

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

Sumario

Editorial

Comunicación científica y autoría.
pág. 180

Artículos Originales

Trasplante simultáneo de páncreas y riñón
en diabetes mellitus tipo 1: experiencia
de un centro en Chile.
pág. 182

Caracterización del compromiso óseo previo
al trasplante hepático.
pág. 189

Casos Clínicos

Resistencia a hormonas tiroideas no asociada
a mutación de la isoforma beta del receptor
de hormonas tiroideas: caso clínico.
pág. 194

Miopatía grave de curso agudo en un paciente
con hipotiroidismo reciente y asintomático.
pág. 198

Utilidad del PET/CT con análogos de
somatostatina marcados con Ga⁶⁸ en el
diagnóstico de síndrome de Cushing secundario
a tumor neuroendocrino pancreático.
pág. 201

Artículos por Invitación

Aldosterona, una hormona pluripotencial:
efectos en el riñón, sistema cardiovascular,
cerebro y síndrome metabólico.
pág. 205

Imágenes de tumores endocrinos del
páncreas y del intestino.
pág. 213

Summary

Editorial

Authorship of scientific communication.
pp. 180

Original Articles

Simultaneous kidney and pancreas
transplantation in patients with type 1
diabetes and chronic renal failure.
Experience in 12 patients in Chile.
pp. 182

Bone mineral density of patients with
cirrhosis prior to liver transplantation.
pp. 189

Case Reports

Thyroid hormone resistance with negative
mutation of the beta isoform of the thyroid
receptor. Report of one case.
pp. 194

Severe myopathy in a hypothyroid patient.
Report of one case.
pp. 198

Pancreatic neuroendocrine tumor diagnosed
with positron emission tomography/ct scan
(PET/CT). Report of one case.
pp. 201

Invited Reviews

Aldosterone, a pluripotential hormone:
effects on kidney, cardiovascular system,
brain and metabolic syndrome.
pp. 205

Images of endocrine tumors of the
pancreas and bowel.
pp. 213

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

Secretaria

Srta. Katterine Aravena Hernández

Comité Editorial Asesor

Dra. Sylvia Asenjo M.

Dra. Carmen Carrasco M.

Dr. Fernando Cassorla G.

Dra. Andreína Cattani O.

Dra. Ethel Codner D.

Dr. Oscar Contreras O.

Dr. Carlos Fardella B.

Dr. Gilberto González V.

Dra. Gladys Larenas Y.

Dr. Claudio Liberman G.

Dr. Rodrigo Macaya P.

Dr. Alberto Maiz G.

Dra. Elisa Marusic B.

Dr. Fernando Munizaga C.

Dr. Santiago Muzzo B.

Dr. Francisco Pérez B.

Dr. Pedro Pineda B.

Dr. José A. Rodríguez P.

Dr. Jorge Sapunar Z.

Dra. María J. Serón-Ferré

Dra. Teresa Sir P.

Dr. Néstor Soto I.

Dra. Paulina Villaseca D.

Dr. Nelson Wohllk G.

Dpto. Pediatría Universidad de Concepción.

Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

IDIMI / Hospital San Borja Arriarán.

Dpto. Pediatría Pontificia Universidad Católica de Chile.

IDIMI / Hospital San Borja Arriarán.

Dpto. Radiología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera.

Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.

Dpto. Ginecología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dpto. Nutrición/Diabetes Pontificia Universidad Católica de Chile.

Unidad Fisiopatología Universidad de los Andes.

Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.

Dpto. Pediatría INTA, Universidad de Chile.

Dpto. Nutrición Facultad de Medicina Universidad de Chile.

Dpto. Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile.

Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Unidad de Endocrinología Hospital Regional de Temuco.

Lab. Cronobiología Universidad de Chile.

Lab. Endocrinología y Metabolismo Hospital San Juan de Dios.

Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán.

Dpto. Endocrinología Pontificia Universidad Católica de Chile.

Dpto. Endocrinología Hospital del Salvador.

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

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

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

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

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

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

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

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes 2011

Valor de las Suscripciones:

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

Todos los valores señalados precedentemente incluyen IVA.

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

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

Dirección Postal Revista SOCHED

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

Tel: (56) - 02 - 223 0386

(56) - 02 - 753 5555

Fax: (56) - 02 - 753 5556

e-mail: revendodiab@soched.cl

Producción

Editorial IKU Ltda.

Manquehue Sur 520 Of. 328, Las Condes.

Santiago de Chile.

Tel/Fax (2) 212 63 84

E-mail: mcristina@editorialiku.cl



Fundada el 4 de Junio de 1958.

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

Directorio 2011 - 2013

Presidente

Dr. Néstor Soto I.

Past Presidente

Dr. Nelson Wohllk G.

Vicepresidente

Dr. Gilberto González V.

Secretaria General

Dra. Carmen Carrasco M.

Tesorero

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Directores

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

Invitada como representante de Becados

Dra. Patricia Gómez G.

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

Comité Científico

Comité de Investigación

Comité de Ética

Comité de Socios

Comité de Docencia

Comité Página Web

Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Secretaria: Sra. Ximena Quinteros F.

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

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

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

Contenido

Editorial

Comunicación científica y autoría.
José M. López M.

180

Artículos Originales

Trasplante simultáneo de páncreas y riñón en diabetes mellitus tipo 1: experiencia de un centro en Chile.

Andrea Alba, Jorge Morales, Mario Ferrario, Carlos Zehnder, Jorge Aguiló, Carlos Zavala, Cristina Herzog, Lorena Calabran, Luis Contreras, Ricardo Espinoza, Erwin Buckel y Juan Alberto Fierro.

182

Caracterización del compromiso óseo previo al trasplante hepático.

Gilberto González V., Patricio Salman M., Blanca Norero M., Pilar Domínguez B., Marco Arrese J., Jorge Martínez C. y Rosa María Pérez A.

189

Casos Clínicos

Resistencia a hormonas tiroideas no asociada a mutación de la isoforma beta del receptor de hormonas tiroideas: caso clínico.

Carmen Carrasco M., Patricio Michaud Ch., Rodrigo Bancalari D. y Andreina Cattani O.

194

Miopatía grave de curso agudo en un paciente con hipotiroidismo reciente y asintomático.

Alejandra Martínez G. y Eugenio Arteaga U.

198

Utilidad del PET/CT con análogos de somatostatina marcados con Ga⁶⁸ en el diagnóstico de síndrome de Cushing secundario a tumor neuroendocrino pancreático.

Nevenka Vucetich B., Daniel Carvajal H., Cecilia Besa C., Nicolás Jarufe C., Enrique Norero M. y Carlos Fardella B.

201

Artículos por Invitación

Aldosterona, una hormona pluripotencial: efectos en el riñón, sistema cardiovascular, cerebro y síndrome metabólico.

Sebastián E. Bravo-Grau y Elisa T. Marusic

205

Imágenes de tumores endocrinos del páncreas y del intestino.

Alvaro Huete G.

213

Entrevista

Dr. Mark Molitch.
Carmen Carrasco.

227

Ética Humanismo y Sociedad

De tal palo... ¿Determinismo o libertad?
José Carlos Bermejo.

229

Personajes de la Endocrinología

Dr. James M. Tanner.
Alejandro Martínez A.

231

Rincón de la Bioestadística

Tópicos de análisis de sobrevida: primera parte.
Gabriel Cavada Ch.

232

Educación de pacientes

Control continuo de la glucosa en la sangre.
Adaptado de Hormone Foundation, USA.

235

Autoevaluación

Preguntas de endocrinología, endocrinología infantil y diabetes mellitus.
José M. López M., Gloria López S. y Hernán García B.

236

Noticias desde la SOCHED

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos.

239

Content

Editorial

Authorship of scientific communication.
José M. López M.

180

Original articles

Simultaneous kidney and pancreas transplantation (SKPT) in patients with type 1 diabetes and chronic renal failure. Experience in 12 patients in Chile.

Andrea Alba, Jorge Morales, Mario Ferrario, Carlos Zehnder, Jorge Aguiló, Carlos Zavala, Cristina Herzog, Lorena Calabran, Luis Contreras, Ricardo Espinoza, Erwin Buckel and Juan Alberto Fierro.

182

Bone mineral density of patients with cirrhosis prior to liver transplantation.

Blanca Norero M., Pilar Domínguez B., Marco Arrese J., Jorge Martínez C. and Rosa María Pérez A.

189

Case reports

Thyroid hormone resistance with negative mutation of the beta isoform of the thyroid receptor. Report of one case.

Carmen Carrasco M., Patricio Michaud Ch., Rodrigo Bancalari D. and Andreina Cattani O.

194

Severe myopathy in a hypothyroid patient. Report of one case.

Alejandra Martínez G. and Eugenio Arteaga U.

198

Pancreatic neuroendocrine tumor diagnosed with positron emission tomography/ct scan (PET/CT). Report of one case.

Nevenka Vucetich B., Daniel Carvajal H., Cecilia Besa C., Nicolás Jarufe C., Enrique Norero M. and Carlos Fardella B.

201

Invited review

Aldosterone, a pluripotential hormone: effects on kidney, cardiovascular system, brain and metabolic syndrome.

Sebastián E. Bravo-Grau and Elisa T. Marusic

205

Images of endocrine tumors of the pancreas and bowel.

Alvaro Huete G.

213

Interview

Dr. Mark Molitch.
Carmen Carrasco.

227

Ethics, humanism and society

Like father... determinism or freedom?
José Carlos Bermejo.

229

Outstanding endocrinologists

Dr. James M. Tanner.
Alejandro Martínez A.

231

Biostatistics corner

Topics survival analysis: part one.
Gabriel Cavada Ch.

232

Patient education

Continuous monitoring of blood glucose.
Adapted from Hormone Foundation, USA

235

Self-assessment

Questions about endocrinology and pediatric endocrinology.
José M. López M., Gloria López S. and Hernán García B.

236

News from SOCHED

Calendar of courses, symposia and meetings.

239

Editorial

Comunicación científica y autoría

Authorship of scientific communication

El reconocimiento formal por parte de otros para quién es autor de cualquier obra tiene innegables fundamentos, que dicen relación con la psicología (a todos y a cada cual le es importante que se identifique su contribución), la ética (principio de justicia), el orden administrativo (contar con un referente conocido a quién solicitar mayor información o dirigir los eventuales cuestionamientos a esa obra), etc. La autoría está clara y explícitamente regulada en el mundo comercial y económico a través de las patentes de invención o títulos de pertenencia. En el ámbito de la comunicación científica, que da cuenta de los avances de la experiencia médica y la investigación, la autoría está regulada por los propios órganos de publicación, que mayoritariamente son revistas científicas, impresas o electrónicas. Las publicaciones exigen, previamente al proceso de revisión de pares, contar con la declaración de cada autor y coautor que certifique su condición de tal, a la vez que especifique el tenor y la magnitud de su contribución. Obviamente, la pertinencia y veracidad de esta información radica en última instancia en quién es requerido de aportarla y en el investigador líder o autor principal que debe tener un grado de confianza sobre sus colaboradores. La historia de las publicaciones científicas, da cuenta desgraciadamente de faltas graves en este campo que han recibido la sanción de la comunidad científica. Sin entrar en este tipo de problemas mayores, con evidentes faltas a la ética, hay una situación frecuente y repetitiva en nuestra comunidad médica que trasunta no una mala intención, sino desconocimiento sobre lo que realmente significa y se deriva del hecho de reconocer a alguien como autor. Esta editorial pretende llamar la atención de los lectores al respecto.

El primer requisito para sustentar autoría es que la persona que ingresa su nombre debe haber contribuido en forma substancial a la generación de lo que se comunica, su ejecución, análisis y presentación de la información para su eventual publicación. Todo lo anterior queda trunco e invalida la autoría si no se da la segunda condición que es que esa persona debe estar capacitada para entender la totalidad del trabajo, incluida su presentación y ser capaz de discutirlo en extenso con sus pares. No corresponde ni amerita el concepto de autoría para aquella persona que es incluida por razones laterales (aportó pacientes, sin tomar parte del protocolo, hizo exámenes sin inmiscuirse más allá del resultado que entregó, etc.). Esta coyuntura es de común ocurrencia en nuestra literatura médica nacional; basta, como prueba, ver como en la presentación de un caso clínico interesante aparece una lista de seis a más autores. A primera vista, es claro que el sentido de la autoría está siendo manipulado y forzado. En general, sólo los estudios multicéntricos o las investigaciones de gran complejidad y aliento son los que con razón pueden exhibir listas extensas de autores, aunque para cada centro o área en particular valen las mismas consideraciones anteriores.

Los elementos que la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes considera en el análisis y la aceptación de la autoría, son: a) origen o generación de la idea que se publica; b) contribución con pacientes o material de estudio; c) trabajo efectivo efectuado a nivel de campo o en el laboratorio; d) análisis e interpretación de los datos generados; e) asesoría estadística; f) revisión de la literatura; g) escritura del manuscrito; h) revisión crítica del trabajo a presentar; i) aprobación de la versión final; j) contribución al financiamiento del trabajo.

Obviamente, la participación en uno o dos de los puntos precedentes no es razón suficiente para ser incluido como autor; alcanzar esa categoría requiere haber tenido responsabilidad en parte importante de lo que se pretende publicar (4 ó 5 puntos) y, lo que no es transable, es comprender a cabalidad el escrito y estar en condiciones de presentarlo y responder de él ante los pares. En honor a la justicia la sección de agradecimientos puede dar cuenta detallada de las participaciones parcelares que también tienen su mérito.

En resumen, la autoría científica es un elemento de la mayor importancia, y por ello debe ser tratada juiciosamente, acotando el número de autores a los que estrictamente lo son en propiedad. No hay que olvidar que el curriculum médico considera significativamente las autorías científicas, y de ello se derivan en la práctica los antecedentes para ascensos, concursos, calificaciones, cargos, etc., que en esencia, pudieran no corresponder a la realidad y que al ser considerados y premiados atentan contra el principio de justicia que es dar a cada cual lo que realmente le corresponde. En este mismo sentido, la práctica común en la que el jefe del departamento o servicio en el cual se desarrolló el trabajo, tenga derecho a autoría por el sólo hecho de serlo, es contraria a lo expresado precedentemente. El jefe debe cumplir en lo personal con los requisitos que se analizaron.

Una recomendación práctica para quienes se inician en la publicación científica es lo concerniente a la forma de poner el nombre y apellido del autor. Además de seguir las indicaciones de la revista a la cual se postula, se recomienda que la forma de expresar el nombre sea constante en el tiempo, porque lo contrario implicaría cambios en la indexación de los trabajos y pérdida neta para el autor. En el caso de apellidos complejos o compuestos la forma de expresarlos debe ser especialmente cuidadosa. Hay que pensar que el autor que publica en una revista nacional, mañana puede hacerlo en una internacional, generalmente sajona, donde la adaptación a los nombre castellanos (doble nombre de pila, y dos apellidos) es difícil y puede ser engorrosa.

La autoría científica no sólo busca el natural reconocimiento a quién ha hecho un trabajo, sino que declara la responsabilidad con respecto a lo que se comunica y también expone el nombre de los autores para una interacción y comunicación con los pares, que enriquece la labor hecha.

La autoría, tema de gran importancia, merece que los potenciales autores le dediquen atención.

José Manuel López Moreno
Editor

Artículo Original

Trasplante simultáneo de páncreas y riñón en diabetes mellitus tipo 1: experiencia de un centro en Chile

Andrea Alba¹, Jorge Morales¹, Mario Ferrario¹, Carlos Zehnder¹,
Jorge Aguiló¹, Carlos Zavala¹, Cristina Herzog^{1, 2}, Lorena Calabran^{1, 2},
Luis Contreras¹, Ricardo Espinoza¹, Erwin Buckel¹ y Juan Alberto Fierro¹

Simultaneous kidney and pancreas transplantation (SKPT) in patients with type 1 diabetes and chronic renal failure. Experience in 12 patients in Chile

¹Centro de Trasplante, Clínica Las Condes. Santiago de Chile.
²Enfermera universitaria.

Correspondencia a:
Dr. Juan Alberto Fierro.
Centro de Trasplantes Clínica Las Condes
Lo Fontecilla 441
Santiago.
Teléfonos: 2105005,
08-7765499
Fax: 2104284
E-mail: afierro@clc.cl

*Simultaneous kidney and pancreas transplantation (SKPT) is the best alternative for end stage renal disease among patients with insulin dependent diabetes mellitus. **Aim:** To report our experience with SKPT. **Material and Methods:** Retrospective analysis of 12 recipients of SKPT transplanted in one center starting in 1994, with a mean follow-up period of 6.8 years (2-15). **Results:** Eleven of 12 recipients were in chronic hemodialysis before SKPT. Mean A, B, DR and HLA mismatch was 4.3. Mean preformed anti HLA antibodies was 3.3 %. Mean cold ischemia times for pancreas and kidney were 6 and 10 hours, respectively. In the first eight cases, the pancreas was drained to the bladder, and in the last four, an enteric drainage was performed. Eleven recipients were induced with antibodies, and maintenance immunosuppression consisted of Cyclosporine or Tacrolimus plus an antiproliferative agent. Ten year patient survival was 70%. Pancreas and kidney survival, defined by insulin and dialysis independence, were 72 and 73% respectively. Fifty percent of recipients experienced acute graft rejection (cellular or humoral), with good response to treatment except in one case. **Conclusions:** This experience shows that SKPT is associated with an excellent patient survival associated to insulin and dialysis independence in 70% of patients at 10 years.*

Key words: Kidney transplantation; Organ transplantation; Pancreas transplantation.

Reproducido con autorización de la Revista Médica de Chile (Rev Med Chile 2011; 139: 11-18)

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) tiene una incidencia en Chile de 4.5/100.000 y una prevalencia de 24/100.000. Las complicaciones sistémicas de la DM1 conducen a una disminución significativa tanto de la calidad como de la esperanza de vida, las que se agravan con la instalación de nefropatía diabética e insuficiencia renal. En DM 1 se observa la aparición de nefropatía diabética en 25 a 30% de los pacientes. La nefropatía crónica ocurre entre 14 y 30% de los pacientes con DM1 veinte años después de iniciada la enfermedad^{1, 2}. En Chile, el 35,4% de la población que recibe tratamiento de hemodiálisis tiene como enfermedad de base DM 1 ó 2, constituyendo la DM 1 el 3,6% de la población total en diálisis, lo que corresponde a 416 enfermos en el año 2010 (observaciones no publicadas). La hemodiálisis en pacientes diabéticos se asocia a una mortalidad de más de 50% en 4 años³.

En 1966 Kelly y cols efectuaron el primer trasplante de páncreas en humanos y desde entonces el procedimiento se ha ido extendiendo hasta llegar a ser terapia de rutina en países desarrollados en pacientes con nefropatía diabética terminal originada en DM1. El último reporte del *Organ Procurement and Transplant Network*, (OPTN, USA, <http://www.unos.org/data/>) muestra que en USA se han practicado desde 1988 más de 16.000 trasplantes simultáneos de páncreas y riñón (TSPR) y en el año 2008 éstos fueron 837 o sea una tasa de 2,79 TSPR por millón de habitantes⁴. En contraste, la lista de espera de pacientes para TSPR en Chile es mínima, no hay reconocimiento de los sistemas de previsión para el financiamiento del procedimiento y la tasa de TSPR es sólo de 0,06 por millón de habitantes (S. Elgueta. Registro de Trasplante. XXVI Congreso Conjunto de Nefrología, Hipertensión y Trasplante, noviembre de 2009). El objetivo del presente estudio fue conocer los resultados del

TSPR realizado en Clínica Las Condes después de un período de observación promedio de 6,8 años. El análisis retrospectivo se ha centrado en variables objetivas: sobrevida de pacientes e injertos de páncreas y riñón, causas de mortalidad y pérdida de injertos, estado funcional de páncreas y riñón, complicaciones infecciosas importantes, morbilidad vascular e incidencia de cáncer.

Pacientes y Métodos

Diseño: Estudio unicéntrico retrospectivo, descriptivo, de pacientes sometidos a TSPR.

Receptores: Doce pacientes recibieron TSPR órganos de personas fallecidas, entre los años 1994 y 2007, con un seguimiento promedio de 6,8 años (rango 2 a 15 años). El período final de observación fue el 31 de diciembre de 2008. Se incluyeron pacientes con DM1, nefropatía diabética con insuficiencia renal etapa 4 y 5, sin enfermedad neoplásica no curada, sin enfermedad infecciosa activa o enfermedad coronaria o carotídea sintomática no corregida. Se exigió compatibilidad de grupo sanguíneo y "crossmatch" negativo para linfocitos T y B. No fue criterio de exclusión para el TSPR la compatibilidad HLA donante receptor.

La edad promedio del receptor al momento del trasplante fue de 38 ± 9 años, la distribución por género fue igual para ambos sexos, el tiempo promedio de evolución de la DM1 fue de $22 \pm 8,6$ años, el tiempo promedio de espera en diálisis fue de $10 \pm 6,8$ meses (Tabla 1).

Donantes: Criterios de selección de donante de páncreas: edad < 45 años, ausencia de DM 1 ó 2, índice masa corporal < 30, peso > 30 kg, sin cirugía pancreática ni esplenectomía, ausencia de: historia de pancreatitis aguda o crónica, antecedente de alcoholismo crónico.

Cirugía del trasplante

El injerto renal fue abocado a vasos ilíacos izquierdos (arteria y vena) con anastomosis término lateral en todos los casos. El uréter del injerto fue implantado a la vejiga con técnica antireflujo de *Lich-Gregoire*. El páncreas fue abocado a vejiga en 8 casos y a ileon en 4 pacientes. Los tiempos promedio de isquemia fría (TIF) del páncreas y del riñón fueron de 5,6 y 7 horas respectivamente.

Evaluación inmunológica

El promedio de PRA (anticuerpos HLA previos al trasplante) fue de 3,3% (PRA máximo 27%). El promedio de "mismatch" HLA (MM) fue 4,3 (rango 3 a 6).

Inmunosupresión

Los pacientes recibieron inducción con anticuerpos: Timoglobulina® en 5 casos, basiliximab (Simulect®) en 3 pacientes y alemtuzumab (Campath-1H®) en 3 casos. Un receptor no recibió inducción. Los receptores fueron tratados con metilprednisolona y luego prednisona en dosis decrecientes; ciclosporina o tacrolimus, asociados a azatioprina, micofenolato mofetil o sirolimus (Tabla 2). Se efectuó tratamiento profiláctico con ganciclovir o valganciclovir en 6 casos y con aciclovir en 2 receptores; en 4 receptores se controló la viremia CMV con antigenemia periódica. Todos los pacientes recibieron profilaxis para *pneumocistis jiroveci* con cotrimoxazol por un período de 6 meses y antifúngica con nistatina oral por tres meses.

Evaluación funcional

La filtración glomerular fue calculada con la fórmula de Cockcroft Gault. El diagnóstico de rechazo agudo de trasplante renal fue sospechado en caso de incremento sostenido de la creatinina plasmática igual o mayor a 0,3 mg/dl en ausen-

Tabla 1. Demografía de receptores de trasplante simultáneo de páncreas y riñón

	Edad (años)	Género	Tiempo en hemodiálisis (meses)	Requerimiento insulina (UI /día)	HbA1c	IMC*	Péptido C (mg/dl)	PRA** pre tx* %
1	33	F	9	23	9,6	23,4	0	0
2	33	M	12	10		20,7		8
3	33	F	6	20	9,4	21,7	< 0,2	0
4	26	M	4	20	10,9	21,5	< 0,2	5
5	47	F	24	14	11,0	23,5	0,9	0
6	40	M	6	30	11,1	21,1	< 0,5	0
7	47	F	7	22	8,2	15,4	0,3	0
8	39	M	11	30	12,6	21,5	< 0,5	0
9	32	F	16	20	12,0	22,3	0,5	0
10	51	M	0	14	7,2	21,9	< 0,5	0
11	47	M	5	55	18,9	29,4	0,04	27
12	24	F	18	12	9,6	20,9	0,5	0

*Índice de masa corporal. **anticuerpos HLA previos al trasplante; tx: trasplante.

Artículo Original

Tabla 2. Características de los donantes y del trasplante simultáneo de páncreas y riñón

	Donante Edad	Género	HLA Mis match	Tiempo isquemia fría páncreas	Tiempo isquemia fría riñón	Anast páncreas	Diálisis Post tx	Inmuno supresión*
1	50	F	3	8	10	vejiga	No	Est/aza/CsA
2	36	M	5	6	8	vejiga	No	Est/aza/CsA
3	12	M	4	16	19	vejiga	No	Est/aza/CsA
4	34	F	5	10	12	vejiga	No	Est/MMF/CsA
5	14	M	4	4	5	vejiga	No	Est/MMF/FK
6	18	F	4	3	4	vejiga	No	Est/MMF/FK
7	25	M	5	5	3	vejiga	No	Est/Rapa/FK
8	10	M	4	4	3	vejiga	No	Est/MMF/FK
9	25	F	3	5	4	íleon	No	Est/MMF/FK
10	33	M	4	12	10	íleon	No	Est/MMF/FK
11	18	M	6	6	8	íleon	No	Est/MMF/FK
12	42	F	5	4	3	íleon	No	Est/MMF/FK

* Est, esteroides; aza, azatioprina; CsA, ciclosporina; MMF, micofenolato mofetil; FK, tacrolimus; tx: trasplante.

cia de factores pre o post renales de disfunción, confirmando el diagnóstico por biopsia renal. El diagnóstico de rechazo de páncreas fue sospechado en caso de disminución de la amilasuria asociado o no a aumento de enzimas pancreáticas en sangre: lipasa y amilasa. El diagnóstico de pancreatitis fue sospechado por síntomas sugerentes asociados a aumento de lipasa y amilasa en sangre. La determinación de péptido C se hizo con una periodicidad anual. Los niveles de los anticual-

cinéurínicos (IMX Abbot Park, Illinois) fueron determinados periódicamente.

Estadística

Se consideró sobrevida de páncreas el período post trasplante en que el paciente estuvo independiente de insulina y sobrevida renal el período después del mes post trasplante que el paciente no requirió tratamiento de diálisis. El fallecimiento con órgano funcionando fue considerado pérdida de ambos injertos. La sobrevida se calculó por el método de Kaplan-Meier usando el programa estadístico SPSS (versión 11.5). Los resultados se expresan en número y porcentaje, promedio y desviación estándar.

Resultados

Sobrevida de pacientes

La sobrevida de los pacientes fue de 70% a los 5 y 10 años (Figura 1). Tres pacientes fallecieron a los 3 años de trasplante por enfermedad coronaria y vascular periférica severas, septicemia urinaria y pielonefritis fúngica.

Función y sobrevida del páncreas (Tabla 3, Figura 2)

La independencia de insulina se observó desde la apertura de la arteria esplénica del injerto pancreático en todos los pacientes. Dos receptores (17%) presentaron pérdida funcional del páncreas por rechazo crónico dos años post trasplante, falleciendo un año después. La sobrevida del páncreas (censado el único caso de fallecimiento con injerto funcionando) fue de 72% a los 5 y 10 años. Las concentraciones plasmáticas de péptido C fueron en promedio $4,3 \pm 2,2$, $3,4 \pm 2,8$ y $9,3 \pm 11,7$ mg/dl al año, 5 y 10 años.

