meeting of the American Association of Diabetes Educators

Fecha: 5 al 8 de agosto
Lugar: Atlanta, USA
Página web: www.aadenet.org

8th Congress of the European Society of Gynecology

Fecha: 10-13 septiembre
Lugar: Roma, Italia
Página web: www.seg2009.com

Board Review 2009 The Endocrine Society

Fecha: 6 al 7 de Octubre
Lugar: Atlanta, USA
Página web: www.endo-society.org

14th World Congress of Gynecological Endocrinology

Fecha: 7 Marzo 2010
Lugar: Florencia, Italia.
Página web: www.isge2010.com

Aviso de concurso para cargos de médicos endocrinólogos

El Departamento de Endocrinología de la Pontificia Universidad Católica de Chile requiere contratar médicos endocrinólogos para la atención ambulatoria de pacientes adultos de la especialidad. Esta labor se efectúa en el Centro Diagnóstico San Joaquín, Avda. Vicuña Mackenna 4668. Los horarios de atención, frecuencia semanal y la remuneración a recibir en la modalidad de pago por honorarios, se explicitarán a los interesados que se comuniquen a la siguiente dirección electrónica: endocrin@med.puc.cl

La atención externa del departamento totaliza a la fecha 6.000 atenciones anuales de endocrinología de adultos, y excluye patologías como la Diabetes Mellitus y Obesidad.

Los médicos que se incorporen a esta atención podrán interactuar estrechamente con los miembros del Departamento y asistir a las Reuniones Clínicas semanales del mismo.

Respuestas de la autoevaluación

- PREGUNTA 1: Respuesta correcta: e)
Blazej Meczekalski; Agnieszka Podfigurna-Stopa; Alina Warenik-Szymankiewicz; Andrea Riccardo Genazzani. 2008. Functional hypothalamic amenorrhea: Current view on neuroendocrine aberrations. *Gynecological Endocrinology* 24 (1): 4-11.
- PREGUNTA 2: Respuesta correcta: b)
Baudin E, Schlumberger M. 2007. New therapeutic approaches for metastatic thyroid Carcinoma. *Lancet Oncol* 8: 148-156.
- PREGUNTA 3: Respuesta correcta: c)
Sherman S. 2009. Advances in Chemotherapy of Differentiated Epithelial and Medullary Thyroid Cancers. *J Clin Endocrin Metab*. First published ahead of print March 3, 2009 as doi:10.1210/jc.2008-0923.
- PREGUNTA 4: Respuesta correcta: e)
Silverberg MJ, Leyden W, Hurley L, Go AS et al. 2009. Response to newly prescribed lipid-lowering therapy in patients with and without HIV infection. *Ann Intern Med* 150: 301-313.
- PREGUNTA 5: Respuesta correcta: d)
Kosibord M, Inzuchi S, Goyal A, Kumholz HM et al. 2009. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with myocardial infarction. *JAMA* 301 (15): 1556-1564.
- PREGUNTA 6: Respuesta correcta: b)
Couri CEB, Olivera MCB, Stracieri ABP, Moraes DA et al. 2009. C peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cells transplantation in newly diagnosed type1 diabetes mellitus. *JAMA* 301: 1573-1579.
- PREGUNTA 7: Respuesta correcta: d)
Minniti G, Jaffrain-Rea ML, Osti M, Cantore G, et al. 2007. Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas: from conventional to modern stereotactic radiation techniques *Neurosurg Rev* 30: 167-176.

Honneger J Prettin C, Feuerhake F, et al. 2003. Expression of Ki-67 antigen in nonfunctioning pituitary adenomas: correlation with growth velocity and invasiveness *Neurosurg* 99: 674-679.
- PREGUNTA 8: Respuesta correcta: b)
Boelaert K and Gittoes N. 2001. Radiotherapy for nonfunctioning pituitary adenomas. *European Journal of Endocrinology* 144: 569-575.
- PREGUNTA 9: Respuesta correcta: a)
Dekkers OM, Pereira AM, Roelfsema F, Voormolen JHC et al. 2006. Observation alone after transsphenoidal surgery for nonfunctioning pituitary adenoma *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1796-1801.
- PREGUNTA 10: Respuesta correcta: e)
Román AC, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. 2009. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia: normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Feb 25. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19250265.
- PREGUNTA 11: Respuesta correcta: d)
Román AC, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. 2009. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia: normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Feb 25. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19250265.
- PREGUNTA 12: Respuesta correcta: c)
Román AC, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. 2009. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia: normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Feb 25. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19250265.