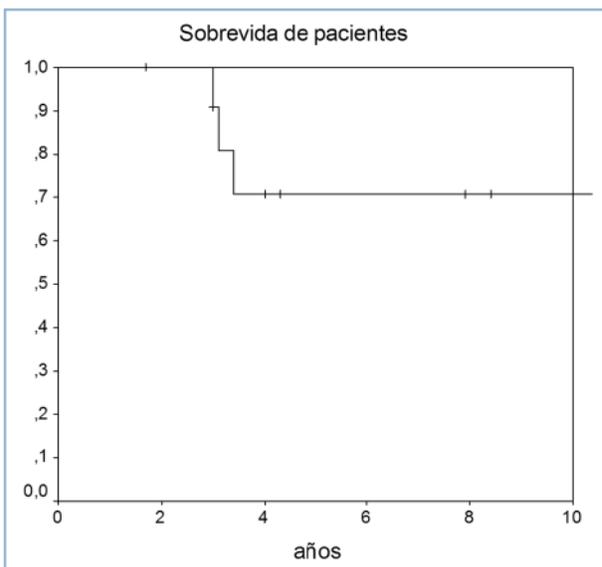


Figura 1. Sobrevida de pacientes en trasplante simultáneo de páncreas y riñón. La supervivencia acumulada es de 70% a los 5 y 10 años. Los 3 casos de fallecimiento se produjeron durante el tercer año de evolución.

Tabla 3. Resultados clínicos del trasplante simultáneo de páncreas y riñón

	Año de tx	Tiempo de observación (años)	Péptido C post tx	Creat post tx mg/dl	Pérdida páncreas (años post tx)	Pérdida renal (años post tx)	Rechazo agudo/tratamiento	Condición del paciente (diciembre 2008)	Causa de: a) pérdida injerto b) fallecimiento
1	1994	15	5,1	2,3	-	13	Celular/ Timog	Vivo En diálisis	a) Nefropatía crónica del injerto
2	1994	3	3,3	1,5	2	1	Celular/ Esteroid	Fallecido al 3 año	a) Rechazo b) Cardiopatía coronaria y enfermedad vascular periférica
3	1995	14	2,6	1,5	-	-	Celular/ Esteroid-OKT3	Vivo sin insulina sin diálisis	
4	1997	12	6,2	1,8	-	-	Celular/ Esteroid	Vivo sin insulina sin diálisis	
5	2000	9	5,8	1,1	-	-	No	Vivo sin insulina sin diálisis	
6	2001	3	9	1,24	-	-	Celular/ Esteroid	Fallecido al 3 año	b) Hemiparesia Pielonefritis crónica, infección, sepsis
7	2001	3	6,1	2,6	2	1	Celular/ Timog	Fallecido al 3 año	a) Rechazo b) Caquexia y sepsis
8	2001	8	3,7	0,8	-	-	No	Vivo sin insulina sin diálisis	
9	2004	5		1,1	-	-	Humoral/ Esteroid PPF -ivlg-Ritux	Vivo sin insulina sin diálisis	
10	2005	4	2,8	0,92	-	-	No	Vivo sin insulina sin diálisis	
11	2006	3	2,5	1,23	-	-	No	Vivo sin insulina sin diálisis	
12	2007	2	2,3	1,46	-	-	Humoral/ Esteroid- Timog-Ritux	Vivo sin insulina sin diálisis	

tx: trasplante.

Función y sobrevida renal (Figura 3)

Tres pacientes retornaron a diálisis, 2 también perdieron función pancreática y fallecieron posteriormente y uno ingresó a diálisis 12 años post TSPR. La sobrevida del trasplante renal fue de 73% a los 5 y 10 años. La filtración glomerular fue de $63,8 \pm 23$, $53,9 \pm 16$ y $35,5 \pm 3$ ml/min en los mismo períodos.

Complicaciones quirúrgicas

Tres pacientes fueron reoperados por colecciones peri-pancreáticas en el primer mes; un paciente presentó filtración

irreparable de la anastomosis vascular arterial del riñón trasplantado que obligó a la nefrectomía del injerto e implante de un segundo riñón del mismo donante. En otro receptor, la derivación pancreática a la vejiga fue transformada en anastomosis pancreo-ileal cinco años post trasplante debido a hematuria recurrente, uretritis y cistitis.

Rechazo agudo

Hubo 8 episodios de rechazo agudo en 6 pacientes, tratados sólo con metilprednisolona (3 casos), 2 solamente con timoglobulina y 1 con metilprednisolona y anticuerpo

Artículo Original

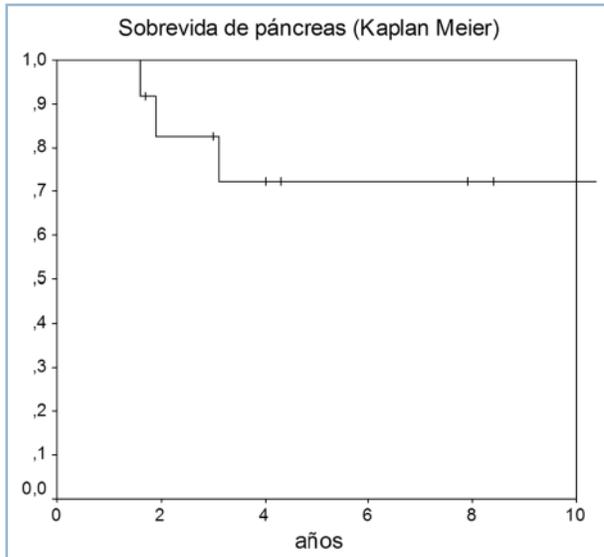


Figura 2. Sobrevida actuarial de páncreas definido como independencia de insulina. El fallecimiento con páncreas funcional fue considerado como falla del páncreas.

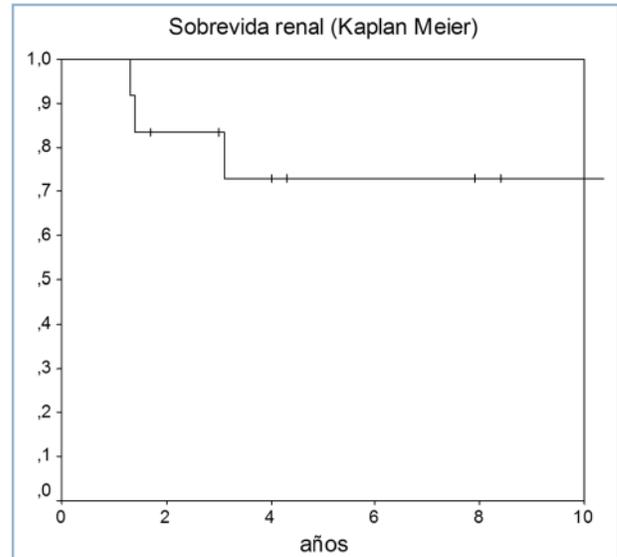


Figura 3. Sobrevida de injertos renales. El fallecimiento con riñón funcional fue considerado como falla renal. Tres de los 12 pacientes tienen un tiempo de observación superior a los diez años.

monoclonal anti CD3. Dos pacientes (9 y 12 de la Tabla 3) presentaron rechazo agudo humoral, confirmados por la presencia de anticuerpos circulantes y C4d en la biopsia renal que fueron tratados con metilprednisolona, plasmaféresis, rituximab (Mabthera®), inmunoglobulina en altas dosis o timoglobulina endovenosa, con normalización de la creatinina plasmática.

Complicaciones vasculares

Cuatro pacientes tuvieron complicaciones vasculares. El paciente 2 tuvo una enfermedad vascular difusa de vaso grueso y pequeño, pérdida funcional de ambos injertos, angioplastia coronaria y amputación en el pie derecho. La paciente 5 requirió amputación a nivel del metatarso. El paciente 6 tuvo un infarto medular lumbar, secuela neurológica permanente e isquemia y amputación del pie derecho. La paciente 7 requirió de amputación infracondílea.

Complicaciones infecciosas

En 6 de los 12 pacientes se trataron y curaron las siguientes infecciones severas: artritis estafilocócica secundaria a sepsis, criptococosis intestinal, osteomielitis del calcáneo secundaria a micosis sistémica, mucormicosis sinusal, dos casos de enfermedad por CMV. Dos pacientes murieron por cuadros sépticos: un caso de sepsis relacionada a una escara sacra recurrente y pielonefritis aguda recidivante por vejiga neurogénica (paciente 6) y otro por pielonefritis micótica (paciente 7).

Otras complicaciones

Un paciente presentó colecistitis aguda tratada con colecistectomía. Un receptor presentó pancreatitis aguda del

injerto que respondió a tratamiento médico. En 2 receptores se presentó un síndrome febril atribuido al anticuerpo monoclonal alemtuzumab.

No se presentaron enfermedades neoplásicas.

En los 9 pacientes con función pancreática endocrina adecuada, no se observó progreso en la oftalmopatía diabética ni neuropatía periférica, y realizaron sus actividades laborales en forma normal.

Discusión

Los pacientes portadores de nefropatía diabética presentan elevadas tasas de mortalidad tanto en el periodo de insuficiencia renal previo a la diálisis como durante este tratamiento⁵. Los pacientes diabéticos tipo 1 se benefician del TSPR, lo que mejora la supervivencia y la calidad de vida. El TSPR ha experimentado cambios que han contribuido a optimizar sus resultados: abocamiento del páncreas al intestino delgado^{6,7}; menores efectos adversos de la inmunosupresión por reducción y eliminación de la terapia esteroidea⁸, incorporación de micofenolato mofetil y tacrolimus⁹, inducción con timoglobulina o alemtuzumab¹⁰; determinación periódica de anticuerpos anti HLA y vigilancia frecuente en el riñón trasplantado con biopsia. El programa de TSPR de Clínica Las Condes ha aplicado estas tecnologías y esta comunicación presenta los resultados obtenidos 15 años después del primer TSPR¹¹.

En concordancia con resultados obtenidos en grandes centros¹²⁻¹⁴, en esta experiencia la supervivencia de pacientes fue de 70%, la supervivencia de páncreas 72% y la supervivencia de riñón fue de 73% en 10 años cifras superiores a la supervivencia

de diabéticos en diálisis en lista de espera de trasplante, que es 46% a cuatro años¹⁵. Al final del período de observación 9 pacientes estaban euglicémicos en ayunas, presentaban niveles normales de Péptido C e independencia de insulina o hipoglicemiantes orales, independencia de diálisis en 8 pacientes. En este estudio no se efectuó un análisis prospectivo de la calidad de vida de los receptores, sin embargo, los 9 pacientes con páncreas funcionantes realizan actividades normales, no presentaron eventos cardiovasculares graves ni deterioro mayor de la retinopatía, lo que coincide con la información disponible en diversas publicaciones^{4,16}.

En la literatura, los criterios de selección de receptores incluyen descartar a pacientes mayores de 50 años, con patología cardiovascular irreparable, neuropatía y/o oftalmopatía avanzada, además de las contraindicaciones generales de trasplante (cáncer, enfermedades infecciosas activas etc). Estos criterios deben ajustarse a un análisis caso a caso como lo demuestra la estadística de la United Network for Organ Sharing (UNOS, USA) con 15% de mayores de 50 años en receptores de TSPR¹⁷. En la presente experiencia la edad promedio de los receptores al momento del trasplante fue de 38,9 años; la distribución igual por género, tiempo promedio de evolución de la DM1 fue de 22 años, el tiempo promedio de espera en diálisis fue de 10 meses. En esta cohorte la mayoría de los pacientes se trasplantó con enfermedad vascular periférica y cardiopatía coronaria severas, lesiones que explican la morbilidad y mortalidad en el post trasplante. Por lo tanto, los resultados podrían optimizarse en pacientes que se trasplantaran antes de tener secuelas avanzadas. Las complicaciones inmunológicas, que tuvieron una alta incidencia (8 pacientes), no incidieron en la pérdida de injertos, pero impactaron la filtración glomerular.

La experiencia extranjera señala que el TSPR tiene la mejor relación costo beneficio y constituye la mejor alternativa de tratamiento para pacientes con DM 1 e insuficiencia renal terminal¹⁸.

En nuestro medio no se han efectuado dos técnicas alternativas al TSPR: trasplante de páncreas en receptor ya trasplantado de riñón y trasplante aislado de páncreas en sujetos con función renal mayor de 50 ml/min^{19,20}. La primera opción requiere un programa de procuramiento de páncreas desarrollado y expedito, mientras la segunda opción se aplica selectivamente a DM 1 muy inestable y las consideraciones de los riesgos de la inmunosupresión han prevalecido por sobre las ventajas de la euglicemia.

En conclusión, la experiencia de un centro en TSPR aplicado a receptores con DM1 e insuficiencia renal crónica terminal demuestra resultados que aconsejan incrementar el TSPR para este tipo pacientes, prefiriendo esta terapia a la sustitución funcional con diálisis o con trasplante renal aislado.

Referencias

- García de los Ríos M. Diabetes Mellitus. Libro editado por la Fundación de Investigación y Perfeccionamiento Médico. Santiago de Chile, 2003.
- Pambianco G, Costacou T, Ellis D, Becker DJ, Klein R, Orchard TJ. The 30-year natural history of type 1 diabetes complications: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study experience. *Diabetes* 2006; 55 (5): 1463-9.
- Sanhueza ME, Cotera A, Elgueta L, López SG, Loncon P, Macan F, et al. Diabetes y hemodiálisis. Caracterización de una cohorte y seguimiento a cuatro años. *Rev Med Chile* 2008; 136: 279-86.
- Andreoni KA, Brayman KL, Guidinger MK, Sommers CM, Sung RS. Kidney and Pancreas Transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant* 2007; 7 (Part 2): 1359-75.
- Fierro JA. Nefropatía diabética I: Fisiopatología, diagnóstico, evolución clínica y epidemiología. *Rev Med Clin Condes* 2009; 20 (5): 639-50.
- Stephanian E, Gruessner RW, Brayman KL, Gores P, Dunn DL, Najarian JS, et al. Conversion of Exocrine Secretions From Bladder to Enteric Drainage in Recipients of Whole Pancreaticoduodenal Transplants. *Ann Surg* 1992; 216: 663-72.
- Monroy-Cuadros M, Salazar A, Yilmaz S, McLaughlin K, et al. Bladder vs enteric drainage in simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 483-7.
- Rajab A, Pelletier RP, Ferguson RM, Elkhammas EA, Bumgardner GL, Henry ML. Steroid-free maintenance immunosuppression with rapamune and low-dose neoral in pancreas transplant recipients. *Transplantation* 2007; 84 (9): 1131-7.
- Saudek F, Malaise J, Boucek P, Adamec M; Euro-SPK Study Group. Efficacy and safety of tacrolimus compared with cyclosporin microemulsion in primary SPK transplantation: 3-year results of the Euro-SPK 001 trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl 2): ii3-10, ii62.
- Farney A, Sundberg A, Moore P, Hartmann E, Rogers J, Doares W, et al. A randomized trial of alemtuzumab vs anti-thymocyte globulin induction in renal and pancreas transplantation. *Clin Transplant* 2008; 22 (1): 41-9.
- Buckel E, Morales J, Aguiló J, Rosenfeld R, Pefaur J, Zavala C, et al. [Simultaneous pancreas-kidney transplantation. First cases in Chile]. *Rev Med Chile* 1996; 124 (1): 83-8.
- Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman A, Magee JC, Cibrik D, et al. The impact of simultaneous pancreas-kidney transplantation on long-term patient survival. *Transplantation* 2001; 71: 82-90.
- Becker BN, Brazy PC, Becker YT, Odorico JS, Pintar TJ, Collins BH, et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation reduces excess mortality in type 1 diabetic patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 57 (5): 2129-35.
- Tydén G, Bolinder J, Solders G, Brattström C, Tibell A, Groth CG. Improved survival in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and end-stage diabetic nephropathy 10 years after combined pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 1999; 67 (5): 645-8.
- White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *Lancet* 2009; 23; 373 (9677): 1808-17.
- de Sá JR, Monteagudo PT, Rangel EB, Melaragno CS, González AM, Linhares MM, et al. The evolution of diabetic chronic complications after pancreas transplantation. *Diabetol Metab Syndr* 2009; 1: 11.
- La Rocca E, Fiorina P, Astorri E, Rossetti C, Lucignani G, Fazio

Artículo Original

- F, et al. Patient survival and cardiovascular events after kidney-pancreas transplantation: comparison with kidney transplantation alone in uremic IDDM patients. *Cell Transplant* 2000; 9 (6): 929-32.
18. Douzjian V, Ferrara D, Silvestri G. Treatment strategies for insulin-dependent diabetics with ESRD: a cost-effectiveness decision analysis model. *Am J Kidney Dis* 1998; 31 (5): 794-802.
19. Farney AC, Borboroglu PG, Young C, et al. Native renal function after pancreas transplant alone. *JASN* 2002; 13: 188.
20. Coppelli A, Giannarelli R, Vistoli F, Del Prato S, Rizzo G, Mosca F, et al. The beneficial effects of pancreas transplant alone on diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2005; 28: 1366-70.

Caracterización del compromiso óseo previo al trasplante hepático

Gilberto González V.¹, Patricio Salman M.¹, Blanca Norero M.², Pilar Domínguez B.², Marco Arrese J.², Jorge Martínez C.³ y Rosa María Pérez A.²

Bone mineral density of patients with cirrhosis prior to liver transplantation

*Osteoporosis is a common complication after liver transplantation. **Aim:** To assess bone mineral density of patients prior to liver transplantation. **Material and Methods:** Retrospective review of medical records of patients with liver cirrhosis, subjected to liver transplantation that had a measurement of bone mineral density prior to the operation. **Results:** Twenty nine of 112 transplanted patients complied with the inclusion criteria. Their mean age was 55 ± 11 years, their body mass index was 26.9 ± 3.2 kg/m^2 , 73% were males and the period of clinical evolution prior to transplantation lasted 3.7 ± 2.9 years. Twenty four percent had an alcoholic liver disease, 21% C hepatitis and 14% non-alcoholic steatohepatitis. The main risk factors for osteoporosis were medication intake in 79%, alcohol in 52%, smoking in 41% and concomitant diseases in 31%. Bone mineral density was normal in 31% and showed osteopenia and osteoporosis in 48 and 21% of patients, respectively. Patients with a normal mineral density were younger than the rest of patients (46.9 ± 13.4 and 58.5 ± 7.4 years respectively $p < 0.01$). **Conclusions:** Patients subjected to liver transplantation had a high frequency of osteoporosis or osteopenia prior to the surgical procedure*

Key words: Osteoporosis, densitometry, transplantation, liver.

¹Departamento de Endocrinología.
²Departamento de Gastroenterología.
³Departamento de Cirugía Digestiva.
Escuela de Medicina, Pontificia
Universidad Católica de Chile.

Correspondencia:
Gilberto González Vicente
Departamento de Endocrinología,
Escuela de Medicina, Pontificia
Universidad Católica de Chile.
Lira 85, 5° piso. Santiago, Chile.
Fono: (56-2) 3543617
Fax: (56-2) 6385675
E-mail: ggonzale@med.puc.cl

Recibido: 10 Mayo 2011
Aceptado: 19 Mayo 2011

Introducción

El trasplante hepático (TH) es un tratamiento bien establecido para la enfermedad hepática terminal, con tasa de sobrevida del 80% a 5 años plazo¹. En Chile, el primer TH fue realizado en 1985, acumulándose 828 casos al 2010 y representando el 17,2% del total de trasplantes, sólo superado por el trasplante de riñón².

A pesar del avance notable que el TH implica para la sobrevida del paciente con enfermedad hepática terminal, las complicaciones post-TH son varias y en ocasiones complejas. Entre éstas, la osteoporosis es una de las complicaciones más graves, ocurriendo fractura osteoporótica en alrededor de un tercio de los pacientes en el primer año post-TH³. La fisiopatología de la osteoporosis post-TH es multifactorial y se relaciona tanto con factores pre-TH, tales como la edad y el daño hepático *per se* y factores post-TH, como la inmunosupresión y en particular el uso de glucocorticoides. En nuestro medio, el compromiso óseo de los pacientes previo a un TH por cirrosis hepática no es bien conocido. A nuestro

entender, existe sólo una publicación que ha caracterizado el compromiso óseo en pacientes con cirrosis hepática, cuya gravedad no fue definida y ninguno de tales pacientes se mencionó como candidato a TH⁴.

En el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, el TH se realiza desde el año 1994 con alrededor de un caso/mes promedio los últimos 5 años. El objetivo de este estudio fue caracterizar en nuestro medio el compromiso óseo de los pacientes con cirrosis hepática previo al TH.

Pacientes y Métodos

Trabajo descriptivo, retro y prospectivo, que seleccionó para análisis a pacientes con TH realizado en el Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile desde marzo de 1994 (primer paciente con TH) a mayo de 2010. Nuestros criterios de inclusión fueron: pacientes con cirrosis hepática y que tuvieran para análisis densitometría ósea

Artículo Original

(DXA) dentro de la evaluación previa al TH. En el período mencionado hubo 110 TH en pacientes adultos, de los cuales se excluyeron para análisis aquellos con insuficiencia hepática aguda (16 pacientes), quedando 94 con cirrosis hepática. De éstos, 29 cumplieron los criterios de inclusión. En ellos se revisaron sus registros clínicos, la base de datos del Programa de Trasplantes y luego se entrevistó personalmente a cada uno de ellos para completar la información.

De cada uno de los pacientes se consignaron datos demográficos (edad, sexo), índice de masa corporal (IMC), etiología de la cirrosis hepática, tiempo de evolución clínica previa al trasplante (definida como el período comprendido entre la fecha que se realizó el diagnóstico de la cirrosis hepática y la que se realizó el TH). La gravedad de la cirrosis hepática fue estratificada según el modelo de la Clínica Mayo: MELD^{1,5}, del inglés: "Model for End Stage Liver Disease". Este modelo utiliza sólo 3 variables de laboratorio que se consideran objetivas y altamente predictivas del pronóstico a corto plazo: bilirrubina (en mg/dL), creatinina (en mg/dL) y protrombina (en INR). Este índice intenta predecir el riesgo de mortalidad a 3 y 12 meses sin TH, y el puntaje resultante puede ir de 6 a 40, asignándose 6 puntos al paciente con mejor función hepática y 40 puntos al paciente más grave con más de 71% de riesgo de mortalidad a 3 meses.

Se identificó la presencia de factores de riesgo para osteoporosis según criterios 2010 de la National Osteoporosis Foundation (NOF) de EE.UU⁶. Además, se registró el uso de suplementos de calcio y vitamina D previo al TH y los valores de calcemia, fosfemia, albúmina, PTH, 25OHD3 o testosterona en el caso de los hombres. En todos los pacientes, la DXA fue realizada con equipo de doble fotón radiológico Lunar DPX-L (Madison, Wisconsin). Los valores de DMO fueron interpretados según criterios para análisis recomendados por The International Society For Clinical Densitometry (ISCD)⁷.

Análisis estadístico

Los datos se expresan como promedio \pm DE para las variables continuas y como porcentajes para las variables categóricas. Se compararon los parámetros del grupo con DXA anormal vs DXA normal, utilizando la prueba de chi cuadrado para las variables categóricas y la de Mann Whitney para las variables continuas. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Del total de pacientes trasplantados en el período analizado, 29 cumplieron criterios de inclusión representando el 26% del total (29/110) y el 31% de aquellos con cirrosis hepática (29/94). El promedio \pm DE para edad fue 54,8 \pm 10,9 años y del IMC 26,9 \pm 3,2 k/m². El 73% de los pacientes eran hombres. El período de evolución clínica previo al TH fue 3,7 \pm 2,9 años.

Las etiologías de la cirrosis hepática se presentan en la

Tabla 1, correspondiendo en casi la mitad de los casos a alcohol o virus de hepatitis C. Los factores de riesgo identificados para osteoporosis se presentan en la Tabla 2. El más frecuente de éstos correspondió a fármacos deletéreos para el hueso, tales como corticoides, furosemda, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores de la bomba de protones. Las comorbilidades asociadas identificadas fueron diabetes mellitus, insuficiencia renal y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Sólo un 38% de los pacientes utilizaba algún suplemento de calcio y/o vitamina D. No hubo casos de calcemia anormal ajustada para albúmina. La PTH, 25OHD3 y testosterona estuvo disponible en menos del 20% de los pacientes.

El 69% de los pacientes analizados tenían DXA anormal (osteoporosis y/o DMO baja), alcanzando categoría de osteoporosis en el 21% (Figura 1). En éstos, el compromiso más frecuente de la DMO fue en la columna lumbar (62%) vs en caderas (41%) (Figura 2).

Al comparar los pacientes con DXA anormal vs normal, hubo diferencia estadísticamente significativa sólo respecto de la edad de los pacientes (58,5 \pm 7,4 vs 46,9 \pm 13,4 años, $p = 0,026$ en Mann Whitney) y no así en otros factores (Tabla 3).

Tabla 1. Etiología de la cirrosis hepática en pacientes pre-TH

Etiología	%
Alcohol	24
Virus hepatitis C	21
NASH*	14
Criptogénica	14
Hepatitis autoinmune	7
Cirrosis biliar primaria	7
Hemocromatosis	7
Otras	6

*NASH: Non Alcoholic Steatohepatitis.

Tabla 2. Presencia de factores de riesgo para osteoporosis en pacientes pre-TH

Factor de riesgo	%
Fármacos	79
Alcohol	52
Tabaco	41
Comorbilidades asociadas	31
Fractura osteoporótica	12
Fractura parental de cadera	4

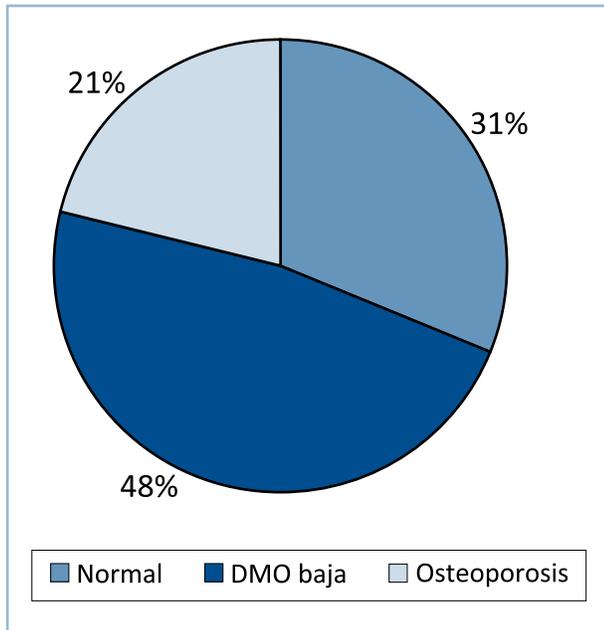


Figura 1. Hallazgos de DXA en pacientes pre-TH.

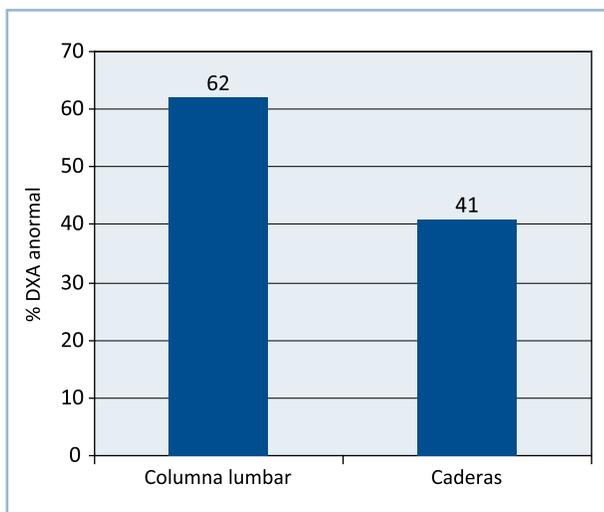


Figura 2. Distribución de DXA anormal (osteoporosis + DMO baja) en pacientes pre-TH.

Discusión

Este estudio sugiere que en nuestro medio, alrededor de 2 de cada 3 pacientes con cirrosis hepática en lista de espera de TH tienen compromiso óseo significativo en términos de DXA anormal. Además, nuestros datos muestran que este compromiso óseo se manifiesta predominantemente en el hueso trabecular (columna) y en pacientes de mayor edad, sobre los 50 años.

Tabla 3. Factores de riesgo para osteoporosis según DXA en pacientes pre-TH

Factor de riesgo	DXA anormal	DXA normal	p
Edad	58,5 ± 7,4	46,9 ± 13,4	0,026
IMC*	27,2 ± 2,8	26,2 ± 4	0,365
Años pre-TH	4,0 ± 3	3,2 ± 3	0,627
Gravedad (MELD)	15,7 ± 6,3	20,8 ± 8,5	0,085
Fractura osteoporótica (%)	11,1	12,5	1,000
Tabaco (%)	45	33,3	0,855
Alcohol (%)	50	55,6	1,000
Comorbilidades (%)	35	22,2	0,799

*Índice de Masa Corporal.

Nuestros resultados son similares a los publicados por otros grupos en pacientes cirróticos con similar edad y etiología de la cirrosis^{8,9}. Albanese y cols, evaluaron con DXA en un año a 35 pacientes consecutivos portadores de cirrosis hepática y candidatos a TH, encontrando que el 40% de éstos tenía DXA anormal. La edad promedio de este grupo fue de 57 años y las etiologías principales de la cirrosis hepática fueron de origen viral o alcohólica¹⁰. Ninkovic y cols, observaron que el 85% de 243 pacientes consecutivos con cirrosis hepática en espera de TH presentaban DXA anormal (37% con osteoporosis y 48% con osteopenia). La edad promedio de este grupo fue 51 años y la mayoría eran hombres. En el análisis estadístico sólo la edad en el total del grupo y el peso bajo en mujeres fueron factores de riesgo independiente para osteoporosis, enfatizando la importancia de la DXA en la evaluación pre-TH de estos pacientes¹¹. En una revisión reciente del tema, Ebeling comunica que la DMO baja ocurre en la mayoría de los pacientes que se someten a TH y que la osteoporosis afecta al 11-52% de ellos, identificándose como factores de riesgo para ésta la edad, IMC y enfermedad colestásica¹². En nuestra serie sólo la edad, mayor en el grupo con daño óseo, se asoció a tal compromiso.

La etiopatogenia del compromiso óseo en la cirrosis hepática es multifactorial y, dependiendo de la etiología principal, existirá mayor o menor participación de tales factores (e.g. alcohol vs colestasia)¹³. Entre las anomalías descritas en estos pacientes se encuentran: a) baja ingesta y/o absorción intestinal de calcio; b) deficiencia de vitamina D debido a baja ingesta, mala absorción (especialmente en el compromiso hepático colestásico), disminución de la síntesis de 25OHD3 en etapa avanzada de la cirrosis y posible pérdida aumentada de 25OHD3 por interrupción del circuito entero-hepático; c) otros aspectos nutricionales como desnutrición calórico-proteica y de otros nutrientes (magnesio, vitamina K y oligoelementos, involucrados en la salud ósea); d) hipogonadismo secundario a enfermedad grave extragonadal que asociado a inactividad física favorecen la pérdida ósea aumentada y sarcopenia con mayor riesgo de caídas; e) ingesta elevada de alcohol, que además de poder inducir

Artículo Original

varias de las anomalías previamente descritas, es también una noxa directa para el hueso provocando falla osteoblástica¹⁴; f) medicamentos frecuentemente utilizados en estos pacientes que pueden afectar directa o indirectamente la salud ósea: *e.g.* glucocorticoides en compromiso hepático autoinmune o furosemida en ascitis, respectivamente. Algunos de estos factores de riesgo de compromiso óseo fueron frecuentes en nuestros pacientes, como fue el consumo de alcohol y fármacos. El compromiso mayoritario de la DMO en columna vs cadera sugiere que, desde el punto de vista endocrinológico, el compromiso óseo de nuestros pacientes se habría asociado más comúnmente a hipogonadismo que a hiperparatiroidismo secundario si consideramos que el hueso trabecular (predominante en el esqueleto axial) es más sensible a la disminución de esteroides gonadales que al exceso de PTH y viceversa para el hueso cortical (caderas)¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, dado que ello no fue medido sistemáticamente en nuestros pacientes no se pudo confirmar.

Nuestro estudio tiene limitaciones evidentes: carácter principalmente retrospectivo, ausencia sistemática de estudio de los factores asociados a compromiso óseo (hipogonadismo, hiperparatiroidismo, deficiencia de vitamina D, etc.). También debe considerarse sesgo de selección, dado que se incluyó en el estudio sólo aquellos pacientes con DXA en los que, al inicio del programa de trasplante, muy probablemente el examen se realizó por sospecha de compromiso óseo. Sin embargo, desde hace 4 años la DXA forma parte del estudio habitual pre-TH, de manera que el 70% de los pacientes incorporados a la lista de espera durante este último período de tiempo tienen DXA.

Nuestro estudio es el primero en describir el compromiso óseo en pacientes con cirrosis hepática en espera de un TH en Chile. Como fortalezas del mismo debe mencionarse la fase prospectiva de su diseño, datos provenientes de una sola institución con equipo de trabajo multidisciplinario, uso de equipo de DXA validado en protocolos de investigación¹⁸ y la concordancia de nuestros hallazgos con la literatura internacional. El compromiso óseo pre-TH y el incremento correspondiente en el riesgo de fractura se sumarán, de no mediar intervención, a la conocida pérdida aumentada de masa ósea posterior al TH inducida por fármacos asociados al mismo, tales como glucocorticoides e inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), provocando en el mediano plazo la aparición de osteoporosis post-TH^{3,12,19,20}. Debemos destacar que, superado el período inicial post-TH caracterizado por un mayor riesgo de rechazo celular agudo y de complicaciones infecciosas post-TH, la osteoporosis ha sido señalada como la complicación que deteriora más la calidad de vida post-TH. Por lo tanto, es importante iniciar la prevención y/o tratamiento de esta complicación antes del TH y no cuando ya se presentan complicaciones como las fracturas osteoporóticas, que con frecuencia son de difícil manejo. Nuestro grupo recomienda realizar en todo paciente candidato a TH evaluación sistemática con DXA del eventual compromiso óseo en columna lumbar y ambas caderas, hemograma-VHS, perfil bioquími-

co (incluyendo calcemia, fosfemia, albúmina y fosfatasas alcalinas), creatinina, PTH, TSH, testosterona total, SHBG y LH en varones, estradiol y FSH en mujeres con evidencia de hipogonadismo y 25OHD3 idealmente en todos los pacientes^{13,21-23}. El objetivo de este estudio es identificar aquellos pacientes con DMO baja u osteoporosis y las causas potencialmente corregibles con el objetivo de iniciar el tratamiento de esta patología ósea lo más tempranamente posible, antes del TH y de esta manera disminuir la ocurrencia de fracturas osteoporóticas post-TH.

En resumen, este estudio sugiere que en nuestro medio los pacientes con cirrosis hepática en espera de TH tienen una prevalencia aumentada de osteoporosis y/o DMO baja. Ello asociado a la conocida pérdida ósea post-TH enfatiza la importancia de la evaluación ósea en todo paciente candidato a TH.

Referencias

1. Hepp J, Zapata R, Buckel E, Martínez J, Uribe M, et al. 2008. Trasplante hepático en Chile: aspectos generales, indicaciones y contraindicaciones (documento de consenso). *Rev Med Chile* 136: 793-804.
2. Resumen gráfico estadístico. Total trasplantes acumulado por órgano realizados en Chile. Disponible en: www.trasplante.cl (consultado el 5 de abril 2011).
3. Compston JE. 2003. Osteoporosis after liver transplantation. *Liver transpl* 9 (4): 321-330.
4. Pumarino H. 1996. Alcohol, hígado y compromiso óseo. Osteodistrofia hepática. *Rev Med Chile* 124: 92-96 (S).
5. Kamath PS, Wisner RH, Malinchoc M et al. 2001. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33: 464-470.
6. Get the facts on osteoporosis. Risk factors. Disponible en: www.nof.org (consultado el 5 de abril 2011).
7. Adult official position of the International Society for Clinical Densitometry. Disponible en: www.iscd.org (consultado el 5 de abril 2011).
8. Guañabens N, Parés A. 2010. Liver and bone. *Arch Biochem Biophys* 503: 84-94.
9. Crippin JS. 2001. Bone disease after liver transplantation. *Liver transpl* 7 (11): S27-S35.
10. Loria I, Albanese C, Giusto M, Galtieri PA, Giannelli V, et al. 2010. Bone disorders in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Transplant Proc* 42 (4): 1191-1193.
11. Ninkovic M, Love SA, Tom B, Alexander GJ, Compston JE. 2001. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 69 (6): 321-326.
12. Ebeling PR. 2009. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1483-1490.
13. Hay JE. 2003. Osteoporosis in liver diseases and after liver transplantation. *Journal of hepatology* 38: 856-865.
14. Turner RT. 2000. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 24: 1693-1701.

15. MacDonald J, Dunstan C, Dilworth P, Sherbon K, Sheil R, et al. 1991. Bone loss after liver transplantation. *Hepatology* 14: 613-619.
16. Eastell R, Dickson E, Hodgson S, Wiesner R, Porayko M, et al. 1991. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 14: 296-300.
17. Favus MJ. 1999. Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, fourth edition. Lippincott Williams & Wilkins, 260-262.
18. Black DM, Delmas PD, Eastel R, Reid IR, Boonen S, et al. 2007. Once-yearly acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356: 1809-1822.
19. Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, Hay JE. 2007. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology* 46: 1198-1207.
20. Maaouf NM, Shane E. 2005. Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2456-2465.
21. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. 2002. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 50 (Suppl 1): i1-i9.
22. Murray K, Carithers R, Jr. 2005. AASLD Practice guidelines: evaluation of the patients for liver transplantation. *Hepatology* 41: 1407-1426.
23. Rodino M, Shane E. 1998. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med* 104: 459-469.

Casos Clínicos

Resistencia a hormonas tiroideas no asociada a mutación de la isoforma beta del receptor de hormonas tiroideas: caso clínico

Carmen Carrasco M.¹, Patricio Michaud Ch.¹, Rodrigo Bancalari D.² y Andreína Cattani O.²

Thyroid hormone resistance not associated to mutation on the beta isoform of the thyroid hormone receptor. Report of one case

¹Departamento de Endocrinología.

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

Correspondencia:
Andreína Cattani

Departamento de Endocrinología
Facultad de Medicina; Pontificia
Universidad Católica de Chile
Lira 85, 5º piso
Santiago-Chile.

E-mail: ccattani@med.puc.cl

Recibido: 19 Abril 2011
Aceptado: 27 Mayo 2011

Thyroid hormone resistance (RTH) is inherited as an autosomal dominant trait, with variable clinical presentations. The hallmark of the syndrome is a variable degree of resistance to thyroid hormones, with high levels of circulating thyroid hormones, inappropriately normal or elevated TSH values and a clinical pattern of mixed hypothyroidism and hyperthyroidism. RTH is related in more than 85% of cases to thyroid hormone β receptor mutations. We report a 11 years female with a history of treatment with propylthiouracil (PTU) for hyperthyroidism, presenting with a progressive goiter. Thyroidectomy was performed, removing 233 grams of thyroid tissue showing follicular hyperplasia. After surgery, a fast growth of the remnant thyroid gland was observed along with tachycardia. Laboratory showed a TSH of 38 mU/mL a triiodothyronine level of 300 ng/dL a thyroxin level of 14.8 μ g/dL and a free thyroxin of 3.19 ng/dL, suggesting the diagnosis of RTH. The molecular study was negative for mutation of the beta isoform of thyroid hormone receptor. The possible theories that can explain these findings are discussed.

Key words: Thyroid hormones resistance, thyroid hormone receptor, TR β gene, mutation, decreased sensitivity, co-repressors, co-activators.

Introducción

La resistencia a las hormonas tiroideas (RHT) es una enfermedad autosómica dominante, descrita por primera vez por Refetoff en 1967¹. Tiene una incidencia estimada de 1: 40.000 RN vivos².

La RHT se caracteriza por elevación de las hormonas tiroideas con niveles normales o levemente elevados de TSH y disminución variable de la respuesta de los órganos blanco a las hormonas tiroideas, pudiendo presentarse en un mismo individuo manifestaciones de hipo o hipertiroidismo. Por otra parte, se han observado distintos grados de expresión clínica de una misma mutación^{3,4}.

En seres humanos se han descrito tres tipos de alteraciones genéticas que producen RHT: a) mutaciones en genes que codifican para la isoforma beta del receptor de hormona tiroidea⁵; b) mutaciones en el transportador específico que permite la entrada de la hormona tiroidea a la célula, el trans-

portador 8-monocarboxilato (MCT8)⁶ y c) mutaciones en la proteína que incorpora selenio en las deiodasas que actúan sobre las hormonas tiroideas (SECISBP2)^{5,6}.

En el 85% de los casos descritos la RHT se debe a una mutación de la isoforma beta del receptor de las hormonas tiroideas que altera su unión con T3. Se puede presentar de 3 maneras: como resistencia generalizada, resistencia central o resistencia periférica. Para expresar la enfermedad se requiere del receptor beta mutado a través de un efecto de dominancia negativa (la proteína mutada afecta la expresión de la proteína WT). Esto explica la herencia dominante de la resistencia de hormonas tiroideas si se presenta un receptor β mutado y la no manifestación de la enfermedad si existe un alelo WT y el otro con una delección^{7,8}. Este efecto de dominancia negativa también puede aumentar la afinidad del receptor β mutado con el co-represor y disminuir la afinidad con el co-activador^{9,10}.

Genes ubicados en los cromosomas 17 y 3 codifican para

los receptores alfa y beta de hormonas tiroideas, respectivamente¹¹.

Se han comunicado a la fecha 124 mutaciones en 343 familias, de las cuales la gran mayoría han sido descritas entre los exones 7 y 10, en 3 "hot spot" entre los codones 234-248, 310-353 y 429-461¹². Hasta la fecha no se ha descrito ninguna mutación río arriba del codon 234¹³.

Existen comunicaciones respecto de parientes de personas con RHT en los que, a pesar que no se han detectado las mutaciones, presentan manifestaciones clínicas¹⁴. Refetoff y Weiss han postulado que mutaciones que afecten a los cofactores de transcripción estarían involucradas en esos casos, sin encontrarse mutaciones en los co-activadores o co-represores¹⁵.

Comunicamos el caso de un paciente con RHT sin mutaciones identificadas en los exones más frecuentemente afectados del receptor beta de las hormonas tiroideas. Describimos las características clínicas, bioquímicas y analizamos la información de la literatura.

Caso clínico

Niña de 11 años con antecedente de tratamiento con PTU desde los 8 años por hipertiroidismo, notando un crecimiento progresivo del bocio, motivo por el cual consultó en nuestro servicio. Al examen destacaba un bocio grado III, T4:11,6 mg/dL (VN: 5,5-12,8 mg/dL), T3: 296 ng/dL (VN: 119-218 ng/dL) y TSH: 21,2 mU/ mL (VN: 0,6-6mU/ mL). Se planteó exceso de PTU el cual se disminuyó progresivamente. Ante el persistente aumento del bocio (Figura 1A), se realizó tiroidectomía subtotal, extrayéndose 233 g de tiroides cuyo estudio histológico reveló hiperplasia folicular coloidea. Se inició reemplazo hormonal con levotiroxina 100 ug /d. Evolucionó

con rápido crecimiento del remanente tiroideo (Figura 1B) y taquicardia, concomitantemente con TSH: 38 mU/ mL, T3 :300 ng/dL, T4:14,8 mg/dL; T4 libre:3,19 ng/dL (VN: 0,8-2,2 ng/dL), anticuerpos antitiroideos negativos. Una TAC de región selar descartó un adenoma hipofisario. Con los elementos señalados se planteó el diagnóstico de RHT.

A la edad de 11 años la paciente pesaba 30 kg y su talla era 142 cm (percentil 38), IMC 14,9 (percentil 9), presión arterial 100/70 mm /Hg y frecuencia cardíaca de 70 latidos por min. El remanente tiroideo era palpable. Las mamas eran Tanner III y el vello púbico Tanner II. La velocidad de crecimiento era normal.

La acción periférica de las hormonas tiroideas fue evaluada mediante el gasto energético basal que fue: 1.540 kcal/d (VN: 1210 kcal/d), el tiempo de relajación del tendón aquiliano: 220 m/s (VN: 280 m/s, hipertiroidismo < 250 m/s, hipotiroidismo > 320 m/s), colesterol total: 275 mg/dL (VN: 100-200 mg/dL). La edad ósea fue de 13 años para 11 años 3 meses de edad cronológica. El ecocardiograma mostró un tiempo de pre-eyección de 64m/s (VN: 185-225 m/s). Así, el paciente presentaba la coexistencia de elementos de hipertiroidismo periférico (gasto energético basal, reflexograma), hipotiroidismo (colesterol) y eutiroidismo (talla normal, velocidad de crecimiento y edad ósea).

Con el fin de evaluar el grado de resistencia hipofisaria se realizaron dos test de TRH, antes y después de la administración de 75 ug/d de T3 por 7 días (Tabla 1), El test basal evidenció hiper respuesta de TSH, que se normalizó cuando los niveles de T3 se triplicaron (Figura 2). Al administrar 200 y 250 ug/d de levotiroxina por períodos de 6 semanas cada uno, con la dosis mayor se obtuvo una respuesta normal de TSH (propia del estado eutiroides) en el test de TRH (Tabla 2). El diagnóstico de resistencia global de hormonas tiroi-



Figura 1. A: Paciente antes de la tiroidectomía subtotal. **B:** Remanente tiroideo hiperplásico, 3 meses posterior a la cirugía.

Casos Clínicos

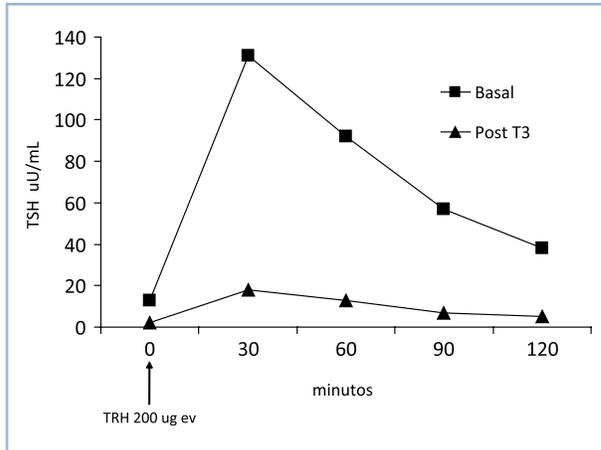


Figura 2. Respuestas de TSH al estímulo con TRH, en condición basal y al cabo de 7 días de recibir 75 ug/d de T3.

Tabla 1. Efecto de T3 exógeno sobre T4 y TSH

	Sin tratamiento	Post T3*
T3 ng/dL	373,0	870,0
T4 ug/mL	16,4	8,9
TSH uU/mL	13,3	2,3

*75 ug/d de T3 por 7 días.

Tabla 2. Respuesta de TSH a TRH en condiciones de ausencia de tratamiento y después de dos períodos de 6 semanas cada uno recibiendo 200 ug/d y 250 ug/d de levotiroxina

	T3 (ng/dL)	T4 (ug/dL)	TSH (uU/mL)	TSH + 30 min TRH*
Sin tratar	319	14,2	51,0	267,0
T4 200 ug/d**	197	19,0	13,8	54,4
T4 250 ug/d**	159	21,6	3,2	12,4

*200 ug de TRH ev; **mantenidos por 6 semanas.

deas se basó en los niveles elevados de TSH, T4 y T3 asociado a una acción periférica de tipo hiper, hipo y eutiroides.

Se realizó ablación tiroidea con I¹³¹ (4 mCi) y se inició tratamiento con levotiroxina 250 ug/d. A la edad de 27 años la paciente se embarazó, requiriendo aumentar la dosis de levotiroxina a 300 ug/d. A las 33 semanas de gestación presentó ruptura prematura de membranas por lo que se realizó una cesárea. El recién nacido fue de sexo femenino, adecuado para su edad gestacional; pesó 2.140 gr, y la talla fue 43 cm. Después de 48 hrs de vida se evaluó su eje tiroideo el cual resultó normal, situación que se mantiene hasta la fecha.

El eje tiroideo fue evaluado también en los padres de la

paciente, sus hermanos y su marido, resultando en todos normal. Las muestras de ADN genómico fueron analizadas en la Universidad de California, EEUU, donde se realizó reacción de polimerasa en cadena y secuenciación de las regiones "hot spot" del gen TRb sin encontrar mutaciones entre los exones 7-10 de dicho gen.

Discusión

Comunicamos el caso de una paciente con RHT sin mutaciones identificables entre el exon 7-10 del gen TRb. El diagnóstico de RHT se hace habitualmente en la vida adulta; en los casos comunicados el 88% de los pacientes que reciben tratamiento para normalizar los niveles de T3 y T4 presentan síntomas de hipotiroidismo y aumento del bocio². Brucker-Davies y cols, reportaron un 19% de tiroidectomías en pacientes con RHT que presentaban el diagnóstico preoperatorio de enfermedad de Graves, como ocurrió en nuestro caso. A la luz del conocimiento actual, la ablación del remanente tiroideo con yodo radioactivo fue innecesaria.

La secuenciación desde el exon 7 al 10 del gen TRb no mostró polimorfismos ni mutaciones. Considerando que en esos exones se encuentra más del 85% de las mutaciones conocidas y que no se han descrito mutaciones "río arriba" del codon 234, creemos poco probable que la paciente presente una mutación en una región distinta del gen TRb¹³.

La etiología de la RHT en ausencia de mutaciones en el gen TRb todavía es motivo de investigación. Se ha postulado que los defectos pueden explicarse por mutaciones que afecten a co-activadores o co-represores del receptor. Esta hipótesis se basa en estudios experimentales que muestran disociación entre la gravedad de la resistencia y la afinidad del receptor mutado a unirse con T3, lo cual generalmente tiene una correlación demostrable^{12-16,17}.

Yoh y cols¹⁸, han reportado una nutrida interacción de mutaciones entre el receptor tiroideo y el co-represor SMRT, usando la sustitución artificial de un aminoácido que disminuye el efecto dominante negativo del receptor mutado. Se han descrito dificultades en el acoplamiento de receptores TRb mutados y co-activadores¹⁹. A pesar de estas evidencias experimentales no se han encontrado mutaciones en co-activadores (SRC1, NcoA-3), co-represores (NcoR, SMRT), ni en co-reguladores como RXRg¹⁵.

Parikh y cols²⁰, han postulado que pueden existir mutaciones en genes promotores que inducirían una reducción de la expresión del gen TRb nativo; también se ha planteado que puedan estar involucrados factores transcripcionales relacionados con el receptor de hormonas tiroideas.

En los últimos años se han descrito formas adquiridas de RHT que incluso podrían ser más frecuentes que las formas congénitas, pudiendo afectarse cualquiera de los pasos involucrados en su acción²¹.

Por otro lado, los padres y hermanos del caso índice eran eutiroides y contaban con estudio molecular negativo, lo cual nos permite plantear una mutación *de novo*, hecho que puede estar presente hasta en 27,6% de los casos¹².

En este paciente no es planteable una alteración en la proteína transmembrana MCT8 ya que ella se asocia a profundo retardo del desarrollo psicomotor, elevación de T3 concomitantemente con TSH normal o alta¹⁶. Otro posible diagnóstico diferencial sería una alteración en la incorporación de selenio a las desyodasas; esta patología se caracteriza bioquímicamente por TSH normal o levemente alta con niveles altos de T4, T3 reversa y niveles bajos de T3 y T3 libre¹⁶.

En relación a RHT y embarazo las complicaciones dependerán del estado tiroideo de la futura madre. Sólo aquellas gestantes clínicamente hipertiroideas presentan mayor tasa de abortos y de retardo de crecimiento intrauterino. Una vez confirmado el embarazo se recomienda realizar estudio molecular de vellosidades coriónicas. Respecto al tratamiento, su objetivo es que los niveles maternos de HT no superen el 20% del límite normal descrito para embarazadas, lo cual se puede conseguir con distintas drogas (PTU-TRIAC). Posterior al parto debe prestarse atención a la eventual supresión del eje tiroideo del recién nacido debido a las concentraciones elevadas de HT a que estuvo expuesto durante el embarazo¹³.

En resumen, presentamos una paciente con RHT que ilustra las dificultades diagnósticas de esta enfermedad, más aún si el estudio molecular no muestra mutaciones en “el hot spot” del gen TRβ. A la fecha no existe una clara comprensión de la etiología en estos casos.

Referencias

- Retetoff S, Dewind LT, DeGroot LJ. 1967. Familial syndrome combining deaf-mutism, stippled epiphyses, goiter and abnormally high PBI; possible target organ refractoriness to thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 27: 279-294.
- Lafranchi SH, Zinder DB, Sesser DE, et al. 2003. Follow-up of newborns with elevated screening T4 concentrations. *The Journal of Pediatrics* 143: 296-301.
- Refetoff S, Weiss RE, Usala SJ. 1993. The syndrome of resistance to thyroid hormone. *Endoc Rev* 14: 348-399.
- Brucker-Davies F, Skarulis M, Grace M, Bernichou J, Hauser P, Wiggs E, Weintraub B. 1995. Genetic and clinical features of 42 kindreds with resistance to thyroid hormone. *Ann Intern Med* 123: 572-583.
- Friesema EC, Grueters A, Biebertmann H, Krude H, von Moers A, Reeser M, et al. 2004. Association between mutations in a thyroid hormone transporter and severe X-linked psychomotor retardation. *Lancet* 364: 1435-1437.
- Dumitrescu A, Liao X, Abdullah M, Lado-Abeal J, Majed F, Moeller L, et al. 2005. Mutations in SECISBP2 result in abnormal thyroid hormone metabolism. *Nature Genetics* 37: 1247-1252.
- Beck-Pecoz P, Chatterjee VKK. 1994. The variable clinical phenotype in thyroid hormone resistance syndrome. *Thyroid* 4: 225-232.
- Hayashi Y, Weiss RE, Sarne DH, et al. 1995. Do clinical manifestations of resistance to thyroid hormone correlate with the functional alteration of the corresponding mutant thyroid hormone β receptor? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 80: 3246-3256.
- Yoh SM, Chatterjee VKK, Privalsky ML. 1997. Thyroid hormone resistance syndrome manifests as an aberrant interaction between mutant T3 receptor and transcriptional corepressor. *Molecular Endocrinology*(Baltimore, Md.) 11: 470-480.
- Colloingwood TN, Wagner R, Matthews CH, et al. 1998. A role for helix 3 of the TRβ ligand-binding domain in coactivator recruitment identified by characterization of a third cluster of mutations in resistance to thyroid hormone. *The Embo Journal* 17: 4760-4770.
- Mitsuhashi T, Tennyson GE, Nikodem VM. 1988. Alternative splicing generates messages encoding rat c-erbA proteins that do not bind thyroid hormones. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*; 85: 5804-5805.
- Refetoff S. 2007. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporter and deiodination. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 21 (2): 277-305.
- Weiss RE, Dumitrescu A, Refetoff S. 2010. Approach to the Patient with Resistance to Thyroid Hormone and Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 3094-3102.
- Pohlenz J, Weiss R, Macchia P, Pannain S, Lau T, Ho H, et al. 1999. Five new families with resistance to thyroid hormone not caused by mutations in the thyroid hormone receptor β gene. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3919-3928.
- Reutrkul S, Sadow P, Pannain S, Pohlenz J, Carvalhos G, Macchia P, et al. 2000. Search for abnormalities of nuclear corepressors, coactivators, and a coregulator in families with resistance to thyroid hormone without mutations in thyroid hormone receptor β or α genes. *J Clin Endocrinol Metab*; 85: 3609-3617.
- Beck-Pecoz P. 2006. Syndromes of hormone resistance in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 20 (4): 529-546.
- Yagi H, Pohlenz J, Hayashi Y, Sakurai A, Refetoff S. 1997. Resistance to thyroid hormone caused by two mutant thyroid hormone receptor β, R243Q and R243W, with marked impairment of function that cannot be explained by altered *in vitro* 3,5,3'-triiodothyronine binding affinity. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1608-1614.
- Yoh SM, Chatterjee VKK, Privalsky ML. 1997. Thyroid hormone resistance syndrome manifests as an aberrant interaction between mutant T3 receptor and transcriptional co-repressor. *Mol Endocrinol* 11: 470-480.
- Liu Y, Takeshita A, Misiti S, et al. 1998. Lack of coactivator interaction can be a mechanism for dominant negative activity by mutant thyroid hormone receptors. *Endocrinology* 139: 4197-4204.
- Parikh S, Ando S, Schneider A, Skarulis MC, Sarlis NJ, Yen PM. 2002. Resistance to thyroid hormone in a patient without thyroid hormone receptor mutations. *Thyroid* 12: 81-86.
- Refetoff S, Dumitrescu AM. 2007. Syndromes of reduced sensitivity to thyroid hormone: genetic defects in hormone receptors, cell transporters and deiodination. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21: 277-305.

Casos Clínicos

Miopatía grave de curso agudo en un paciente con hipotiroidismo reciente y asintomático

Alejandra Martínez G.¹ y Eugenio Arteaga U.²

Severe myopathy in a hypothyroid patient. Report of one case

¹Residente de Endocrinología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

²Profesor Titular. Departamento de Endocrinología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia:
Alejandra Martínez García.
Departamento de Endocrinología.
Pontificia Universidad Católica de Chile. Lira 85, 5º piso, Santiago.
Teléfono: 3543095. Fax: 6385675

Recibido: 27 Abril 2011
Aceptado: 03 Mayo 2011

Diffuse muscular involvement is common in hypothyroidism and ranges from asymptomatic elevation of creatine kinase levels to severe muscle weakness and rhabdomyolysis. We report a 74 years old male that developed a progressive muscle weakness without muscle pain, during the course of an hypothyroidism secondary to a silent thyroiditis. Laboratory showed a TSH of 149 uUI/ml, a thyroxine of 1.5 ug/dl a free thyroxine of less than 0.15 ng/dl and a creatine kinase of 4345 U/l. Treatment with levothyroxine rapidly reverted the muscular alterations.

Key words: Hypothyroid myopathy, hypothyroidism, rhabdomyolysis.

Introducción

El compromiso difuso del sistema muscular puede ocurrir en variadas enfermedades, ya sean éstas intrínsecas del músculo o no, trastornos electrolíticos o por efecto de drogas.

El hipotiroidismo es una de las enfermedades que afecta el sistema muscular en distintos grados, desde la simple debilidad muscular hasta la imposibilidad de deambular¹. En general, estas manifestaciones se dan como acompañantes de un cuadro de hipotiroidismo fácilmente detectable por la clínica. Sin embargo, la conjunción de miopatía sin un correlato clínico evidente de hipofunción tiroidea, puede inducir a errores o postergar el diagnóstico y el tratamiento.

Comunicamos el caso de un paciente con incapacidad de moverse por intenso compromiso miopático, sin otra causa detectable que un hipotiroidismo de rápida instalación, asintomático y sin signos semiológicos, que sólo fue develado por el estudio bioquímico.

Caso clínico

Hombre de 74 años de edad, hipertenso en tratamiento con hidroclorotiazida y losartán, sin antecedentes de dislipidemia.

Fue hospitalizado por sospecha de síndrome coronario agudo que no se comprobó. En el ingreso destacaba debilidad muscular proximal, sin mialgias, de un mes de duración, que en las últimas 2 semanas le impedía deambular. Dos meses y medio antes de este cuadro reconocía fatigabilidad ante el ejercicio. En el inicio consultó médico que solicitó exámenes, destacando TSH: 0,08 uUI/mL (VN: 0,3-4,2 uUI/mL), T4L: 2,09 ng/dL (VN: 0,93-1,7 ng/dL), anticuerpos antitiroideos negativos y creatinemia: 1,0 mg/dL (VN: 0,7-1,2 mg/dL). No presentó dolor cervical, fiebre, síntomas de hipertiroidismo ni hiperactividad adrenérgica y no recibía ninguna medicación.

La Tabla 1 muestra la evaluación realizada durante la hospitalización y en el control efectuado 17 días después del alta. La ecografía tiroidea señala una glándula tiroidea de posición, tamaño y morfología normales. Su ecoestructura era gruesa, con múltiples áreas hipoecogénicas pseudonodulares compatibles con tiroiditis crónica, sin elementos de tiroiditis subaguda. No presentaba aumento del flujo vascular al doppler. El lóbulo tiroideo derecho midió 39,1 x 18,7 x 13,4 mm y el izquierdo 38,3 x 11,2 x 11,6 mm en sus ejes longitudinal, anteroposterior y transversal, respectivamente. El istmo tenía un espesor de 5,9 mm. No se identificaron nódulos tiroideos propiamente tales ni adenopatías regionales.

Al examen físico inicial destacaba la debilidad muscular simétrica de ambas extremidades inferiores (M 4/5), de

predominio proximal, sin dolor a la palpación, ni hipertrofia muscular, con retardo bilateral de la fase de relajación del reflejo aquiliano. No había otras manifestaciones de hipotiroidismo. El tiroides se palpaba de consistencia aumentada y superficie irregular.

Al alta se inició tratamiento con levotiroxina 50 mcg/d, que 10 días después se incrementó a 75 mcg/d. En el control, efectuado 17 días después, se objetivó gran recuperación de la miopatía, a pesar de mantener cifras aún elevadas de CK total.

Discusión

El presente caso de miopatía por hipotiroidismo tuvo una forma de presentación inhabitual, se desencadenó y tuvo una corta evolución de gran intensidad en desproporción a la falta de síntomas de disfunción tiroidea.

Los trastornos de la función tiroidea tienen habitualmente como correlato en el sistema muscular la fatigabilidad fácil y la disminución de fuerza. Esto se explica porque las hormonas tiroideas alteran las condiciones fisiológicas de contractilidad del músculo estriado. En los pacientes hipotiroideos aumentan las miofibrillas de contracción lenta con disminución del transporte de calcio al retículo sarcoplásmico y de la actividad de la protein-quinasa dependiente de AMPc, disminuyendo la velocidad tanto de contracción como de relajación muscular. Estos cambios son una imagen especular a lo descrito para el hipertiroidismo^{2,3}.

La miopatía hipotiroidea en sus diversos grados afecta del 25 al 79% de los pacientes^{4,5}. Los síntomas del compromiso muscular son habitualmente leves y consisten en debilidad, calambres, dolor y rigidez⁶, que se conjugan en un variado espectro clínico desde mialgias aisladas hasta rabdomiolisis extensa, asociados o no a elevación de creatin-quinasa (CK) plasmática⁴, alza que es detectable en 57 a 90% de los hipotiroideos⁷. La elevación de CK podría obedecer a un defecto reversible en la glicogenolisis muscular, a daño celular directo o a reducción en la depuración de CK⁸. La elevación de CK, cuando sucede en hipotiroideos sin mialgias ni debilidad muscular, podría explicarse por cambios en la permeabilidad de la membrana del miocito por causas no aclaradas⁹.

Existen varios subtipos de miopatía hipotiroidea, como los síndromes de Hoffmann, de Kocher-Debré-Semelaigne y otro cuadro semejante a la polimiositis. El primero de ellos, se ha descrito sólo en adultos y se caracteriza por pseudohipertrofia y rigidez muscular asociada a grados variables de debilidad muscular y calambres dolorosos. El segundo, propio de niños con cretinismo, presenta hipertrofia muscular difusa asociada a retraso en la relajación muscular. El último, como sería la situación de nuestro paciente, se manifiesta con debilidad muscular proximal y elevación de enzimas musculares en ausencia de hipertrofia^{10,11}. La rabdomiolisis, en comparación a los síndromes recién descritos, se caracteriza por elevación masiva y sintomática de CK con aumento importante de lactatodeshidrogenasa (LDH), aspartatoamino-

Tabla 1. Evolución de los exámenes

Día*		Hospitalización			Ambulatorio
		1	2	6	17
TSH	(0,3-4,2 uUI/mL)	149,7	-	-	63,7
T4	(4,6-12 µg/dL)	1,5	-	-	7,0
T4L	(0,93-1,70 ng/dL)	< 0,15	-	-	-
CK total	(38-174 U/L)	4.345	3.110	969	445
LDH	(135-225 U/L)	412	327	283	-
GOT	(10-40 U/L)	139	98	54	-
Colesterol total	(mg/dL)	322	279	242	219
Creatinina	(0,7-1,2 mg/dL)	1,7	1,7	1,6	1,4
Potasio	(3,5-5,0 mEq/L)	4,0	4,5	4,9	4,6

*A contar del ingreso hospitalario.

transferasa (AST o GOT), hiperkalemia e hiperfosfatemia. Se agrega a lo anterior mioglobulinuria, la cual muy infrecuentemente reconoce al hipotiroidismo como etiología¹², excepto en aquellos casos en que la hemoglobinuria es precipitada por ejercicio físico intenso o por la acción de estatinas¹³. Nuestro paciente sólo presentaba elevación intensa de CK con aumento moderado de GOT y LDH, por lo que no puede considerarse un caso genuino de rabdomiolisis.

El caso que comunicamos ejemplifica la dificultad diagnóstica cuando la miopatía sucede en un paciente semiológicamente eutiroideo que evoluciona en corto tiempo hasta un compromiso funcional avanzado del sistema muscular, con alza significativa de CK total y leve deterioro de la función renal (Tabla 1). El cuadro de nuestro paciente fue interpretado como un episodio de tiroiditis silente, en fase hipotiroidea, asintomática y con compromiso muscular desproporcionadamente intenso, conformando el cuadro de miopatía hipotiroidea tipo polimiositis. Con el tratamiento con hormona tiroidea los niveles de CK total disminuyeron ostensiblemente en pocos días, así como también las alteraciones bioquímicas concomitantes, resolviéndose la sintomatología muscular a los 17 días de tratamiento.

La cuantía del compromiso muscular tendría relación con la duración y gravedad del hipotiroidismo, de modo que la hipofunción tiroidea de larga data y sintomática desarrollaría con mayor probabilidad cambios musculares hipertróficos y miopatía grave⁴. Sin embargo, coincidiendo con nuestro paciente, se han comunicado casos en que el hipotiroidismo fue de rápida instalación siguiendo a una tiroiditis subaguda, tiroidectomía total o tratamiento con yodo radioactivo por enfermedad de Graves; en ellos, los síntomas miopáticos fueron transitorios¹⁴ y la electromiografía normal o con disminución de la duración y amplitud del potencial de la unidad motora o presencia de potenciales polifásicos^{4,10,11,15}. En razón de lo experimentado con nuestro paciente, preconizamos que ante un gran compromiso muscular se estudie la función

Casos Clínicos

tiroidea, independiente de que haya o no manifestaciones de tal déficit hormonal.

Los cambios ultraestructurales visualizados en el miocito de pacientes hipotiroideos comprenden: concentración aumentada de glicógeno y lípidos, anormalidad de las mitocondrias, dilatación del retículo sarcoplásmico, proliferación de túbulos T y degeneración miofibrilar focal⁶.

El tiempo de recuperación de los síntomas musculares es variable, pero en promedio alcanza a 5,5 meses; así, al año un 21% de los pacientes continua con algún grado de debilidad muscular⁴.

La miopatía hipotiroidea, demuestra una excelente respuesta al tratamiento con hormona tiroidea¹⁸, como sucedió en nuestro paciente. Los niveles de CK caen rápidamente, normalizándose en semanas y generalmente antes que la TSH lo haga¹¹.

En conclusión, el caso que comunicamos muestra un compromiso miopático grave de rápida evolución en un paciente clínicamente eutiroideo y en quién ese compromiso fue su única manifestación de hipotiroidismo. La respuesta al tratamiento con levotiroxina fue rápida y excelente.

Referencias

1. Kendall-Taylor P, Turnbull DM. 1983. Endocrine myopathies. *Br Med J (Clin Res Ed)* 287: 705-708.
2. Salvati G, Zeviani M, Betto R, Nacamulli D, Busnardo B. 1985. Effects of thyroid hormones on the biochemical specialization of human muscle fibers. *Muscle & Nerve* 8: 363-371.
3. Rodolico C, Toscano A, Benvenga S, Mazzeo A, et al. 1998. Myopathy as persistently isolated symptomatology of primary autoimmune hypothyroidism. *Thyroid* 8 (11): 1033-1038.
4. Duyff RF, Van Den Bosch J, Laman DM, et al. 2000. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68: 750-755.
5. Anwar S, Gibofsky A. 2010. Musculoskeletal manifestations of thyroid disease. *Rheum Dis Clin N Am* 36: 637-646.
6. Evans R, Watanabe I, Singer P. 1990. Central changes in hypothyroid myopathy. A case report. *Muscle & Nerve* 13: 952-956.
7. Hekimsoy Z, Oktem IK. 2005. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 31:171-175.
8. Finsterer J, Stollberger C, Grossegger C, Kroiss A. 1999. Hypothyroid myopathy with unusually high serum creatine kinase values. *Horm Res* 52: 205-208.
9. Klein I, Parker M, Shebert R, et al. 1981. Hypothyroidism presenting as muscle stiffness and pseudohypertrophy: Hoffman's syndrome. *Am J Med* 70: 891-894.
10. Vasconcellos L, Peixoto M, Oliveira T, et al. 2003. Hoffman's syndrome: pseudohypertrophic myopathy as initial manifestation of hypothyroidism. *Arq Neuropsiquiatr* 61: 851-854.
11. Madariaga M, Gamarran N, Dempsey S, Barsano C. 2002. Polymyositis-Like Syndrome in Hypothyroidism: Review of cases reported over the past twenty-five years. *Thyroid* 12 (4): 331-336.
12. Karakurt F, Kasapoglu B, Carlioglu A, Kaya A. 2008. Subclinical hypothyroidism: rare but an important cause of rhabdomyolysis. *Endocrinologist* 18: 211-212.
13. Kiernan TJ, Rochford M, McDermott JH. 2007. Simvastatin induced rhabdomyolysis and an important clinical link with hypothyroidism. *Int J Cardiol* 119: 374-376.
14. Kung AW, Ma JT, Yu YL, et al. 1987. Myopathy in acute hypothyroidism. *Postgraduate Medical Journal* 63: 661-663.
15. Horak H, Pourmand R. 2000. Endocrine myopathies. *Neurol Clin* 18: 203-213.
16. Turker H, Bayrak O, Gungor L, et al. 2008. Hypothyroid myopathy with manifestations of Hoffman's Syndrome and Myasthenia Gravis. *Thyroid* 18 (2): 259-262.

Utilidad del PET/CT con análogos de somatostatina marcados con Ga⁶⁸ en el diagnóstico de síndrome de Cushing secundario a tumor neuroendocrino pancreático

Nevenka Vucetich B.¹, Daniel Carvajal H.², Cecilia Besa C.³, Nicolás Jarufe C.⁴, Enrique Norero M.⁴ y Carlos Fardella B.¹

Pancreatic neuroendocrine tumor diagnosed with positron emission tomography/ct scan (PET/CT). Report of one case

We report a 28 years old woman consulting for weight gain, progressive muscle weakness and appearance of facial plethora. Laboratory showed high cortisol and ACTH levels. Magnetic resonance of sella turcica was normal and an abdominal magnetic resonance showed a pancreatic mass, suggestive of a neuroendocrine tumor. A PET/CT with somatostatin analogues demonstrated an intense over-expression of somatostatin receptors in the tumor. The patient was subjected to a pancreatectomy and the day after surgery, ACTH levels decreased to less than 5 pg/ml. The pathological study of the surgical piece showed a neuroendocrine carcinoma. The patient had a good postoperative evolution.

Key words: Pancreatic neuroendocrine tumor, ectopic Cushing's syndrome, PET / CT Ga68DOTATE.

¹Departamento de Endocrinología.
²Departamento de Anatomía Patológica.
³Departamento de Radiología.
⁴Departamento de Cirugía Digestiva.
Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a:
Dr. Carlos Fardella B.
Departamento de Endocrinología,
Facultad de Medicina, Pontificia
Universidad Católica de Chile.
Lira 82, piso 5, Santiago de Chile.
Fono: 56-02-3543095
E-mail: cfardella@med.puc.cl

Recibido: 04 Mayo 2011
Aceptado: 21 Mayo 2011

Introducción

Los tumores pancreáticos neuroendocrinos (TPNE) son neoplasias muy infrecuentes, con una incidencia < 1 por 100.000 personas/año; sin embargo, algunos estudios en autopsias revelan que ésta podría ser mucho mayor (0,08-10%) y que frecuentemente son asintomáticos¹. Constituyen entre el 1 y 3% del total de tumores pancreáticos y en general tienen mejor pronóstico que los del páncreas exocrino. Su aparición puede ser esporádica o en el contexto de diversos síndromes genéticos como el de neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 (NEM 1), síndrome de Von Hippel Lindau (VHL), neurofibromatosis tipo 1 y esclerosis tuberosa, entre otros. La mayoría de los TPNE son funcionantes y se diagnostican a raíz de síntomas y signos derivados de la hipersecreción hormonal (Tabla 1). Aproximadamente un tercio no son funcionantes y se diagnostican por la presencia de síntomas compresivos (dolor abdominal, ictericia etc.) o

bien constituyen un hallazgo en exámenes de imágenes solicitados por otra causa². Es importante considerar que la ausencia de síntomas de hipersecreción no descarta que el tumor sea funcionante, ya que muchas veces las hormonas producidas son anómalas o la producción de ellas es insuficiente para producir síntomas; no es infrecuente la secreción de más de una hormona. El TPNE funcionante más frecuente es el insulinoma, seguido por el gastrinoma^{1,2}. En pacientes con NEM 1 los TPNE más frecuentes son los gastrinomas (múltiples y malignos) seguidos por los no funcionantes y los insulinomas. En el contexto del VHL la gran mayoría no son funcionantes¹.

El síndrome de Cushing ectópico secundario a un TPNE es extremadamente raro. En una serie de 40 pacientes con síndrome de Cushing por ACTH ectópico la mayoría tenía carcinoides bronquiales o cáncer pulmonar tipo células pequeñas y sólo 3 casos fueron secundarios a tumores pancreáticos³. En este artículo presentamos una paciente con síndro-

Casos Clínicos

Tabla 1. Subtipos de Tumores Pancreáticos Neuroendocrinos (TPNE)

Subtipo	Frecuencia del total de TPNE	Riesgo de malignidad	Localización pancreática	Síntomas y signos
Insulinoma	30-45%	5-10%	> 90%	Hipoglicemia, aumento de peso
Gastrinoma	15-30%	> 50%	25-70%	Síndrome de Zollinger-Ellison, dolor abdominal, diarrea, úlceras gastrointestinales
VIpoma	< 10%	> 50%	75-90%	Diarrea acuosa, hipokalemia, aclorhidria, "flushing", acidosis
Glucagonoma	< 10%	40-60%	>95%	Diabetes, caquexia, trombosis, eritema necrolítico migratorio
Somatostatina	< 5%	> 60%	40-70%	Diabetes, esteatorrea, coledocitis, baja de peso
ACTHoma	< 1%	> 95%	5-7%	Síndrome de Cushing
Otras hormonas	< 1%	variable		Variable
No funcionante	15-30%	> 80%		De tipo mecánico

Información adaptada de referencias 1 y 2.

me de Cushing dependiente de ACTH, en la cual utilizando un PET/CT Ga⁶⁸ DOTATATE, se diagnosticó como causante de la enfermedad un tumor pancreático neuroendocrino.

Caso clínico

Mujer de 28 años, con antecedentes de depresión en tratamiento y resistencia a la insulina de reciente diagnóstico. Usaria de anticonceptivos orales. Desde un año antes de la consulta en nuestro centro refiere aumento de peso, aparición de acné y debilidad muscular progresiva. Al examen físico: presión arterial 130/90 mm/Hg, IMC 25, facies "cushingoida", acné moderado a importante en cara y distribución con predominio abdominal de la grasa. No presentaba turgor, pero sí estrías violáceas gruesas en abdomen y atrofia de musculatura en las extremidades. Los exámenes de laboratorio evidenciaron hipercortisolismo grave con ACTH elevada (Tabla 2).

Se realizó RM de silla turca que mostró hipófisis normal, y luego TAC de tórax y abdomen que evidenció aumento de volumen pancreático en relación a un tumor sólido del cuerpo y cola. Se realizó una RM de abdomen que confirmó un tumor sólido del páncreas de señal e impregnación heterogénea con el uso de gadolinio, sugerente de un tumor neuroendocrino. Dada la sospecha clínica y de imágenes se decide realizar un PET/CT Ga⁶⁸ DOTATATE, el que demostró intensa sobreexpresión de receptores de somatostatina en la lesión tumoral pancreática, confirmando su carácter neuroendocrino (Figura 1).

La paciente fue sometida, por vía laparoscópica, a pancreatectomía corporal y caudal sin incidentes. Cinco días después de la cirugía el nivel de ACTH plasmática descendió a < 5 pg/mL y la paciente es dada de alta con suplementación de cortisol (20 mg/d). El estudio histológico de la lesión demostró un carcinoma neuroendocrino bien diferenciado, con invasión a tejido pancreático y numerosas permeaciones vasculares y neurales. El estudio inmunohistoquímico fue positivo para ACTH y el Ki-67 fluctuó entre 0,7-12% con un

Tabla 2. Exámenes bioquímicos de la paciente

Examen	Resultado
Cortisol libre urinario 1	942,5 ug/24 h (VN 20-90)
Cortisol libre urinario 2	589,9 ug/24 h (VN 20-90)
ACTH plasmática	101 pg/mL (VN 10-60)
SGOT	24 U/L (VN 9-25)
SGPT	30 U/L (VN 7-30)
Colesterol total	305 mg/dL (hasta 200)
Calcio plasmático	9,2 mg/dL (8,5-10,5)

índice mitótico bajo (1 mitosis cada 50 campos) (Figura 2).

La paciente evolucionó favorablemente, con normalización del cortisol libre urinario y recuperación de la función suprarrenal, por lo que se suspendió el cortisol. En su último control, 6 meses después de la cirugía, se aprecia desaparición de los estigmas físicos de síndrome de Cushing y un nuevo PET/CT Ga⁶⁸ DOTATATE no evidencia tumor.

Discusión

Comunicamos el caso de una paciente con síndrome de Cushing secundario a un TPNE, en el cual el uso del PET/CT Ga⁶⁸ DOTATATE fue fundamental para la confirmación del diagnóstico.

Tradicionalmente, para el diagnóstico y localización de tumores neuroendocrinos se han utilizado técnicas de imágenes convencionales (TAC, RM, etc.) e imágenes funcionales. Estas últimas permiten visualizar estos tumores gracias a que la mayoría de ellos sobre-expresan en su superficie receptores de somatostatina. Entre este tipo de imágenes están las que se obtienen con In¹¹¹ Pentetreotide (OCTREOSCAN); en los últimos años se han desarrollado nuevos análogos de somatostatina, que unidos a Ga⁶⁸, permiten realizar PET con

Casos Clínicos

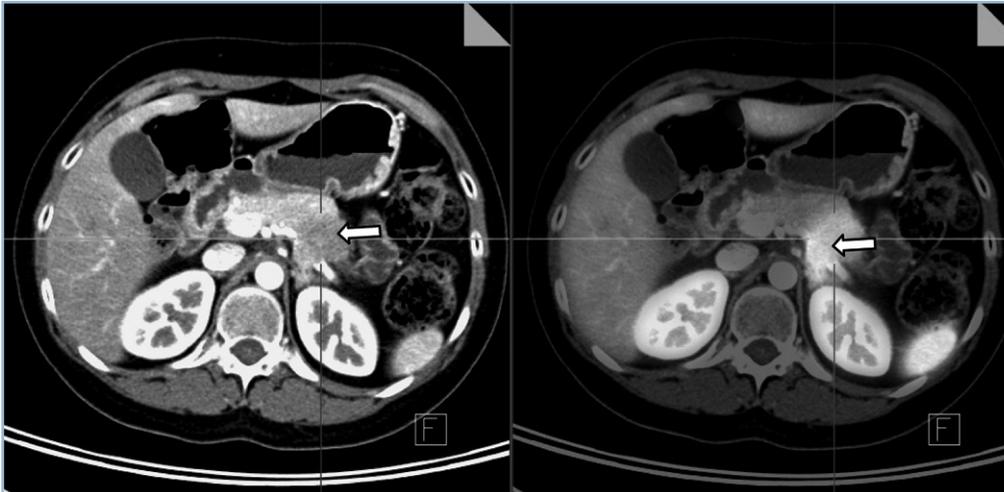


Figura 1. PET/CT Ga⁶⁸DOTATATE. Se observa intensa sobre-expresión de receptores de somatostatina en relación con tumor sólido del cuerpo y cola del páncreas (flecha), con extensión al tejido adiposo retropancreático.

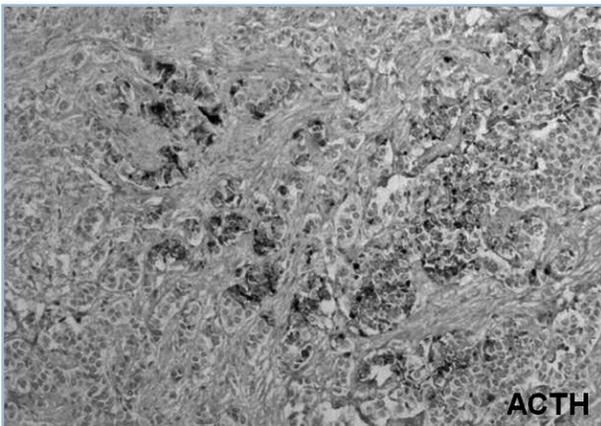


Figura 2. Histología tumoral. Se aprecia positividad de la tinción inmunohistoquímica para ACTH.

excelentes resultados⁴. Estos nuevos radiofármacos (DOTATOC, DOTATATE; DOTANOC) tienen 10 veces más afinidad por el receptor de somatostatina tipo 2 que el In¹¹¹ Pentetreotide⁵, receptor más sobreexpresado en los TPNE⁶. La conjunción de PET y TAC (PET/CT) permite una visualización más precisa de la(s) lesión(es), logrando identificar mejor a los tumores pequeños no diagnosticados por otras técnicas de imágenes, especialmente en hígado, pulmón y adenopatías, además de aquellos en ubicaciones anatómicas inhabituales⁵.

Una reciente revisión sobre la utilidad del PET/CT con Ga⁶⁸-DOTA-péptidos (DOTA-NOC) en comparación con imágenes convencionales en pacientes con tumores neuroendocrinos, demostró que su uso cambió la etapa y/o el manejo de un 55% de los pacientes, localizando tumores primarios previamente desconocidos, permitiendo la extirpación quirúrgica de lesiones, evitando cirugías innecesarias o

evaluando la indicación de tratamiento con radionucléotidos marcados en tumores captantes, entre otros⁷. En Chile existen varios casos reportados del uso exitoso de esta técnica⁸, evidenciándose su utilidad especialmente en la localización de tumores primarios desconocidos⁹⁻¹⁰. No encontramos en la literatura otros casos de TPNE productores de ACTH diagnosticados con PET/CT con Ga⁶⁸-DOTA-péptidos.

El PET/CT ¹⁸F-FDG no sería tan útil en la detección de TNE, ya que estos tumores tienen en general un bajo metabolismo glucídico. Su utilidad es mayor en casos de TNE de curso agresivo, mal diferenciados, con alta tasa de mitosis y Ki-67 elevado¹¹. Estos tumores mal diferenciados tienen, a su vez, menor sobre-expresión de receptores de somatostatina por lo que el rendimiento del OCTREOSCAN y PET/CT con DOTA-péptidos⁵⁻¹⁴ es menor en ellos.

La mayoría de los TPNE productores de ACTH son malignos. Una nueva clasificación de la WHO divide a los TPNE en tumores neuroendocrinos bien diferenciados (de grado 1 ó 2 según el recuento mitótico y Ki-67) y en carcinomas neuroendocrinos (células grandes o pequeñas)¹². Entre un 50-60% de los carcinomas pancreáticos neuroendocrinos tienen metástasis al momento del diagnóstico.

El tratamiento de los TPNE requiere contar con un equipo multidisciplinario, y tiene el objetivo de prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida, manejando los síntomas de la hipersecreción, si es que esta existe. La cirugía es la única opción curativa, y debe ofrecerse a todos los pacientes con enfermedad localizada. De hecho, el factor pronóstico más importante comunicado en múltiples series es la calidad de la resección¹³. El resultado de la cirugía es mejor que la obtenida en pacientes con otros tipos de neoplasias pancreáticas. También tiene un rol en paliar los síntomas al disminuir la masa tumoral en individuos con enfermedad avanzada. Hay pacientes descritos con tumores pancreáticos neuroendocrinos con metástasis hepáticas en que, luego de la resección del tumor primario y en casos de metástasis hepá-

Casos Clínicos

ticas irresecables, se efectúa trasplante hepático, logrando en algunas series buena sobrevida, pero alta tasa de recurrencia a 5 y 10 años¹⁴.

En pacientes con tumores avanzados o cuando hay imposibilidad de efectuar cirugía, existen otras alternativas posibles de usar, solas o en combinación; estas opciones son los análogos de somatostatina (principalmente para control de la hipersecreción) o análogos radiomarcados de Itrio y Lutecio (⁹⁰Y y ¹⁷⁷Lu), quimioterapia, interferón alfa y quimioembolización (para metástasis hepáticas)².

Con respecto al pronóstico, en un estudio¹⁵ de seguimiento a 8 años de 67 pacientes con resección completa del tumor (R0), la recurrencia fue de 25%, y en el 75% de los casos ella ocurrió en el hígado. Los pacientes de mayor riesgo de recurrencia fueron aquellos con NEM 1, tumor ≥ 4 cm, TNM III y IV, carcinomas mal diferenciados y con metástasis hepáticas. Otro estudio demostró que la sobrevida a 5 años fue de 64% vs 28% en carcinomas pancreáticos bien y mal diferenciados, respectivamente, creando un "score" pronóstico que involucra la edad, el grado de diferenciación y la presencia de metástasis¹⁶. En pacientes menores de 55 años de edad, con carcinoma bien diferenciado y sin metástasis, la sobrevida promedio a 5 años sería aproximadamente 76%, como correspondería al caso de nuestra paciente¹⁶. En pacientes con metástasis hepáticas, un manejo agresivo tanto de las metástasis como del tumor primario ha demostrado una sobrevida a 3 años similar a la de pacientes sin metástasis¹⁷.

El seguimiento de los pacientes sometidos a agentes citotóxicos o terapias biológicas debe efectuarse cada 3 meses. Aquellos con resección curativa deben evaluarse con imágenes cada 6 meses, lo que puede ser realizado con imágenes convencionales como TC o RM. No hay estudios que avalen el uso de PET/CT con Ga⁶⁸-DOTA-péptidos en el seguimiento de este tipo de TNE; sin embargo, esta técnica tiene el potencial de evaluar en forma adecuada la recurrencia tumoral y la respuesta a tratamientos específicos (⁹⁰Y o ¹⁷⁷Lu). No está definido cuando puede espaciarse o suspenderse el seguimiento. El nivel plasmático de cromogranina A como marcador tumoral también es útil, pero no se encuentra disponible en nuestro medio¹⁸.

En conclusión, existen nuevas y promisorias técnicas de imágenes para la evaluación de tumores neuroendocrinos. Los tumores neuroendocrinos pancreáticos productores de ACTH son extremadamente infrecuentes, y en su mayoría malignos. Su tratamiento es principalmente quirúrgico, y cuando la resección del tumor es completa, en general tienen un buen pronóstico.

Referencias

1. Halfdanarson T, Rubin J, Farnell M, Grant C, Petersen G. 2008. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 15: 409-427.
2. Ong S, Garcea G, Pollard C, Furness P, Steward W, Rajesh A, et al. 2009. A Fuller Understanding of Pancreatic Neuroendocrine Tumours combined with aggressive management improves outcome. *Pancreatol* 9: 583-600.
3. Isidori A, Kaltsas G, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick R, et al. 2006. The Ectopic Adrenocorticotropin Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, Management, and Long Term follow up. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 371-377.
4. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, et al. 2007. 68Ga-DOTA-Tyr3 Octreotide PET in neuroendocrine tumors: Comparison with Somatostatin receptor Scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 48: 508-518.
5. Frilling A, Sotiropoulos G, Radtke A, Malago M, Bockisch A, et al. 2010. The Impact of 68Ga-DOTATOC Positron Emission Tomography/Computed Tomography on the Multimodal management of patients with Neuroendocrine Tumors. *Ann Surg* 252: 850-856.
6. Castellucci P, Ambrosini V, Montini G. 2008. PET/CT in Neuroendocrine Tumors. *PET Clin* 3: 197-205.
7. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, Nanni C, Castellucci P, et al. 2010. 68Ga-DOTANOC PET/CT Clinical Impact in patients with Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 51: 669-673.
8. Amaral H, Pruzzo R, Redondo F, Gil C, Coudeu. 2008. Gallim 68 (68 Ga); The revival of an old Positron Emission Tomography (PET) agent. *The Leading Experience in Chile. Alabism J* 10: AJ41-2. Disponible en www.alabismjournal.cl (consultado el 20 de mayo 2011).
9. Amaral H, Pruzzo R, Redondo F, Gil C, Pizarro A, et al. 2009. Una nueva modalidad diagnóstica para la detección de tumores neuroendocrinos con 68Ga-DOTATATE. *Caso Clínico. Rev Med Chile* 137: 537-541.
10. Ríos A, Véliz J, Parra C, Wohlk N. 2011. Síndrome de carcinoide con manifestación inicial a nivel valvular cardíaco. A raíz de un caso clínico. *Rev Chil Endocrinol Diabetes* 4: 18-22.
11. Bushnell D, Baum R. 2011. Standard Imaging techniques for neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin N Am* 40: 153-162.
12. Bosman F, Carneiro F, Husban R, Theise N. *Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. Who classification of tumours of the digestive system, 4th Ed.* 2010: 322-328.
13. Schurr P, Strate T, Rese K, Kaifi J, Reichelt U, et al. 2007. Aggressive Surgery Improves Long term Survival in Neuroendocrine Pancreatic Tumors. *Ann Surg* 245: 273-281.
14. Olausson M, Friman S, Herlenius G, Cahlin C, Nilsson O, Jannsson S, et al. 2007. Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumours. *Liver Transplant* 13: 327-333.
15. Casadei R, Ricci C, Pezzilli R, Campana D, Tomassetti P, Calculli L, et al. 2010. Are There Prognostic factors related to recurrence in pancreatic endocrine tumors. *Pancreatol* 10: 33-38.
16. Bilimoria K, Talamonti M, Tomlison J, Steward A, Winchester D, Clifford Y, Bentrem D. 2008. Prognosis Score Predicting Survival after Resection of Pancreatic Neuroendocrine Tumors, Analysis of 3851 Patients. *Ann Surg* 247: 490-500.
17. Nissen N, Kim A, Yu R, Wolin E, Friedman M, Lo S, et al. 2009. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Presentation, Management, and Outcomes. *Am Surg* 75: 1025-1029.
18. Oberg K, Jelic S. 2008. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 19 (Suppl 2): 104-105.

Aldosterona, una hormona pluripotencial: efectos en el riñón, sistema cardiovascular, cerebro y síndrome metabólico

Sebastián E. Bravo-Grau¹ y Elisa T. Marusic¹

Pleiotropic action of aldosterone on cardiovascular system, kidney, brain and metabolic syndrome

En 1955 Conn describió el primer caso de hiperaldosteronismo¹, a sólo dos años de la identificación por Simpson y Tait de una hormona secretada desde la corteza suprarrenal y denominada inicialmente electrocortina por su efecto en el transporte de electrolitos en el riñón. El efecto más característico de la aldosterona, y por el que fue reconocida durante décadas en el ámbito biomédico, es aquel descrito en tejidos epiteliales, tales como glándulas salivales, colon y especialmente el ducto colector, donde regula el transporte de Na⁺ y K⁺, a través de la modulación de la expresión y actividad del canal de sodio sensible a amiloride presente en la membrana apical y la bomba Na⁺-K⁺ de la membrana basolateral, favoreciendo a la vez la apertura de canales de potasio que promueven la pérdida del mismo por la orina. Desde un punto de vista molecular, esta acción está mediada por la unión de aldosterona a un receptor citosólico, denominado receptor de mineralocorticoides (MR), perteneciente a la superfamilia de receptores nucleares, factores de transcripción ligando dependientes altamente especializados. El complejo activo MR/aldosterona se traslada al núcleo, donde modifica la expresión de genes que poseen elementos de respuesta a esteroides en sus regiones promotoras. El esquema anterior, sin embargo, se ha mostrado insuficiente para dar cuenta de todos los procesos fisiológicos y patológicos que se encuentran influenciados por esta hormona. Así, al mecanismo de acción mediado por el MR, conocido como vía genómica –por cuanto implica cambios transcripcionales– se ha sumado desde hace algunos años una vía alterna-

tiva, conocida como no-genómica, no existiendo clara evidencia si ambos efectos son mediados por el mismo receptor.

Pero, la complejidad del papel de la aldosterona en la homeostasis corporal no sólo radica en sus efectos en epitelios, sino también en la lista creciente de tejidos en los que ejerce su influjo. En efecto, y más allá de su papel en la reabsorción renal de Na, se conocen en la actualidad una serie de efectos de la aldosterona en distintos órganos, como los vasos sanguíneos, corazón, sistema inmune, páncreas, tejido adiposo y cerebro. Existe una abundante expresión del MR en el sistema cardiovascular, incluyendo corazón, células endoteliales, músculo liso vascular, células mesangiales renales, como en cerebro y tejido adiposo, sugeriendo de una acción efectiva en todos ellos².

Esta revisión está centrada en exponer las evidencias recientes relacionadas con los efectos deletéreos de aldosterona en los órganos señalados, sin adentrarse en los mecanismos moleculares de los mismos, ni separar los dependientes de acciones genómicas y no genómicas. En la Figura 1 se resumen algunos de los efectos más importantes de las acciones de aldosterona en el organismo.

Aldosterona y daño cardiovascular

Se sabe que los pacientes con hiperaldosteronismo presentan una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en comparación con pacientes hipertensos, pareados por edad,

¹Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.

Correspondencia:
Dra. Elisa T Marusic
Laboratorio de Fisiología Integrativa y Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Los Andes.
San Carlos de Apoquindo 2200, Santiago, Chile. Fono 56-2-4129371 - Fax 2149552
E-mail: emarusic@uandes.cl

Recibido: 29 Marzo 2011
Aceptado: 13 Mayo 2011

Artículo por Invitación

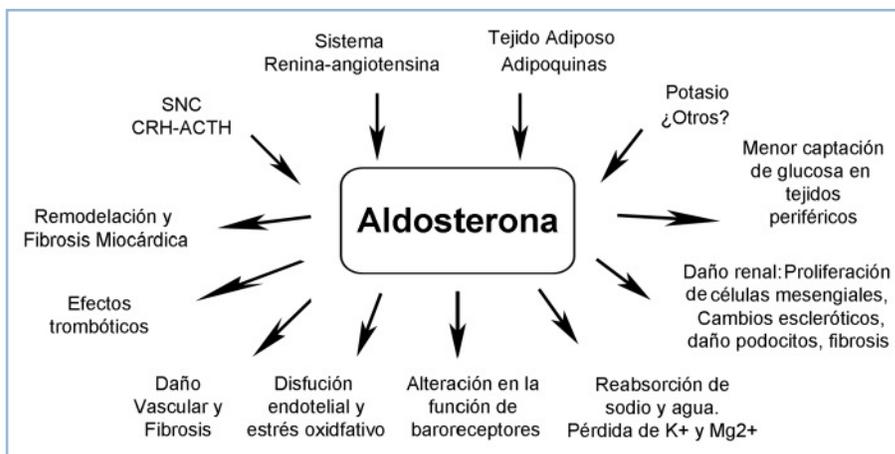


Figura 1. Principales acciones de la aldosterona y secretagogos de la hormona.

sexo y presión sanguínea, observándose mayor frecuencia de hipertrofia ventricular, disfunción diastólica, y pérdida urinaria de albumina³. Estudios experimentales de Brilla y Weber demostraron en 1992 que el exceso de mineralocorticoides, unido a una dieta rica en Na, provocaba fibrosis miocárdica⁴. Más aún, en un estudio posterior de los mismos autores se reportó que la administración de espironolactona era capaz de prevenir la acumulación de colágeno, tanto en hiperaldosteronismo primario como secundario, en forma independiente a la presión arterial; mientras que en el mismo diseño experimental, captopril sólo previno la HTA, pero no la fibrosis miocárdica⁵. Pero, el real impacto en la acción de aldosterona sobre el corazón se obtuvo en un ensayo clínico en el que se administró espironolactona, junto a la terapia habitual, a pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. La eficacia del tratamiento se tradujo en una significativa mejora de la sobrevida y reducción de eventos cardiovasculares, efecto independiente de la presión sanguínea⁶. Este estudio fue seguido por otro ensayo clínico en el que se empleó un antagonista más específico del receptor MR, eplerenona, la que fue administrada a pacientes post infarto agudo del miocardio, mostrando eficacia para prevenir la insuficiencia cardíaca y mejorar la sobrevida de estos pacientes⁷. Estos hallazgos han motivado una serie de investigaciones, tanto experimentales como clínicas, que han proporcionado mayores evidencias de los efectos deletéreos de la aldosterona sobre el sistema cardiovascular, independiente de la acción de Angiotensina II (AII) y de la presión sanguínea. Así por ejemplo, en ratas hiperaldosteronémicas el empleo de un antagonista de MR ejerce un notable efecto protector de la vasculatura aún en presencia de una infusión constante de AII.⁸

Estudios experimentales han reportado que la aldosterona promueve la hipertrofia de las células musculares lisas vasculares y el depósito de colágeno en vasos sanguíneos, con la consiguiente disminución de la "compliance" vascular. Inicialmente se pensó que este proceso de remodelamiento era la consecuencia de la HTA, pero estudios posteriores han demostrado el efecto fibrótico de aldosterona

independientemente de los cambios en la presión sanguínea⁹. Estudios de nuestro grupo realizados en ratas urémicas que presentan hipertrofia ventricular nos permitieron demostrar que la espironolactona atenúa significativamente la hipertrofia ventricular y previene el estrés oxidativo que ocurre en este modelo experimental¹⁰. Por otra parte, resultados de nuestro laboratorio han demostrado que la aldosterona es capaz de producir vasoconstricción en vasos de resistencia aislados, efecto que es bloqueado por eplerenona¹¹. En conformidad con estos resultados, en un ensayo clínico con espironolactona que realizamos en pacientes en hemodiálisis se demostró efectos protectores del antagonista en el sistema cardiovascular destacando la disminución del grosor de la túnica íntima de las arterias carótidas¹². Este hallazgo está relacionado con el efecto estimulador que la aldosterona desempeña sobre el remodelamiento vascular, que es considerado hoy en día como un marcador independiente de riesgo cardiovascular¹³.

En el transcurso de las últimas décadas se han comenzado a dilucidar las vías metabólicas y moleculares que explican los efectos de la aldosterona a nivel del corazón y la vasculatura. Así, se sabe que esta hormona estimula el estrés oxidativo y la inflamación en células de músculo liso vascular, células endoteliales y cardiomiocitos, eventos llamados a jugar un rol clave en el proceso de remodelación y de fibrosis del sistema cardiovascular^{14,15}. Al menos parte de esta vía estaría dada por la acción de la aldosterona sobre la actividad de la NADPH oxidasa, efecto que es bloqueado por espironolactona¹⁶.

Otras líneas de investigación se han centrado en la función reguladora de la aldosterona sobre el sistema inmune y la inflamación. En modelos animales de hipertensión arterial la aldosterona promueve la infiltración vascular de monocitos, macrófagos y linfocitos, lo cual precede al desarrollo de fibrosis vascular y cardíaca¹⁷. Este efecto es independiente de AII y sería causado en parte por el estrés oxidativo¹⁶. Un estudio reciente ha demostrado un nuevo mecanismo por el cual la aldosterona regula la inflamación, que implicaría la

exocitosis endotelial de gránulos de Weibel-Palade y la subsecuente liberación de moléculas proinflamatorias¹⁸. Estudios clínicos han confirmado la participación de aldosterona en el proceso inflamatorio, y demostrado que el tratamiento con eplerenona, en pacientes hipertensos, disminuye significativamente los niveles de diversas citoquinas proinflamatorias: CCL2, IL-1, IL-8 e IL-10¹⁹.

Por otra parte, varios reportes han demostrado una “conversación cruzada” entre aldosterona y AII²⁰. Así, en modelos animales de hiperaldosteronismo, se ha observado que el tratamiento con eplerenona es capaz de inhibir la expresión del receptor renal de prorenina, así como la del receptor de angiotensinógeno y de receptores AII tipo-1, con disminución importante de los niveles renal de AII. Estas y otras interconexiones explican al menos en parte el efecto sinérgico que la aldosterona y AII juegan en la proliferación de las células del músculo liso vascular, en la senescencia y en la migración de las mismas^{15,21}.

La exposición crónica a la aldosterona conlleva alteraciones en la función endotelial. En ratas hipertensas, modelo DOCA+sal, se ha descrito una disminución del óxido nítrico (NO) disponible, el que se debería al aumento de actividad de la NADPH oxidasa²². También se ha descrito que en la disfunción endotelial por exposición crónica a aldosterona existe un aumento de COX2 y tromboxano A2²³. Estos datos experimentales fueron confirmados en estudios clínicos, comprobándose la eficacia de eplerenona en mejorar la función endotelial con aumento en la biodisponibilidad de NO y reducción de los niveles de estrés oxidativo²⁴.

La aldosterona induce edema en células epiteliales y altera la distensibilidad; efectos que fueron bloqueados por los antagonistas de MR²⁵. Estos efectos fueron también bloqueados por amilorida, lo que enfatiza la importancia del canal de sodio (ENaC) endotelial en este proceso. Estudios de nuestro grupo han demostrado que espironolactona es capaz de inhibir la expresión aumentada de ENaC en linfocitos de pacientes urémicos indicando un nuevo “target” para la aldosterona²⁶.

Aldosterona y daño renal

Niveles elevados de aldosterona causan una serie de daños en el tejido renal, mediados por los mismos efectos vasculares ya señalados y por otros más específicos del tejido. El efecto renal de la aldosterona estaría mediado, al menos en parte, por un aumento del estrés oxidativo¹⁵. Diversos estudios han demostrado que la acción de aldosterona en el daño renal conlleva la participación del factor activador del MR, Rac 1-GTPasa, el cual sería activado por el contenido de sodio en la dieta²⁷. Estudios experimentales en ratas que fueron sometidas a una infusión continua de aldosterona permitieron identificar el daño renal, caracterizado por proliferación de células mesangiales, cambios escleróticos, daño de los podocitos, inducción de senescencia celular, inflamación y fibrosis^{28,29}. La administración de antagonistas

del MR previene el daño renal, aún en presencia de altos niveles de angiotensina II⁸. Con respecto a la inflamación, es ya bien conocida la importancia de aldosterona como inductor de inflamación renal; la que involucra, entre otros, cambio en la expresión de la molécula de adhesión intercelular (ICAM-1) la que es clave en la inflamación glomerular³⁰. La aldosterona también aumenta la expresión de citoquinas inflamatorias, tales como interleuquina (IL)-1 α , IL-6, MCP-1 y osteopontina³¹. Se ha demostrado que la acción deletérea de aldosterona en el riñón estaría en parte mediada por el factor de transformación de crecimiento TGF- β el que favorece la síntesis de colágeno, reduce la expresión metaloproteinasas de matriz, y promueve la proliferación de fibroblastos³². Se ha descrito en modelos experimentales, que el daño en los podocitos ocurre en etapas iniciales de la hipertensión³³ y es prevenida por la administración de los antagonistas de MR³⁴, lo que concuerda con la abundante expresión de MR en los podocitos.

Diversos estudios han descrito la participación de la aldosterona en la proliferación de las células mesangiales³⁵. En este efecto participaría el factor de crecimiento epitelial y estaría mediado por la vía no genómica³⁶. Como en otros daños tisulares provocados por la aldosterona, el uso de bloqueadores del estrés oxidativo inhibe la proliferación de las células mesangiales²⁸. Numerosos estudios clínicos han demostrado la eficacia de los antagonistas de aldosterona en disminuir la proteinuria en pacientes con insuficiencia renal crónica, diabéticos y en el síndrome metabólico³⁷.

Injuria cardiovascular y renal e ingesta de sal

Es un hecho ampliamente conocido que con dietas hiposódicas la aldosterona puede alcanzar valores extremadamente altos, pero en dicha situación no se observa elevación de la presión sanguínea o secuelas deletéreas cardiovasculares; en efecto, en estas condiciones la aldosterona sólo tiene un efecto homeostático. Sin embargo, cuando los niveles de aldosterona son inapropiados en relación al estado del sodio ocurre que pequeños aumentos en la concentración de aldosterona tienen un efecto adverso. Es así como el daño cardiovascular y renal inducido por aldosterona y descrito en todos los estudios experimentales realizados, requieren aldosteronas elevadas y una ingesta alta de sal en los animales de experimentación⁴. Cuando las ratas son mantenidas con una dieta pobre en sodio, las que presentan niveles altos de aldosterona, no presentan hipertensión u otras anormalidades, tales como hipertrofia o fibrosis cardíaca. Similares resultados fueron obtenidos en una población indígena que habita en un medio libre de sodio, con una eliminación urinaria de 1 mEq/d y con niveles plasmáticos de aldosterona en el rango de 80 ng/dL, sin observarse efectos deletéreos de la hormona³⁸. Es interesante hacer notar que tampoco se observan efectos adversos de la aldosterona tales como aumento del grosor de la íntima-media carotídea en pacientes

Artículo por Invitación

con síndrome de Gitelman o Bartter, los que presentan altos niveles de angiotensina II y aldosterona debido a las pérdidas renales de sodio³⁹.

Estudios recientes han destacado la importancia de determinar en pacientes hipertensos la presencia de hiperaldosteronismo, la que puede ser detectada por la relación renina/aldosterona. Datos recientes demuestran que comprenden un 10-15% de los llamados hipertensos esenciales^{40,41}. Este hecho explicaría la eficacia de antagonistas de aldosterona en este grupo de pacientes.

Son numerosos los estudios que señalan un importante rol de la sal en la sensibilidad del tejido cardiovascular a los efectos patológicos de aldosterona, pero es necesario aclarar los mecanismos por los cuales la relación aldosterona-sal es nociva. En efecto, aún cuando no se conoce con precisión el mecanismo que regula la activación del MR por sal han existido diversos intentos al respecto. En este sentido cabe destacar un interesante artículo reciente que ha descrito la existencia de un mensajero intracelular, Rac1 de la familia de las Rho GTPasas, que modularía la actividad del MR y que sería responsable de una activación anormal de la vía aldosterona/MR inducida por sal y el concomitante daño cardiovascular⁴². Se conocía que Rac1 regula diversos procesos fisiológicos incluyendo la organización del citoesqueleto, la migración celular y la activación de la NADPH oxidasa, pero a estos efectos se añade una nueva acción de Rac1 como potente activador de la transducción de la señal de MR. En efecto, se ha visto en células HEK 293 que la sobreexpresión de Rac 1 potencia la actividad transcripcional del MR aún en ausencia de aldosterona, pero cuando la hormona está presente la actividad transcripcional es 20 veces más alta (Figura 2). En la actualidad no se conoce la vía por la cual la ingesta alta de sal induce la activación de Rac1; pero, este hallazgo abre una nueva perspectiva en la relación sal-daño cardiovascular y en las potenciales medidas terapéuticas en los casos de hiperaldosteronismo. Otra posibilidad para explicar el efecto sal-aldosterona es considerar al MR en sí mismo. El MR

humano une aldosterona y cortisol con similar alta afinidad. En los tejidos epiteliales la especificidad a la aldosterona es inferida por la co-expresión MR-11 β hidroxisteroide dehidrogenasa tipo 2, la que transforma cortisol en cortisona. La enzima está preponderantemente ubicada en el riñón y vasos sanguíneos, pero es escasa en el corazón, lo que significaría que el MR del corazón estaría ocupado preferentemente por cortisol, el que presenta concentraciones plasmáticas 100 a 1.000 veces mayores que la aldosterona. Este hecho ha llevado a reconsiderar el rol del MR en el corazón para lo cual se han planteado diversas hipótesis. Una de ellas sugiere que el cortisol ocuparía la mayor parte de los MR en los tejidos no epiteliales, normalmente en un modo inhibitorio, pero que en el contexto de daño tisular sería un agonista del MR, permitiendo la activación del MR vascular y del miocardio lo que explicaría la eficacia del bloqueo de MR en la hipertensión y en la insuficiencia cardíaca, aun en presencia de niveles de aldosterona bajos o normales⁴³. También se ha planteado la posible activación del MR por el estado redox de los tejidos o por niveles de aldosterona inapropiados para el estatus del sodio, lo que llevaría a inflamación y daño de los órganos⁴³. Sin embargo, estas hipótesis sobre la influencia de la sal en el MR extra-epitelial son bastante especulativas y requieren de mayores estudios.

Acción de aldosterona en el cerebro

Es conocido que los pacientes con hiperaldosteronismo presentan mayor incidencia de accidentes cerebro-vasculares. Se han descrito receptores de MR y GR en las diversas regiones del cerebro, existiendo mayor concentración de MR en el hipotálamo e hipocampo; en este último se encuentra el centro del apetito por Na y diversas manipulaciones experimentales han demostrado que el bloqueo del MR reduce el apetito por la sal⁴⁴. Estudios recientes han indicado que neuronas del núcleo del tracto solitario sensibles a aldosterona

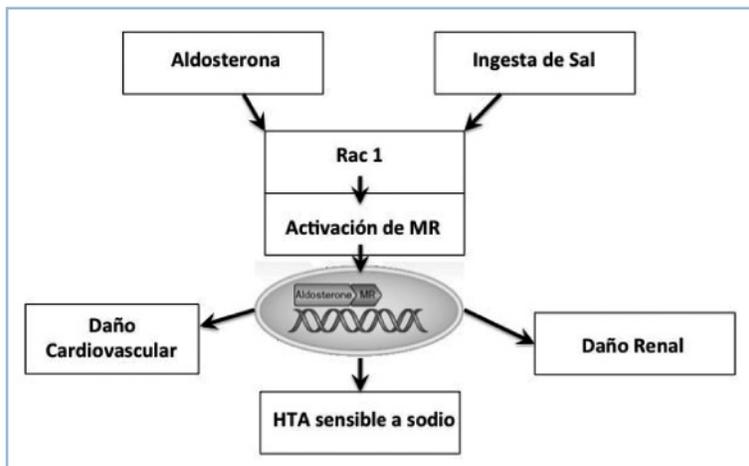


Figura 2. Potencial interrelación entre aldosterona y sal en el efecto deletéreo de la hormona. Alta ingesta de sal induciría a Rac-1, el que activaría al receptor de mineralocorticoides y su transferencia al núcleo.

Artículo por Invitación

estarían regulando la sensibilidad del reflejo de baroreceptores⁴⁵. Se ha descrito síntesis de aldosterona en el cerebro; en efecto, todas las enzimas que participan en la síntesis, desde el colesterol, están presentes tanto en el cerebro de humano como de ratas. Esta síntesis es mayor en ratas sensibles a la sal y su importancia en la génesis de la hipertensión ha sido planteada⁴⁶. Nuevos estudios han demostrado que la activación del MR en el sistema nervioso central, independientemente de los efectos en epitelios, activa los canales de Na (EnaC) y la bomba de sodio, permitiendo la regulación del líquido cerebroespinal (LCE) en el plexo coroideo⁴⁷. Se ha postulado que en la HTA sensible a sal ocurriría un aumento de sodio en el LCE lo que lleva a una mayor síntesis local de aldosterona que favorecería una acción neuromoduladora sobre la actividad simpato-excitatoria de angiotensina⁴⁸. Estudios en humanos han demostrado que el bloqueo agudo del MR se traduce en cambios significativos del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal⁴⁹. Dado que las enfermedades mentales, especialmente la depresión y los cuadros de ansiedad, constituyen un factor de riesgo cardiovascular se ha buscado la participación de la aldosterona. Por ejemplo, un cuadro depresivo profundo está asociado a una duplicación del riesgo de sufrir un infarto al miocardio⁵⁰. Una serie de estudios han demostrado niveles altos de aldosterona en pacientes con depresión, comparado con sujetos sanos⁵⁰. Además, se ha reportado que episodios de depresión son más frecuentes en pacientes con aldosteronismo primario⁵¹. Estos resultados y otros, sugieren una posible asociación entre aldosterona y depresión. Sin embargo, se requieren de futuros estudios para definir si los tratamientos utilizados con éxito en la depresión son reflejo de la normalización de los niveles de aldosterona o bien si los antagonistas de la hormona tienen un efecto favorable en la depresión.

Aldosterona, síndrome metabólico, obesidad y diabetes

La aldosterona también está involucrada en el problema de la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico que en conjunto se presentan como uno de los desafíos más importantes para la salud pública de los países desarrollados. Varios autores han demostrado intolerancia a la glucosa inducida por niveles altos de aldosterona, la que estaría mediada por diversas acciones de la hormona que incluyen efectos directos en los receptores de insulina y señales moleculares involucradas, estimulación de la glucogénesis hepática, efectos en el transportador Na-glucosa, etc^{15,52} (Figura 3). Entre otros, se ha descrito una asociación positiva entre aldosterona y disminución de la masa de células beta en el páncreas, y una relación inversa entre el nivel plasmático de la aldosterona y los niveles de Péptido-C⁵². Por otra parte, existen evidencias que la aldosterona tiene efectos deletéreos en la estructura y en la función de las células beta del páncreas, promoviendo la inflamación de estas células y estrés oxidativo⁵³. Estudios clínicos han demostrado una

menor función de las células beta en el hiperaldosteronismo primario⁵⁴. Se ha postulado que los efectos adversos de la aldosterona son consecuencia del aumento en la expresión de citoquinas proinflamatorias provenientes del tejido adiposo (adipoquinas), causando una reducción en la expresión de receptores de insulina y alteración en la captación de glucosa por la célula⁵⁵. En estudios experimentales se ha demostrado que el bloqueo de MR, mejora la sensibilidad a la insulina sistémica y aumenta la captación de glucosa en músculo esquelético en un modelo de insulino-resistencia en ratas⁵⁶. Lo anterior se asoció a un descenso en la actividad de NADPH oxidasa en músculo esquelético, además de un descenso en los niveles de ROS, y una mejoría en la integridad estructural de la mitocondria⁵⁶. Estudios en ratones diabéticos y obesos han demostrado que al bloquear el MR, se reduce la expresión de factores proinflamatorios y protrombóticos en tejido adiposo aumentando la expresión de adiponectina en corazón y tejido adiposo, lo cual es potencialmente un mecanismo protector contra adipoquinas⁵⁵. Pacientes con hiperaldosteronismo primario tienen niveles bajo de adiponectina, lo que está asociado con una menor sensibilidad a la insulina⁵⁷. Se ha descrito que personas obesas presentan altos niveles de un epoxy-derivado del ácido linoleico que es un potente estímulo de la producción de aldosterona⁵⁸. La baja de peso, por otra parte, se acompaña de disminución de los niveles plasmáticos de aldosterona, mejorando la sensibilidad a la insulina, en pacientes hipertensos como en normotensos⁵⁹. Todas las evidencias sugieren que la obesidad está asociada con una producción aumentada de aldosterona, y que los niveles altos de aldosterona, a su vez, favorecen el desarrollo del síndrome metabólico⁶⁰. Dada la importancia que tendría la aldosterona en el síndrome metabólico el empleo de antagonistas del MR tiene un rol central en el manejo de la hipertensión presente en la mayoría de los pacientes con síndrome metabólico.

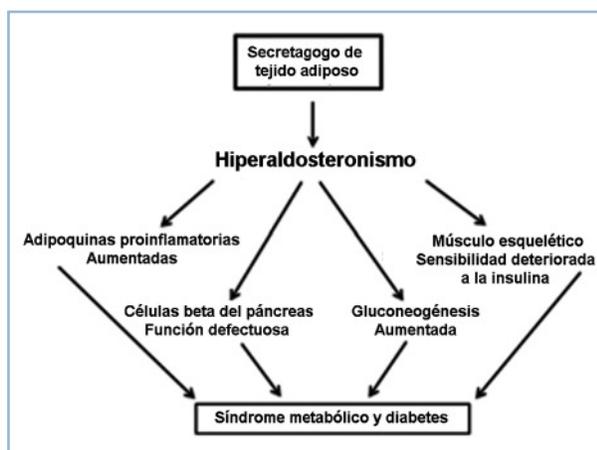


Figura 3. Secretagogos del tejido adiposo (adipoquinas) estimularían la secreción de aldosterona y los consiguientes trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono causantes del síndrome metabólico.

Artículo por Invitación

Conclusión y proyecciones

La importancia de la aldosterona en la patogénesis del síndrome metabólico, en las enfermedades cardiovasculares y renales ha sido ampliamente descrita en la literatura reciente. El empleo de antagonistas del receptor de mineralocorticoides ha demostrado considerable utilidad clínica. Es interesante hacer notar que con dietas hiposódicas la aldosterona puede alcanzar niveles extremadamente altos, pero en dicha situación no se observa elevación de la presión sanguínea o secuelas deletéreas cardiovasculares; en estas condiciones la aldosterona tiene un efecto homeostático. Sin embargo, cuando los niveles de hormona son inapropiados en relación al estatus de sodio, se presentan una serie de alteraciones en diferentes órganos. Son necesarios nuevos estudios que permitan aclarar los mecanismos por los cuales la relación aldosterona-sal es nociva.

Los futuros esfuerzos deberán estar orientados a una mejor delimitación de los mecanismos por los cuales la aldosterona ejerce efectos deletéreos en el organismo, y de las variadas interacciones, sinergias y antagonismos que es capaz de llevar a cabo con otros reguladores y vías metabólicas. En esta indagación resulta especialmente importante, como suele serlo en la investigación biomédica, por lo que se requiere mejorar nuestra comprensión del rol fisiológico que le corresponde a la aldosterona en la regulación de la homeostasis de órganos tan importantes en la economía corporal como el cerebro, el riñón, el corazón y los vasos sanguíneos. Sin un verdadero entendimiento de la normalidad, la desviación patológica permanecerá siempre en penumbras.

Referencias

- Conn JW. 1955 Primary aldosteronism. *J Lab Clin Med* 45: 661-664.
- Funder JW. 2010. Minireview: Aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. *Endocrinology* 151: 5098-5102.
- Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortés P, Soto J, Gómez L, et al. 2000. Primary hyperaldosteronism in essential hypertension: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1863-1867.
- Brilla CG, Weber KT. 1992. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med* 120: 893-901.
- Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. 1993. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol* 25: 563-575.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. 1999. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341: 709-717.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al. 2003. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 348: 1309-1321.
- Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P, Scherrer R, Delyani J, McMahon E. 2002. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology* 143: 4828-4836.
- Sakurabayashi-Kitade S, Aoka Y, Nagashima H, Kasanuki H, Hagiwara N, Kawana M. 2009. Aldosterone blockade by spironolactone improves the hypertensive vascular hypertrophy and remodeling in angiotensin II overproducing transgenic mice. *Atherosclerosis* 206: 54-60.
- Michea L, Villagrán A, Urzúa A, Kuntsmann S, Venegas P, Marusic ET. 2008. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and prevents oxidative stress in uremic rats. *Hypertension* 52: 295-300.
- Michea L, Delpiano AM, Hirschfeld C, Lobos L, Lavandero S, Marusic ET. 2005. Eplerenone blocks nongenomic effects of aldosterone on the Na⁺/H⁺ exchanger, intracellular Ca²⁺ levels, and vasoconstriction in mesenteric resistance vessels. *Endocrinology* 146: 973-980.
- Vukusich A, Kuntsmann S, Varela C, Gainza D, Bravo S, Marusic ET. 2010. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of spironolactone on carotid intima-media thickness in nondiabetic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1380-1387.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. 2007. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: A systematic review and metaanalysis. *Circulation* 115: 459-467.
- Iwashima F, Yoshimoto T, Minami I, Sakurada M, Hirono Y, Hirata Y. 2008. Aldosterone induces superoxide generation via Rac1 activation in endothelial cells. *Endocrinology* 149: 1009-1014.
- Briet M, Schiffrin EL. 2010. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nat Rev Nephrol* 6: 261-273.
- Beswick RA, Dorrance AM, Leite R, Webb RC. 2001. NADH/NADPH oxidase and enhanced superoxide production in the mineralocorticoid hypertensive rat. *Hypertension* 38: 1107-1111.
- Rickard AJ, Morgan J, Tesch G, Funder JW, Fuller PJ, Young MJ. 2009. Deletion of mineralocorticoid receptors from macrophages protects against deoxycorticosterone/salt-induced cardiac fibrosis and increased blood pressure. *Hypertension* 54: 537-543.
- Jeong Y, Chaupin DF, Matsushita K, Yamakuchi M, Cameron SJ, Morrell CN, et al. 2009. Aldosterone activates endothelial exocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 3782-3787.
- Savoia C, Touyz RM, Amiri F, Schiffrin EL. 2008. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. *Hypertension* 51: 432-439.
- Montezano AC, Callera GE, Yogi A, He Y, Tostes RC, He G, et al. 2008. Aldosterone and angiotensin II synergistically stimulate migration in vascular smooth muscle cells through c-Src-regulated redox-sensitive RhoA pathways. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28: 1511-1518.
- Iglarz M, Touyz RM, Viel EC, Amiri F, Schiffrin EL. 2004.

- Involvement of oxidative stress in the profibrotic action of aldosterone. Interaction with the renin-angiotension system. *Am J Hypertens* 17: 597-603.
22. Imanishi T, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, Kobayashi K, Muragaki Y, et al. 2008. Addition of eplerenone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor effectively improves nitric oxide bioavailability. *Hypertension* 51: 734-741.
 23. Xavier FE, Aras-López R, Arroyo-Villa I, Campo LD, Salaices M, Rossoni LV, et al. 2008. Aldosterone induces endothelial dysfunction in resistance arteries from normotensive and hypertensive rats by increasing thromboxane A2 and prostacyclin. *Br J Pharmacol* 154: 1225-1235.
 24. Maron BA, Leopold JA. 2008. Mineralocorticoid receptor antagonists and endothelial function. *Curr Opin Investig Drugs* 9: 963-969.
 25. Hillebrand U, Schillers H, Riethmüller C, Stock C, Wilhelm M, Oberleithner H, et al. 2007. Dose-dependent endothelial cell growth and stiffening by aldosterone: endothelial protection by eplerenone. *J Hypertens* 25:639-647.
 26. Michea L, Vukusich A, González M, Zehnder C, Marusic ET. 2004. Effect of spironolactone on K(+) homeostasis and ENaC expression in lymphocytes from chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 66: 1647-53.
 27. Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawarazaki W, Kurihara H, Tanaka H, et al. 2008. Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease *Nat Med* 14: 1370-1376.
 28. Rafiq K, Hitomi H, Nakano D, Nishiyama. 2008. Pathophysiological roles of aldosterone and mineralocorticoid receptor in the kidney. *A J Pharmacol Sci*. 2011; 115: 1-7.
 29. Fan YY, Kohno M, Hitomi H, Kitada K, Fujisawa Y, Yatabe J, et al. 2011- Aldosterone/Mineralocorticoid receptor stimulation induces cellular senescence in the kidney. *Endocrinology* 152: 680-688.
 30. Riser BL, Varani J, Cortés P, Yee J, Dame M, Sharba AK. 2001. Cyclic stretching of mesangial cells up-regulates intercellular adhesion molecule-1 and leukocyte adherence: a possible new mechanism for glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 158: 11-17.
 31. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, Blomme EA, Polly ML, McMahon EG. 2003. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 63: 1791-1800.
 32. Sun Y, Zhang J, Zhang JQ, Ramirez FJ. 2000. Local angiotensin II and transforming growth factor-beta1 in renal fibrosis of rats. *Hypertension* 35: 1078-1084.
 33. Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawachi H, Fujita T. 2007. Podocyte as the target for aldosterone: roles of oxidative stress and Sgk1. *Hypertension* 49: 355-364.
 34. Whaley-Connell A, Habibi J, Wei Y, Gutweiler A, Jellison J, Wiedmeyer CE, et al. 2009. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates glomerular filtration barrier remodeling in the transgenic Ren2 rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 296: F1013-F1022.
 35. Nishiyama A, Yao L, Fan Y, Kyaw M, Kataoka N, Hashimoto K, et al. 2005. Involvement of aldosterone and mineralocorticoid receptors in rat mesangial cell proliferation and deformability. *Hypertension*; 45: 710-716.
 36. Huang S, Zhang, A, Ding G, Chen R. 2009. Aldosterone-induced mesangial cell proliferation is mediated by EGF receptor transactivation. *Am J Physiol Renal Physiol* 296: F1323-F1333.
 37. Nagase M. 2010. Activation of the aldosterone/mineralocorticoid receptor system in chronic kidney disease and metabolic syndrome. *Clin Exp Nephrol* 4: 303-314 (review).
 38. Oliver WJ, Cohen EL, Neel JV. 1975. Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no-salt" culture. *Circulation* 52: 146-151.
 39. Calò LA, Puato M, Schiavo S, Zanardo M, Tirrito C, Pagnin E, et al. 2008. Absence of vascular remodelling in a high angiotensin-II state (Bartter's and Gitelman's syndromes): implications for angiotensin II signalling pathways. *Nephrol Dial Transplant* 23: 2804-2809.
 40. Mosso L, Fardella C, Montero J, Rojas P, Sánchez O, Rojas V, et al. 1999. High prevalence of undiagnosed primary hyperaldosteronism among patients with essential hypertension. *Rev Med Chile* 127: 800-806.
 41. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, et al. 2004. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1045-1050.
 42. Fujita T. 2010. Mineralocorticoid Receptors, Salt-Sensitive Hypertension, and Metabolic Syndrome. *Hypertension* 55: 813-818.
 43. Funder JW. 2009. Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor. *Hypertension* 53:286-290.
 44. Morris MJ, Na ES, Johnson AK. 2010. Mineralocorticoid receptor antagonism prevents hedonic deficits induced by a chronic sodium appetite. *Behav Neurosci* 124: 211-224.
 45. Masuda T, Hirabara U, Nakamura Y, Chishaki A, Tsuruhisa M, Miyakawa M, et al. 2010. Aldosterone-sensitive nucleus tractus solitarius neurons regulate sensitivity of the baroreceptor reflex in high sodium-loaded rats. *J Pharmacol Sci* 112: 482-486.
 46. Gómez-Sánchez EP, Gómez-Sánchez CM, Plonczynski M, Gómez-Sánchez CE. 2010. Aldosterone synthesis in the brain contributes to Dahl salt-sensitive rat hypertension. *Exp Physiol* 95: 120-130.
 47. Leenen FH. 2010. The central role of the brain aldosterone-"ouabain" pathway in salt-sensitive hypertension. *Biochim Biophys Acta* 1802: 1132-1139.
 48. Quinkler M, Born-Frontsberg E, Fourkotis VG. Comorbidities in primary aldosteronism. *Horm Metab Res* 2010; 42: 429-434.
 49. Berardelli R, Karamouzis I, Marinazzo E, Prats E, Picu A, Giordano R, et al. 2010. Effect of acute and prolonged mineralocorticoid receptor blockade on spontaneous and stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *Eur J Endocrinol* 162: 1067-1074.
 50. Esler M. 2009. Depressive illness, the sympathetic nervous system and cardiac risk. *J Hypertens* 27: 2349-2350.
 51. Sonino N, Pallo F, Fava GA. 2006. Psychological aspects of primary aldosteronism. *Psychother Psychosom*; 75: 327-330.
 52. Briet M, Schiffrin EL. 2011. The role of aldosterone in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep* 13: 163-172.
 53. Cooper SA, Whaley-Connell A, Habibi J, Wei Y, Lastra G, Manrique C, et al. 2007. Renin-angiotensinaldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. *Am J Physiol*

Artículo por Invitación

- Heart Circ Physiol; 293: H2009-2023.
54. Mosso LM, Carvajal CA, Maiz A, Ortiz EH, Castillo CR, Artigas RA, et al. 2007. A possible association between primary aldosteronism and a lower beta-cell function. *J Hypertens*; 25: 2125-2130.
55. Guo C, Ricchiuti V, Lian BQ, Yao TM, Coutinho P, Romero JR, et al. 2008. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines. *Circulation*; 117: 2253-2261.
56. Lastra G, Whaley-Connell A, Manrique C, Habibi J, Gutweiler AA, Appesh L, et al. 2008. Low-dose spironolactone reduces reactive oxygen species generation and improves insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle in the TG(mRen2)27 rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*; 295: E110-116.
57. Fallo F, Della Mea P, Sonino N, Bertello C, Ermani M, Vettor R, et al. 2007. Adiponectin and insulin sensitivity in primary aldosteronism. *Am J Hypertens*; 20: 855-861
58. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, Campbell WB, Nithipatikom K. 2004. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension*; 43: 358-363.
59. Sowers JR, Whaley-Connell A, Epstein M. 2009. Narrative Review: The Emerging Clinical Implications of the Role of Aldosterone in the Metabolic Syndrome and Resistant Hypertension. *Ann Intern Med*; 150: 776-783.
60. Schrier, Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E. 2010. Aldosterone: Role in Edematous Disorders, Hypertension, Chronic Renal Failure, and Metabolic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*; 5: 1132-1140.

Criterio Referencias: La lista de referencias corresponde a un mínimo de trabajos publicados y contiene varios reviews.

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes continúa en este número con la serie de artículos ya publicados en que prestigiosos médicos radiólogos exponen su vasta experiencia en imágenes diagnósticas, a través de material gráfico de alta calidad, y sustentado en el texto escrito que lo acompaña. En este artículo el Dr. Alvaro Huete nos introduce en el tema: Tumores neuroendocrinos del abdomen.

El Editor

Tumores endocrinos del páncreas y del intestino

Alvaro Huete G.

Images of endocrine tumors of the pancreas and bowel

Introducción

Los tumores endocrinos o neuroendocrinos (TNE) enteropancreáticos son neoplasias que aunque infrecuentes son de creciente diagnóstico en las últimas décadas. Este hecho se explica por el vertiginoso perfeccionamiento y la amplia disponibilidad de técnicas no invasivas de imágenes, especialmente la tomografía computarizada helicoidal multicorte o multidetector (TCMD) y la resonancia magnética (RM) abdominal con uso estandarizado de técnicas que aceleran la adquisición de señales (imagen en paralelo).

Los TNE se originan de células del sistema neuroendocrino difuso que derivan de la cresta neural y se ubican posteriormente en el páncreas y tracto gastrointestinal. En esta categoría se incluyen un espectro de tumores que van de lesiones benignas a carcinomas neuroendocrinos mal diferenciados de células pequeñas¹. En la actualidad, el tumor carcinoide se ha convertido en la variedad histológica más frecuente de los tumores del intestino delgado, sobrepasando al adenocarcinoma y al tumor estromal gastrointestinal (GIST)². Además, los tumores de origen pancreático y sus metástasis pueden producir en exceso diversas hormonas dando origen a síndromes clínicos distintivos que permiten sospechar su presencia y lograr una detección precoz. El síndrome de carcinoide es consecuencia de la hiperproducción

y también de la menor metabolización de aminas vasoactivas debido al compromiso del hígado por metástasis de un tumor carcinoide del tracto digestivo.

En la presente galería de imágenes se mostrarán las características imagenológicas de los tumores neuroendocrinos del abdomen con énfasis en el estudio con TCMD y RM. Se ilustrarán algunos adelantos técnicos que facilitan su detección y diagnóstico no invasivo, y se expondrá el rol de la tomografía de emisión de positrones (PET-CT) en el estudio de estos tumores.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos

Los TNE pancreáticos corresponden al 5% del total de las neoplasias del páncreas. La clasificación de la OMS del año 2004 buscó proveer un marco orientador respecto del manejo y pronóstico de ellos utilizando criterios histológicos como tamaño, invasión vascular, extensión a órganos vecinos, metástasis, número de mitosis, índice de proliferación (Ki-67) y criterios clínicos como secreción hormonal y síndromes clínicos específicos derivados de esa mayor producción³. En la práctica clínica estos tumores se dividen en funcionantes y no funcionantes. Algunos usan el término hiperfuncionantes dado que todos los TNE pancreáticos producen gran variedad de hormonas; sin embargo, sólo algunos tumores las secre-

Profesor Asociado de Radiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia:
Dr. Alvaro Huete G.
E-mail: iahuete@med.puc.cl

Recibido: 25 Abril 2011
Aceptado: 26 Abril 2011

Artículo por Invitación

tan en cantidad suficiente para generar un síndrome clínico específico y merecer la calidad de hipersecretor⁴. Las series clásicas señalan un 60% de tumores funcionantes y 40% de lesiones no funcionantes. Esta distribución se ha ido invirtiendo en los últimos años por el creciente diagnóstico incidental de lesiones hormonalmente silentes.

El insulinoma es el TNE funcionante más frecuente. La triada de Whipple (glicemia en ayuno < 50 mg/dL, síntomas vegetativos derivados de la hipoglicemia y recuperación con la administración de glucosa) constituyen sus manifestaciones típicas. Esta lesión, en el 90% de los casos se presenta en forma esporádica, de tamaño pequeño (< 2 cm) y carácter benigno (sin metástasis ni recurrencia post resección completa). En el 10% restante puede ser múltiple (incluyendo la hiperplasia difusa de células de Langerhans), ser parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple (MEN-1) o tener conducta maligna.

Desde el punto de vista imagenológico el insulinoma constituye el prototipo de un TNE funcionante compartiendo características con el gastrinoma: son masas pequeñas, bien delimitadas, muy vascularizadas, sin necrosis central (Figura 1). Con el fin de apreciar mejor estos hallazgos existe un protocolo estandarizado de evaluación del páncreas con TCMD que incluye: a) uso de contraste negativo (agua) para distender la cámara gástrica, duodeno e intestino delgado proximal. Lo anterior permite que el contraste yodado endovenoso (e.v.) detecte con mayor facilidad aquellos tumores neuroendocrinos de ubicación mural gastrointestinal (raro en insulinomas pero frecuente en gastrinomas); y b) exploración pancreática multifásica: sin contraste e.v., fase arterial (30-

40 segundos post inyección de contraste yodado), fase portovenosa (60-90 segundos post administración de contraste e.v.) y fase tardía (180 segundos post contraste) (Figura 2).

La fase arterial es crítica puesto que pondrá de manifiesto las características hipervasculares de los TNE pequeños, los cuales en las fases posteriores pueden tornarse isodensos respecto del páncreas y por ende llegar a ser indetectables, lo que ocurre en 60-70% de los casos (Figura 3). Además, la fase arterial facilita la detección de metástasis hipervasculares hepáticas. La fase portal ayuda a la caracterización de un 20-30% de los TNE pequeños, hecho que se explica dado que el páncreas es una glándula con rica vascularización pudiendo

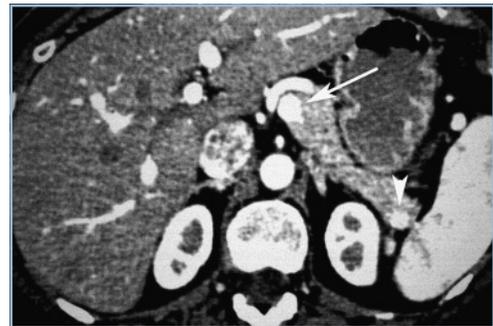


Figura 1. TCMD en fase arterial que muestra nódulo hipervascular en cuerpo pancreático (flecha blanca). El nódulo vascularizado en la cola corresponde a esplénulo o bazo accesorio intrapancreático (punta de flecha); este constituye un diagnóstico diferencial importante de considerar en esta ubicación.

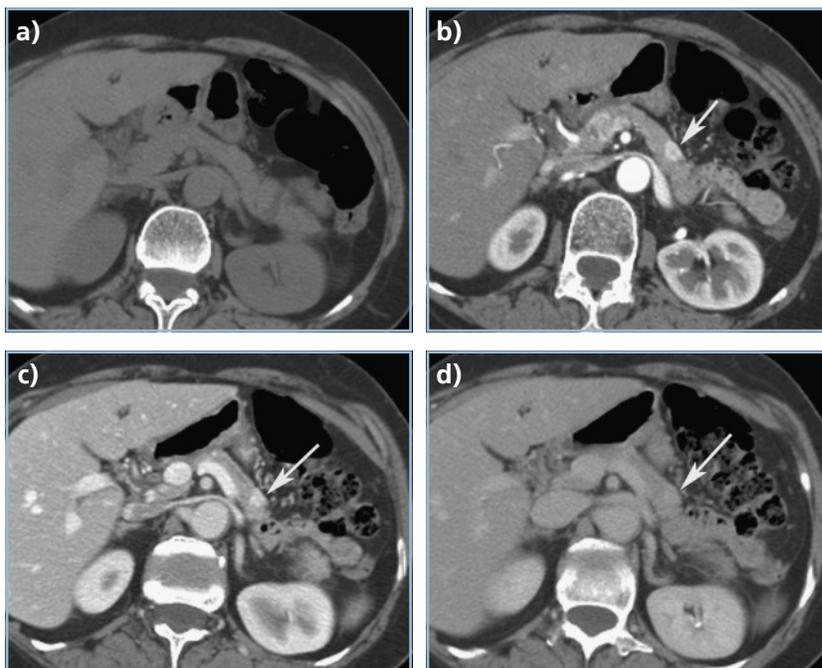


Figura 2. TCMD multifásico que muestra insulinoma hipervascular en cuerpo pancreático (flecha blanca), mejor visible en fase arterial (b) que en fase portovenosa (c) y tardía (d). La lesión no es visible en estudio precontrastante (a).

Artículo por Invitación

do ocasionalmente impregnarse tanto como un TNE en fase arterial, no produciéndose entonces diferencia de densidad precoz (contraste) entre ambas estructuras, pero que sí puede evidenciarse la diferencia con posterioridad. El uso de una fase tardía se explica y justifica porque los TNE pueden tener cápsula fibrosa o un estroma desmoplástico, ambos con abundante compartimiento extracelular que capta y retiene por varios minutos el contraste yodado inyectado. Finalmente, el uso rutinario de reconstrucciones multiplanares convencionales o curvas (MPR) y de técnicas de segmentación volumétrica ayuda en la detección de pequeños tumores con cinética de impregnación similar al páncreas normal. La sensibilidad de la TCMD en la detección de pequeños TNE funcionantes del páncreas alcanza al 80%⁵.

La RM agrega dos fortalezas adicionales a la capacidad de determinar la cinética de impregnación de una lesión pancreática: además de proveer un estudio multifásico post

inyección de contraste paramagnético (pero sin la dosis de radiación propia del TCMD) permite definir características de señal intrínsecas de una lesión (intensidad de señal en secuencias T1 y T2) y el grado de celularidad e integridad de las membranas celulares utilizando técnicas de difusión (DWI). Los TNE pequeños son hipointensos en secuencias ponderadas en T1 (más oscuros o menos señal) respecto del páncreas que aparece hiperintenso por el contenido proteico en sus acinos, y son hiperintensos (con significativa mayor señal y brillantez) que el páncreas en T2 (que presenta hiposeñal similar al hígado)⁶. Ambas secuencias, T1 y T2, aportan en la detección y caracterización previa al uso de gadolinio e.v. (Figura 4). La secuencia en T2 es particularmente útil en el diagnóstico diferencial de los tumores pancreáticos puesto que el adenocarcinoma suele presentar baja señal (hipointenso) similar al páncreas adyacente; por esto, la detección de una lesión pancreática hiperintensa en T2 debe orientar a

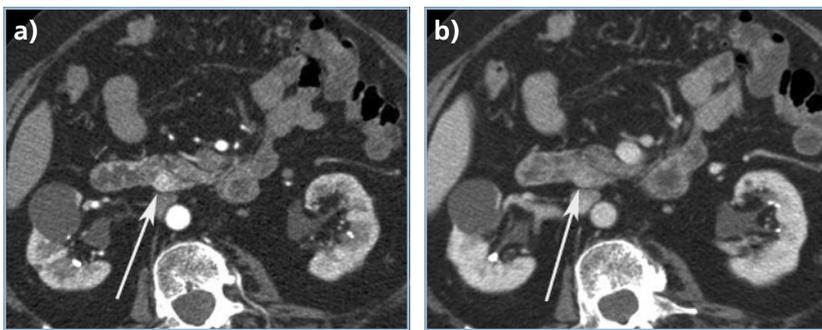


Figura 3. TCMD muestra TNE funcionante en proceso uncinado como foco hipervasculoso (flecha blanca) en fase arterial (a), pero isodense respecto del resto del páncreas en fase protovenosa (b).

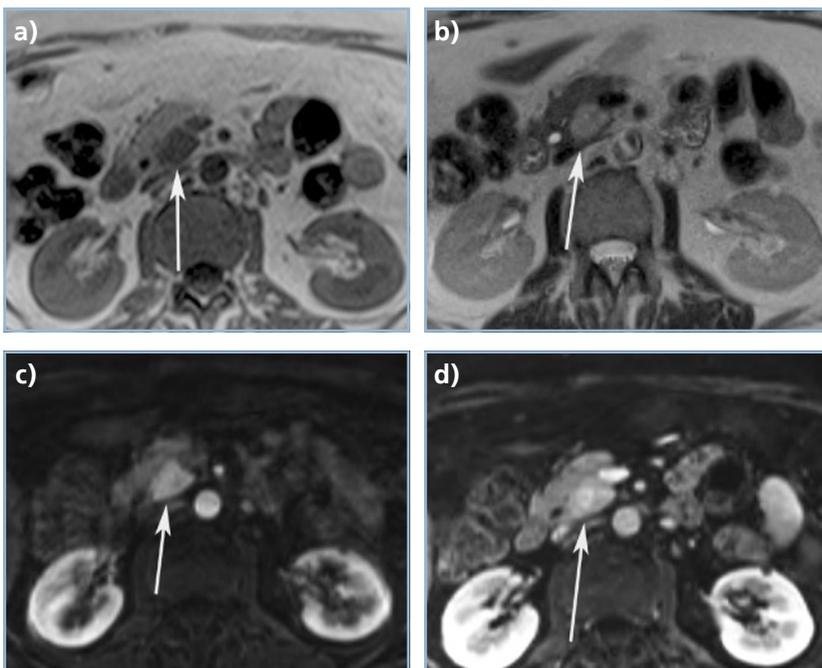


Figura 4. RM muestra insulinoma en proceso uncinado (flechas) con hiposeñal en T1 (a), hiperseñal moderada en T2 (b), real hiperavasculoso en fase arterial (c) e isointensidad al páncreas en fase tardía (d).

Artículo por Invitación

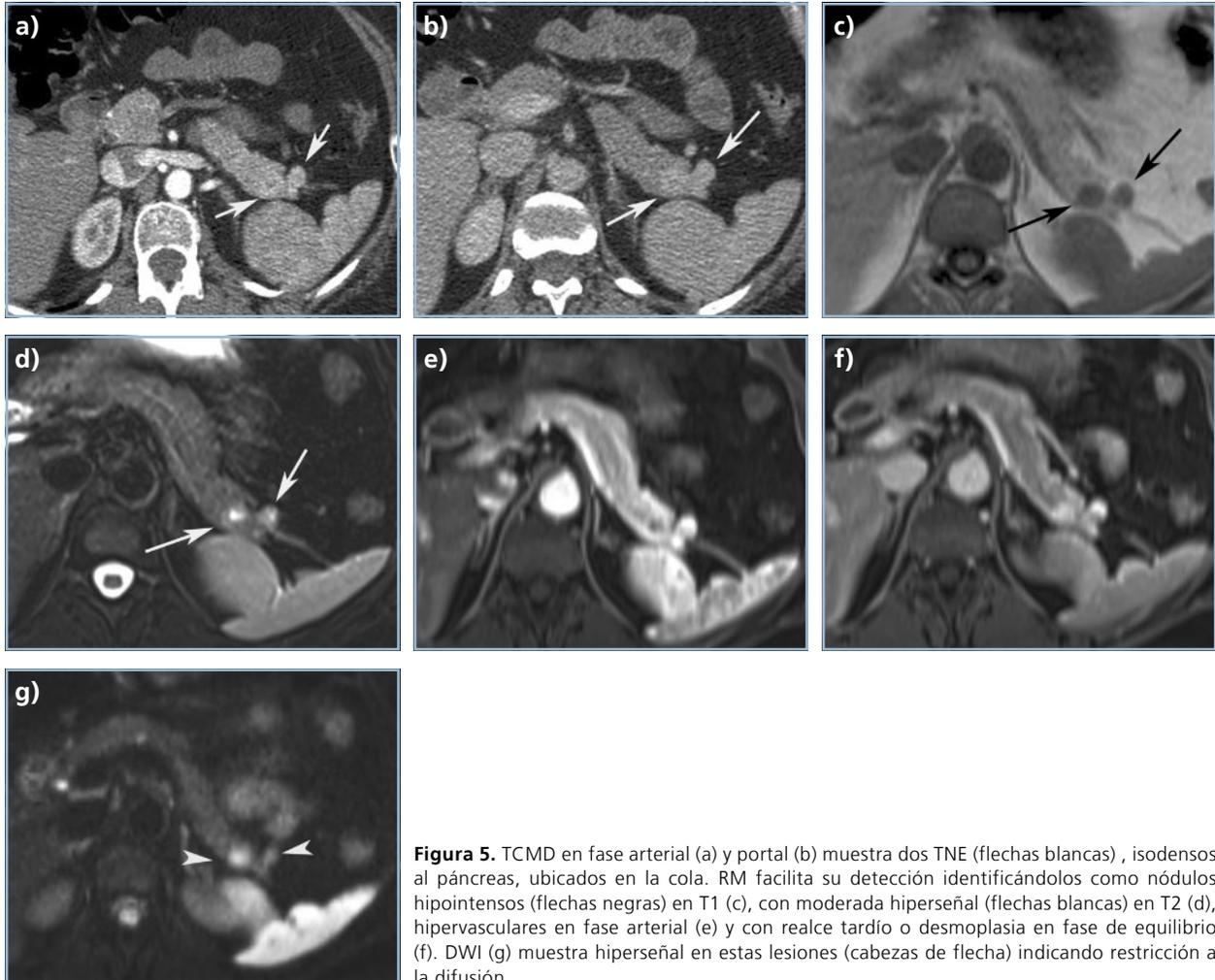


Figura 5. TCMD en fase arterial (a) y portal (b) muestra dos TNE (flechas blancas), isodensos al páncreas, ubicados en la cola. RM facilita su detección identificándolos como nódulos hipointensos (flechas negras) en T1 (c), con moderada hiperseñal (flechas blancas) en T2 (d), hipervasculares en fase arterial (e) y con realce tardío o desmoplasia en fase de equilibrio (f). DWI (g) muestra hiperseñal en estas lesiones (cabezas de flecha) indicando restricción a la difusión.

una etiología neuroendocrina. En los últimos años se han desarrollado secuencias DWI aplicables al abdomen con buena resolución espacial⁷. Dado que los TNE son lesiones muy compactas en cuanto a su celularidad, el movimiento de agua se restringe, lo que se manifiesta como marcada hiperseñal (lesiones brillantes) en un trasfondo de difusibilidad normal (hiposeñal) facilitando tanto la detección como su caracterización (Figura 5). El rendimiento histórico de la RM en la detección de TNE pequeños del páncreas es similar a la de la TCMD, sin embargo, esas series no incluyen adelantos tecnológicos que hoy en día se utilizan en forma rutinaria.

El segundo TNE funcional más frecuente es el gastrinoma. La mayor producción de gastrina expone a los pacientes a un síndrome de Zollinger-Ellison. A diferencia de los insulinomas, los gastrinomas suelen ser múltiples y desarrollarse con ubicación extrapancreática, las más de las veces en la pared duodenal (Figura 6). Además, 60% de ellos presentan metástasis nodales o hepáticas al momento del diag-

nóstico y constituyen el TNE más frecuente en MEN-1 en el que suelen presentarse como múltiples microgastrinomas duodenales (< 5 mm)⁸. Sus características imagenológicas son semejantes a las del insulinoma, aunque el gastrinoma posee más frecuentemente cápsula tumoral, ubicación mural duodenal, adenopatías peripancreáticas hipervasculares y metástasis hepáticas (Figura 7). Estas metástasis, al igual que el TNE primario, son más evidentes en fase arterial y en la RM comparten las características de hiperseñal en T2 y restricción en DWI (Figura 8).

El ultrasonido es un examen limitado en la detección de TNE funcionantes pequeños, en especial por problemas de ventana acústica y del tamaño de la lesión. Su uso intraoperatorio facilita la detección de tumores sincrónicos y lesiones duodenales además de colaborar en la detección de micrometástasis hepáticas⁹ (Figura 7).

Los restantes tumores funcionantes como el glucagonoma, VIPoma y somatostatinaoma suelen ser malignos (con

Artículo por Invitación

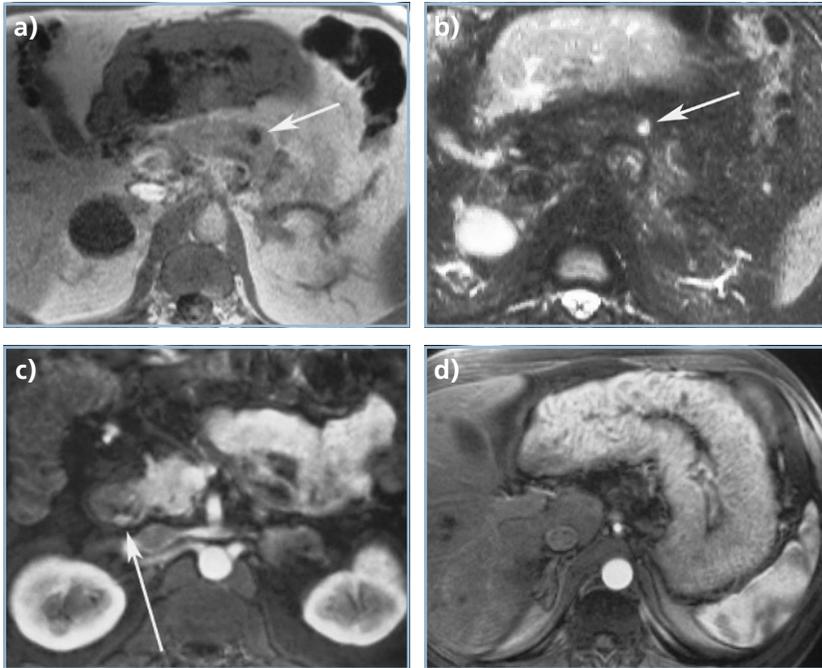


Figura 6. RM de gastrinoma en paciente con síndrome de Zollinger-Ellison que muestra nódulo hipointenso en T1 (a) en cuerpo de páncreas, con marcada hiperseñal en T2 (flechas blancas) (b). La fase arterial (c) y (d) muestra gastrinoma metacrónico como nódulo submucoso en la pared posterior de la segunda porción del duodeno (flecha blanca) y marcada hipertrofia de los pliegues gástricos como respuesta a hiperproducción de gastrina.

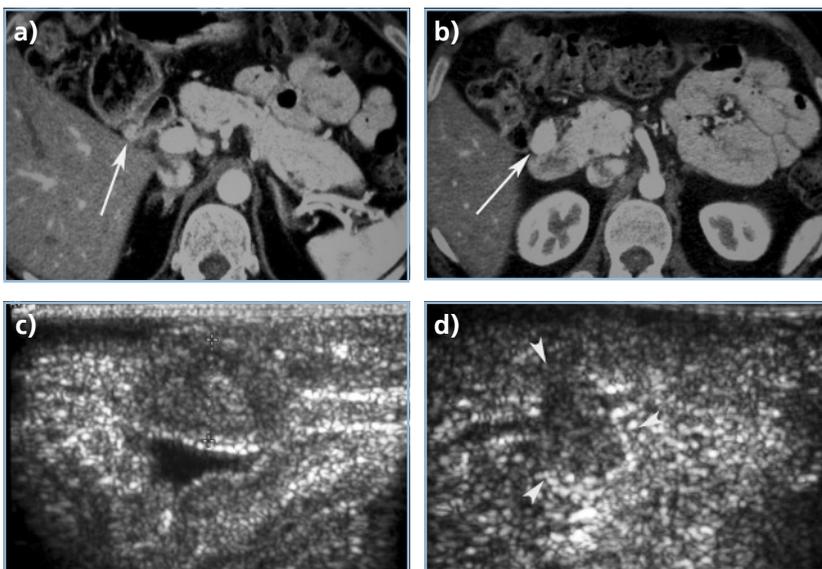


Figura 7. TCMD muestra gastrinoma submucoso (flecha) en bulbo duodenal (a). La metástasis ganglionar hipervascular (flecha) visible en (b) puede confundirse con TNE duodenal exofítico. El ultrasonido intraoperatorio confirma TNE (entre cursores) en la pared duodenal (c) identifica gastrinoma no sospechado (cabezas de flecha) en cuerpo pancreático adyacente al conducto principal (d).

metástasis al momento del diagnóstico) y presentar caracteres tomográficos similares a los TNE no funcionantes: gran tamaño, neovascularización y extensa necrosis o degeneración quística⁵ (Figura 9).

Los TNE pancreáticos no funcionantes dan cuenta de al menos 50% de estas lesiones. A diferencia de los tumores funcionantes se diagnostican cuando alcanzan gran tamaño. Esto explicaría una mayor frecuencia de caracteres histoló-

gicos de malignidad, presencia de enfermedad metastásica, e invasión ductal biliar y vascular mesentérica al momento del examen. Suelen, no obstante, mantener al menos parcialmente características propias de tumores más pequeños como la cinética hipervascular, hiperseñal en T2 y restricción en DWI (Figura 10). También pueden presentar calcificaciones, crecimiento intraductal e impregnación desmoplástica tardía^{5,9} (Figura 11). El aumento de los estudios de imágenes ha

Artículo por Invitación

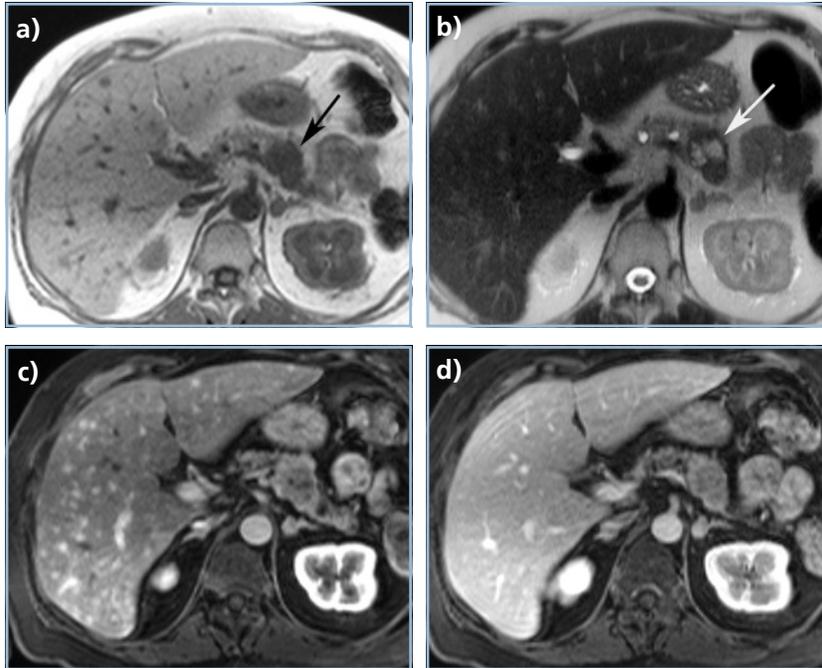


Figura 8. RM de paciente con MEN-1 muestra gastrinoma hipointenso en T1 (a) ubicado en cuerpo del páncreas, con moderada hiperseñal central en T2 (b). La fase arterial post gadolinio muestra innumerables metástasis hipervasculares hepáticas que se tornan isointensas con respecto al hígado en la fase portovenosa (c y d).

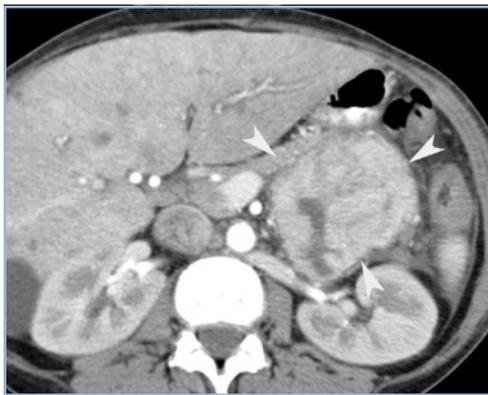


Figura 9. TCMD de glucagonoma muestra gran tumor hipervascular en la cola pancreática (cabezas de flecha) con área excéntrica de necrosis.

resultado en una incidencia mayor de tumores no funcionantes de menor tamaño, entre 2 y 5 cm, los que frecuentemente son resecables al momento del diagnóstico y comparten todas las características de los TNE funcionantes (Figura 12). Es importante notar que un subgrupo de TNE presenta caracteres quísticos¹⁰ Si bien esta morfología es más habitual de observar en MEN-1, hasta un 20% de los TNE esporádicos demuestran cambios quísticos simulando ser otras lesiones como neoplasia mucinosa quística o el tumor sólido pseudopapilar (Figura 13). Caracteres imagenológicos de agresividad como pared perceptible, nódulos murales y septos

gruesos generalmente están presentes en un TNE quístico facilitando su diagnóstico diferencial con lesiones quísticas benignas (cistoadenoma seroso, pseudoquiste) y orientando hacia la indicación quirúrgica (Figura 14).

Tumores neuroendocrinos gastroduodenales

Al igual como ocurre con los tumores pancreáticos e intestinales, la detección de TNE gástrico ha aumentado de forma significativa por el uso masivo de estudios endoscópicos altos. El tipo I es el más frecuente (70%), se asocia a gastritis crónica atrófica, es benigno y usualmente asintomático. Este tumor carcinóide se manifiesta como múltiples pequeños pólipos < 1 cm. También suelen ser hallazgos en TCMD realizados por otra indicación. Con el uso expandido de contraste negativo (agua) para distender la cámara gástrica e intestino proximal su detección es posible, sin poder diferenciarlos no obstante de otros pólipos múltiples como los hiperplásticos (Figura 15). El tipo II corresponde a lesiones multifocales que aparecen en 15-30% de pacientes con MEN-1 y síndrome de Zollinger-Ellison. La incidencia de metástasis alcanza al 30%. El tipo III (20%) se presenta como TNE esporádico, predominantemente en hombres, manifestado como una lesión mural > 2 cm, la que frecuentemente presenta invasión de capas profundas de la pared gástrica y metástasis al momento del diagnóstico³.

En el duodeno destaca el gastrinoma (60%) ya sea esporádico o asociado a MEN-1⁸. Es una lesión pequeña, sub-

Artículo por Invitación

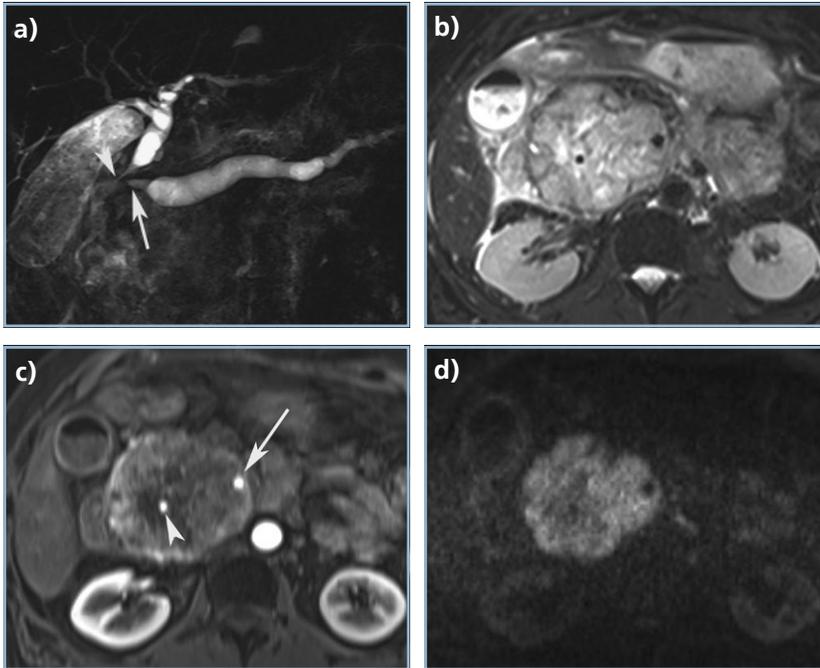


Figura 10. RM de TNE pancreático no funcionante demuestra estenosis de colédoco (cabeza de flecha) y obstrucción del conducto de Wirsung (flecha) en imagen colangiopancreatográfica (a). El tumor presenta marcada hiperseñal en T2 (b) y carácter hipervasculares en fase arterial (c), identificando un grueso vaso de neoforcación (cabeza de flecha) en su centro e infiltración de la arteria mesentérica superior (flecha). DWI (d) muestra significativa restricción a la difusión.



Figura 11. TCMD de TNE no funcionante muestra masa sólida con calcificación central en imágenes pre contraste (a). La lesión presenta discreto menor realce que el páncreas normal en fase arterial (b) y realce desmoplástico en fase tardía (c).

mucosa, ocasionalmente múltiple, < 1 cm de diámetro. Es frecuente la detección de metástasis nodales al momento del diagnóstico en la región peripancreática que pueden confundirse con un tumor pancreático sincrónico (Figura 7). Somatostatonomas, tumores no funcionantes y paragangliomas corresponden a variantes más inhabituales. Cuando los TNE duodenales no funcionantes alcanzan gran tamaño y presentan crecimiento exoentérico (masa que se origina en la pared duodenal pero crece predominantemente en situación yuxta intestinal) el diagnóstico diferencial debe realizarse con el GIST (Figura 16).

Tumores neuroendocrinos del intestino delgado

El intestino delgado es el sitio más frecuente de carcinoides del tracto gastrointestinal (50%). A su vez, el carcinoides es el tumor más frecuente del intestino delgado originándose de preferencia en el íleon, incrementando su incidencia en la vecindad de la válvula ileocecal¹. La mayor parte de estos tumores son pequeños, < 2 cm lo que hace su detección difícil. Hasta un 30% de ellos pueden ser multifocales. Más relevante es su comportamiento biológico dado que a pesar

Artículo por Invitación

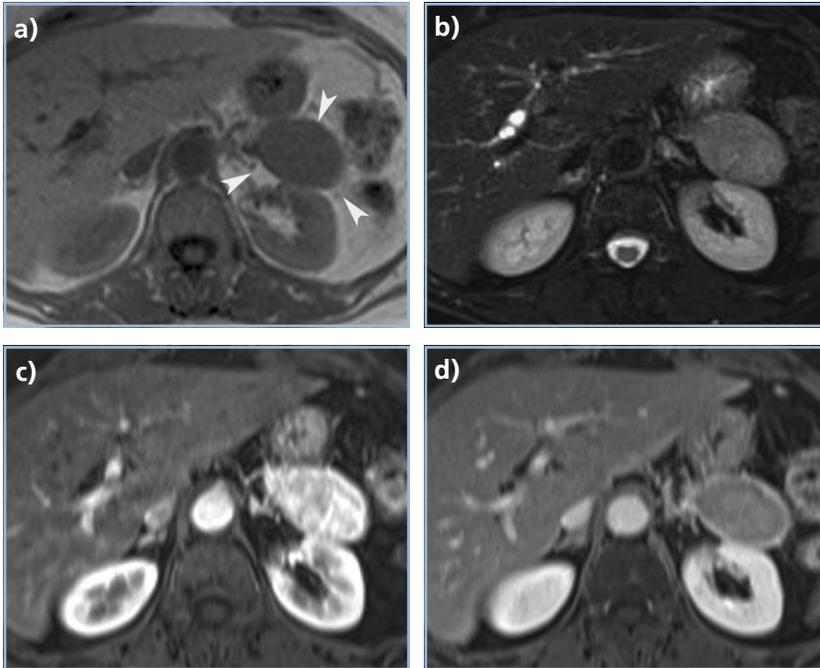


Figura 12. RM de TNE no funcionante muestra masa sólida en la cola pancreática (cabezas de flechas), homogénea e hipointensa en T1 (a), de leve a moderada hiperseñal en T2 (b), con acentuado realce en fase arterial (c) y delimitación de cápsula en fase tardía (d).

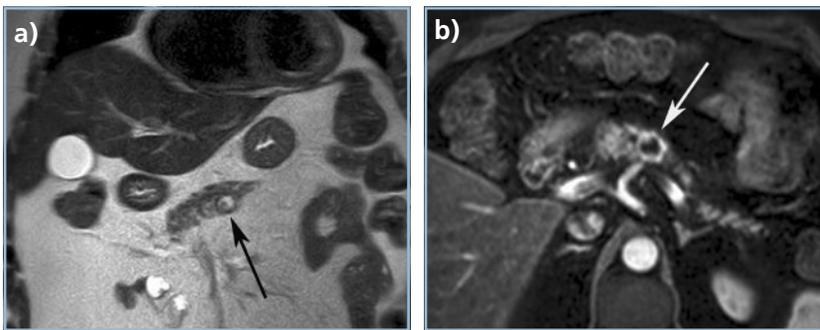


Figura 13. RM de TNE quístico (flechas) expone lesión marcadamente hiperintensa en T2 coronal (a), con cápsula gruesa perceptible que se impregna intensamente en fase arterial (b).

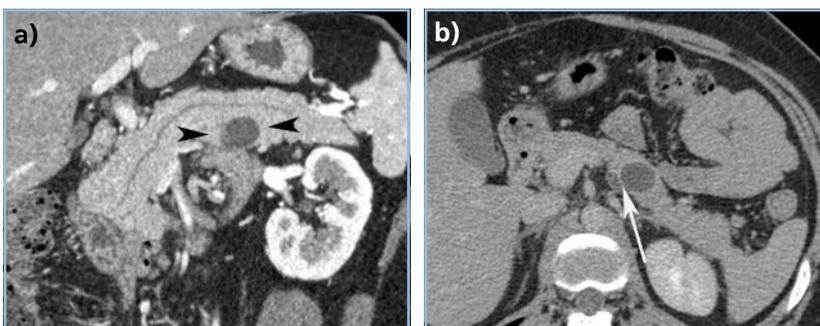


Figura 14. MPR curva de TCMD (a) muestra TNE quístico en el cuerpo, no comunicado al conducto pancreático principal (cabezas de flecha). La fase tardía (b) muestra realce capsular y septal del tumor (flecha).

Artículo por Invitación



Figura 15. MPR de TCMD (a) y (b) muestra múltiples pólipos gástricos fúndicos (cabezas de flecha), con patrón de carcinoide tipo I.

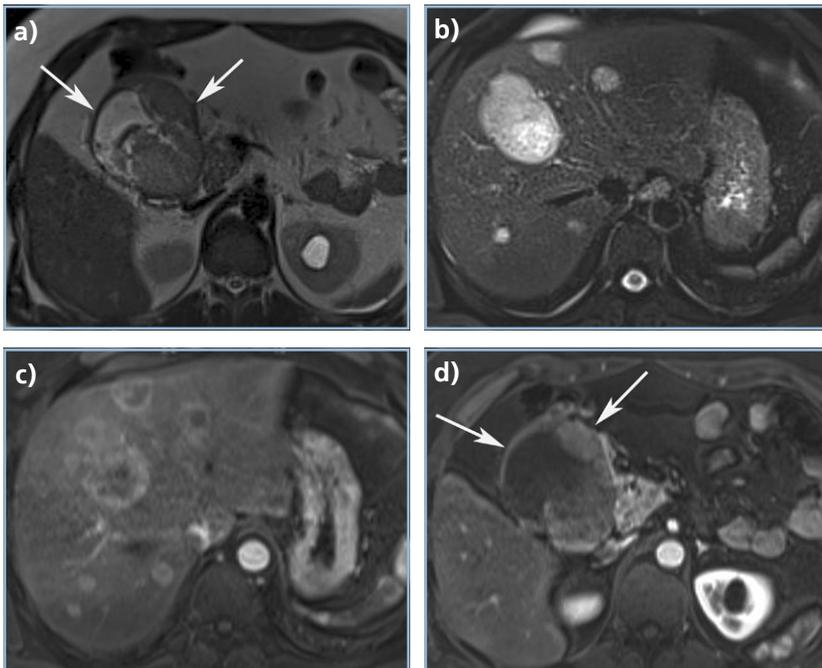


Figura 16. RM de TNE no funcionante duodenal muestra masa exoentérica, parcialmente necrótica dependiente de la segunda porción del duodeno (a) y (d). Las metástasis hepáticas son marcadamente hiperintensas en T2 (b) y presentan carácter hipervascular en la fase arterial (c).

de su pequeño tamaño, frecuentemente han invadido la capa muscular intestinal con extensión a linfáticos regionales mesentéricos. Aquí inducen una reacción fibrótica que puede complicarse con obstrucción intestinal e isquemia mesentérica secundaria a estenosis y oclusión vascular, habitualmente venosa. El 20% de los tumores carcinoides de íleon presenta metástasis al momento del diagnóstico; estas no sólo limitan la sobrevida sino que además pueden producir un síndrome carcinoide (“flushing”, palpitaciones, diarrea) y fibrosis endomiocárdica de cavidades derechas resultado del incremento circulante de serotonina no metabolizada¹¹.

El examen de mayor uso en el diagnóstico y estudio del carcinoide intestinal es la TCMD. Esta puede refinarse utilizando técnicas de enteroclisia, con distensión de intestino delgado utilizando contraste negativo a través de una sonda

nasoenteral¹² lo que facilita la detección, ya que los TNE se manifiestan como nódulos murales pequeños e hipervasculares (Figura 17). La técnica de TCMD-enteroclisia alcanza una certeza de 85% en la detección de tumores de intestino delgado. La enteroclisia por RM es también una alternativa de rendimiento equivalente en centros de experiencia, pero de menor disponibilidad¹³. La TCMD con protocolos habituales de evaluación abdominal y pelviana suele no demostrar el tumor primario, sin embargo, el compromiso ganglionar mesentérico y fibrosis retráctil asociada se identifican claramente (Figura 18). La presencia de calcificaciones gruesas en los nodos mesentéricos comprometidos facilita el diagnóstico diferencial con otras patologías¹⁴ (Figura 19). Las metástasis hepáticas presentan un carácter típicamente hipervascular (al igual que los implantes secundarios de TNE

Artículo por Invitación

páncreas) siendo mejor demostradas en fase arterial (Figura 20). La RM tiene mayor precisión en demostrar el número y distribución de nódulos hepáticos, hecho importante puesto que el tratamiento quirúrgico o ablativo puede beneficiar a un subgrupo de estos pacientes (Figura 21). Es relevante notar que en estudios ecográficos las metástasis de TNE pueden simular hemangiomas. La presencia de un halo hipocogénico o de flujo central al Doppler-color debiese orientar a una etiología maligna neuroendocrina pancreática o intestinal (Figura 22). En presencia de fibrosis endomiocárdica, lo que



Figura 17. TCMD-enteroclasia muestra nódulo mural moderadamente vascularizado en el íleon distal (flechas) correspondiente a un carcinoide.

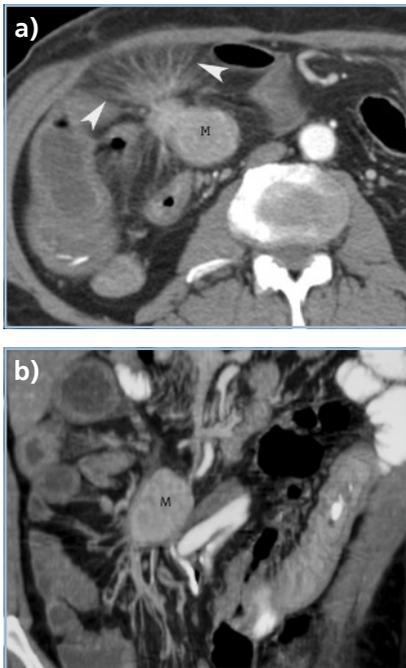


Figura 18. TCMD axial (a) y MPR (b) muestra masa nodal hipervascular (M) en el mesenterio con espículas fibróticas desmoplásticas (cabezas de flecha). La lesión ocluye vasos del meso ileo-cólico.

ocurre en 10-20% de los pacientes con síndrome carcinoide, se identifica la dilatación de las cavidades cardíacas derechas, la distensión de la vena cava inferior, venas suprahepáticas y una impregnación hepática heterogénea por congestión (Figura 23). La presencia de carcinomatosis peritoneal no es un hecho infrecuente en carcinoide ileal al momento de la exploración quirúrgica (25%), siendo su detección preoperatoria difícil¹⁵ (Figura 24).

Tumores neuroendocrinos apendiculares y colo-rectales

Los TNE del apéndice son los más frecuentes junto a los ileales. A diferencia de éstos, presentan un excelente pronóstico con muy bajo porcentaje de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. La mayoría se detecta de forma incidental durante una apendicectomía por apendicitis aguda; su diagnóstico preoperatorio con técnicas de imagen es una rareza.

Los TNE del recto son mucho más frecuentes que los del colon³. Su diagnóstico incidental ha ido en aumento por el uso rutinario de estudios endoscópicos bajos. Al igual que en el estómago estos carcinoides se manifiestan como nódulos submucosos < 1 cm. Sólo aquellos tumores > 2 cm con invasión de la muscular propia demuestran una incidencia mayor de metástasis nodales (Figura 25).

PET-CT en tumores neuroendocrinos

La evaluación metabólica con PET-CT utilizando 18-F fluorodeoxiglucosa (FDG) forma parte del estudio rutinario en la etapificación, respuesta a tratamiento y re-etapificación de una serie de neoplasias malignas como el carcinoma broncogénico, melanoma y linfoma. Estos tumores tienen gran actividad metabólica por lo que incorporan cantidades significativas del trazador radioactivo (análogo de glucosa) al

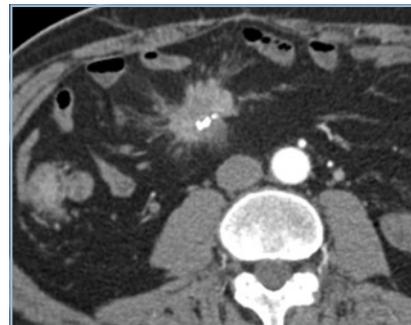


Figura 19. TCMD axial muestra masa espiculada mesentérica con calcificaciones en su interior correspondiente a metástasis nodal de carcinoide ileal.

Artículo por Invitación

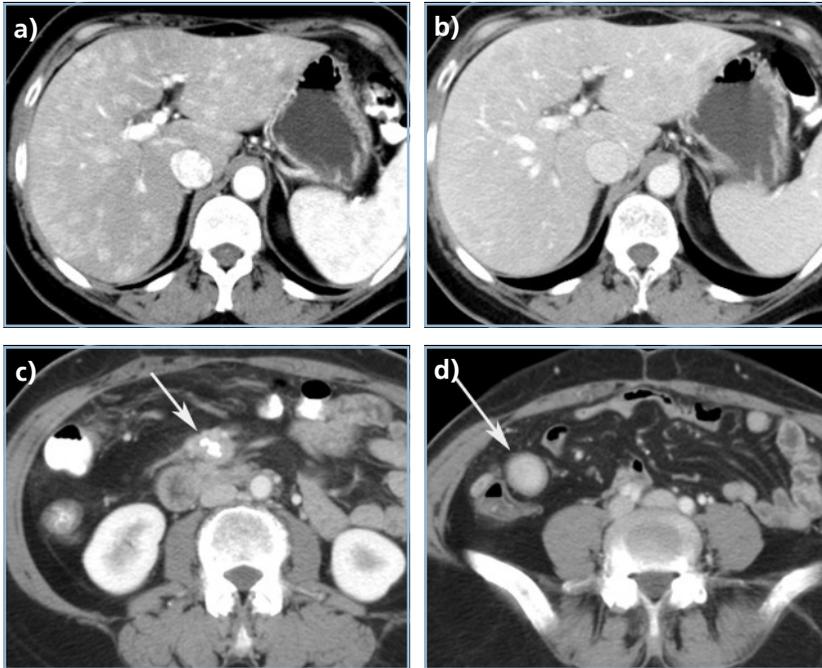


Figura 20. TCMD en fase arterial muestra innumerables metástasis hepáticas hipervasculares (a) que se vuelven isodensas en fase portovenosa (b). Cortes axiales en región periumbilical (c) muestran masa nodal mesentérica con calcificaciones (flecha) y carcinóide hipervascolar (flecha) en lumen de asa de íleon (d).

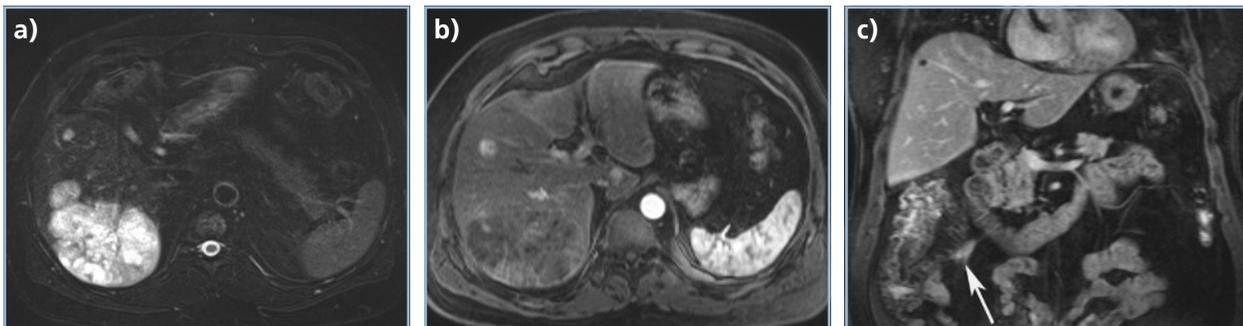


Figura 21. RM muestra hiperséñal en T2 (a) de múltiples metástasis neuroendocrinas en el lóbulo hepático derecho. Estas presentan carácter hipervascolar en secuencia T1 contrastada obtenida en fase arterial (b). Secuencia T1 coronal con gadolinio (c) muestra masa nodal desmoplástica en el meso ileocólico (flecha).

interior de sus células permitiendo su detección en el estudio PET-CT. Los TNE enteropancreáticos sin embargo, son habitualmente neoplasias con bajo metabolismo (lo que explica su lento crecimiento) por lo que suelen no tener representación al FDG-PET. Esto también limita el uso del FDG-PET en la detección de metástasis nodales y hepáticas salvo en las neoplasias neuroendocrinas de alto grado (Figura 26).

Todos los TNE demuestran grados variables de expresión de receptores de somatostatina (existen 5 subtipos en humanos), en especial el receptor SSTR2, presentes en 80-100% de los casos¹⁶. La estimulación de estos receptores inhibe la liberación de hormonas y otras sustancias por lo que el tratamiento con análogos de somatostatina (octreótido) per-

mite reducir los síntomas derivados de la hiperproducción hormonal y también controlar el crecimiento celular (efecto anti-tumoral). La alta concentración de receptores de somatostatina en membranas celulares de TNE también ha servido como base para el desarrollo de trazadores radioactivos que en dosis bajas permiten detectar y localizar TNE (¹¹¹Indio-DTPA-octreótido o Octreoscan®) y que en dosis altas son utilizados como radioterapia local. En los últimos años han aparecido derivados del octreótido (DOTA-octreótidos) con mayor afinidad por los receptores SSTR2 como el DOTA-TOC y el DOTA-TATE. El ⁶⁸Galio es un emisor de positrones que puede acoplarse a DOTA-octreótidos y posterior a su administración permite estudiar la distribución corporal

Artículo por Invitación

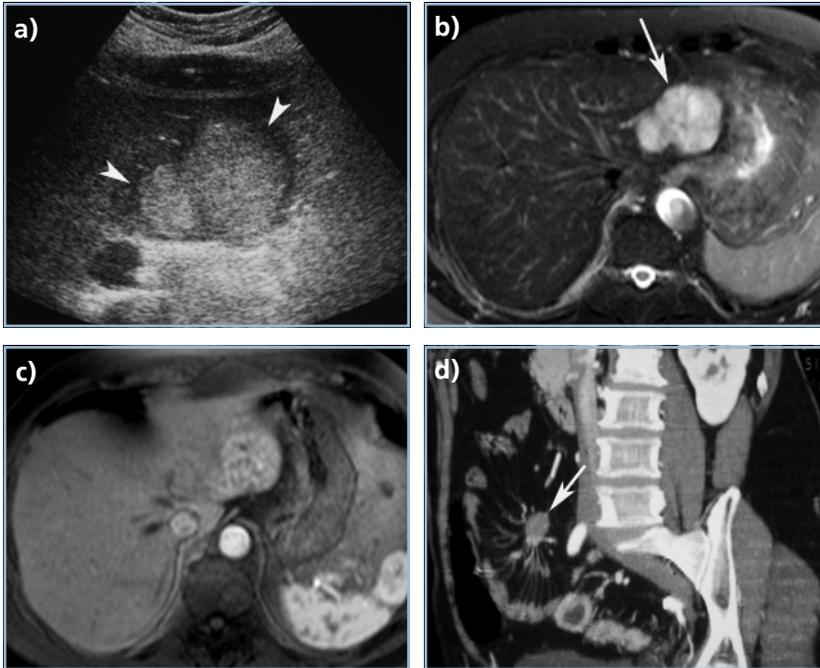


Figura 22. Ultrasonido (a) muestra 2 lesiones hiperecogénicas en el lóbulo hepático izquierdo sugerentes de hemangiomas. Nótese tenue halo hipoecogénico (cabecitas de flecha). RM muestra intensa señal en ambas lesiones (flecha) en secuencias T2 (b) e impregnación precoz en fase arterial (c). MPR de TCMD (d) muestra masa nodal espiculada en mesenterio (flecha) permitiendo el diagnóstico de carcinóide metastásico.

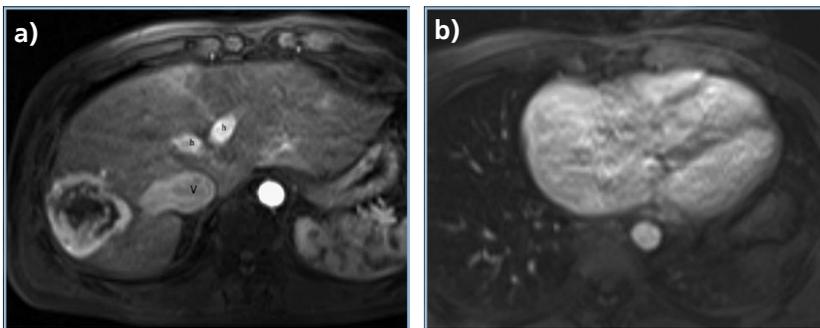


Figura 23. RM en fase arterial (a) muestra metástasis neuroendocrina hipervascular en lóbulo hepático derecho. Nótese reflujo de gadolinio a vena cava inferior (v) y venas suprahepáticas (h) las cuales se encuentran marcadamente distendidas, hallazgo compatible con congestión. Corte axial de corazón (b) muestra acentuada cardiomegalia a expensas de cavidades derechas producto de insuficiencia tricuspídea, manifestaciones clásicas de fibrosis endomiocárdica de síndrome carcinóide.

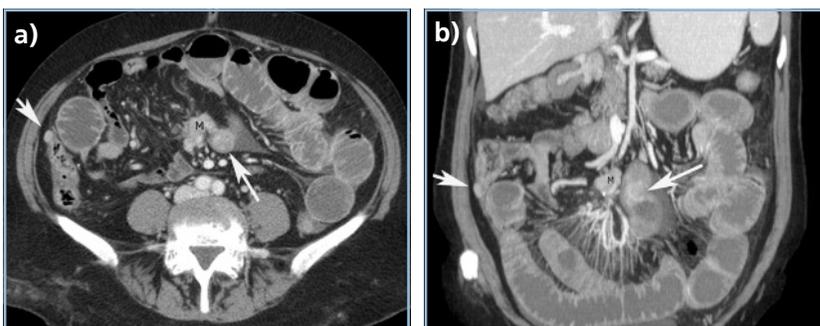


Figura 24. TCMD axial (a) y MRP coronal (b) muestran masa nodal mesentérica (M), carcinóide ileal (flecha larga) y pequeño implante peritoneal (flecha corta) en flanco derecho. El tumor primario produce además obstrucción intestinal mecánica con dilatación de asas intestinales proximales.

Artículo por Invitación

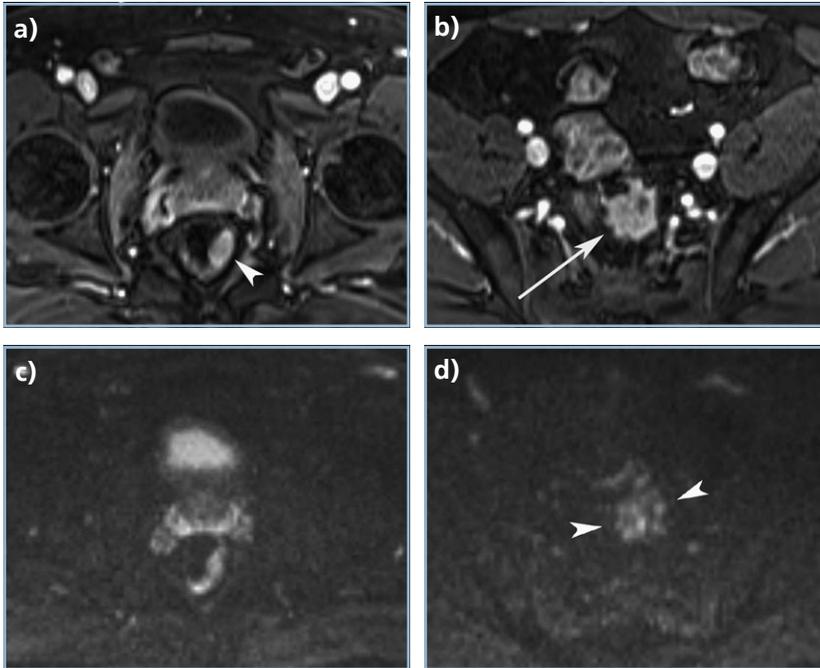


Figura 25. RM contrastada muestra tumor polipoido (cabeza de flecha) en pared posterolateral izquierda del recto (a) y masa nodal espiculada (flecha) en la raíz del mesocolon sigmoides (b). DWI muestra restricción de difusión tanto en el tumor primario (c) como en el conglomerado nodal (cabeza de flechas) (d).

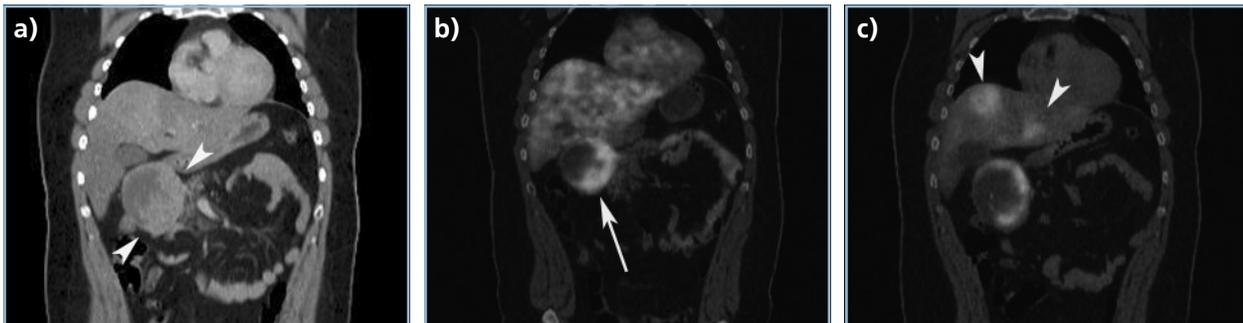


Figura 26. TCMD coronal (a) muestra TNE duodenal exoentérico (cabezas de flechas) con área excéntrica de menor realce por necrosis (el mismo paciente de la Figura 16). Imagen coronal fusionada de FDG-PET (b) muestra moderado hipermetabolismo de lesión duodenal (flecha) sin focos hipermetabólicos identificables en el hígado. Imagen fusionada de PET-68Ga-DOTATATE (c) muestra sobreexpresión de receptores de somatostatina en TNE duodenal y en 2 metástasis hepáticas (cabezas de flecha) no identificables en FDG-PET.

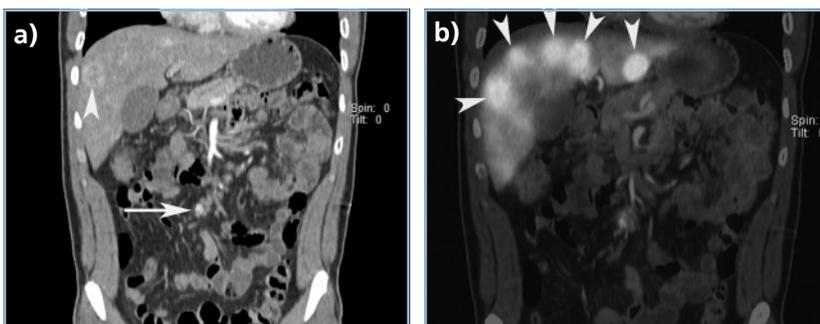


Figura 27. TCMD coronal (a) muestra una metástasis hepática (cabeza de flecha) y pequeño nódulo hipervascular en mesenterio (flecha). Imagen fusionada de PET-68Ga-DOTATATE (b) identifica cuatro metástasis hepáticas (cabezas de flecha), además de la visible en (a), como focos de sobreexpresión de receptores de somatostatina. Permite certificar además sobreexpresión de receptores en adenopatía mesentérica.

Artículo por Invitación

utilizando PET-CT. Esta técnica tiene mejor sensibilidad, resolución por contraste y capacidad de localización espacial que el Octreoscan®, alcanzando certeza diagnóstica > 90%¹⁷. La detección de sobreexpresión de receptores de somatostatina en PET-68Ga permite: validar un origen neuroendocrino de lesiones pancreáticas e intestinales, detectar lesiones multifocales y metástasis ocultas (determinación de carga tumoral), y seleccionar a los pacientes candidatos a responder a tratamiento de radioterapia dirigida con trazadores radioactivos como el ¹⁷⁷Lutecio unido a análogos de somatostatina (Figura 27)¹⁸.

Referencias

1. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. 2008 Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Lancet Oncol*; 9: 61-72.
2. Hatzaras I, Palesty JA, Abir F et al. 2007 Small-bowel tumors. *Arch Surg*; 142: 229-235.
3. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. 2004. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors. The WHO classification. *Ann NY Acad Sci*; 1014: 13-27.
4. Buetow PC, Miller DL, Parrino TV, et al. 1997. From the archives of the AFIP. Islet-cell tumors of the pancreas: clinical, radiologic and pathologic correlation in diagnosis and localization. *Radiographics*; 17: 453-472.
5. Horton KM, Hruban RH, Yeo C, et al. 2006. Multi-detector row CT of pancreatic islet-cell tumors. *Radiographics*; 26: 453-464.
6. Herrwick S, Miller FH, Keppke AL. 2006. MRI of islet cell tumors of the pancreas. *AJR* 187: W472-W480.
7. Bakir B, Salmaslioglu A, Poyanli A et al. 2010. Diffusion weighted MR imaging of pancreatic islet cell tumors. *Eur J Radiol*; 74: 214-220.
8. Scarsbrook AF, Thakker RV, Wass JA, et al. 2006. Multiple endocrine neoplasia: spectrum of radiological appearances and discussion of a multitechnique imaging approach. *Radiographics*; 26: 433-451.
9. Power N, Reznick RH. 2002. Imaging pancreatic islet cell tumors. *Imaging* 14: 147-159.
10. Bordeianou L, Vagefi PA, Sahani DS et al. 2008. Cystic pancreatic endocrine neoplasms: a distinct tumor type. *J Am Coll Surg* 206: 1154-1158.
11. Pinchot SN, Hohen K, Sippel RS et al. 2008. Carcinoid tumors. *The Oncologist* 13: 1255-1269.
12. Pilleul F, Penigaud M, Milot L, et al. 2006. Possible small-bowel neoplasms: contrast-enhanced and water-enhanced multidetector CT enteroclysis. *Radiology* 241: 796-801.
13. Van Weyenberg SJ, Meijerink MR, Jacobs MA, et al. 2010. MR enteroclysis in the diagnosis of small-bowel neoplasms. *Radiology* 254: 765-773.
14. Sheth S, Horton KM, Garland MR, et al. 2003. Mesenteric neoplasms: CT appearances of primary and secondary tumors and differential diagnosis. *Radiographics*; 23: 457-473.
15. Chambers AJ, Pasiaka JL, Dixon E, et al. 2010. Role of imaging in the preoperative staging of small bowel neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg* 211: 620-627.
16. Oberg KE, Reubi JC, Kwakkeboom DJ, et al. 2010. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology* 139: 742-753.
17. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. 2007. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 48: 508-518.
18. Dudczak R, Traub-Wiedinger T. 2010. PET and PET/CT in endocrine tumours. *Eur J Radiol* 73: 481-493.

Entrevista al Dr. Mark Molitch

*Northwestern Memorial Hospital,
Chicago, USA.*



Utilidad de la medición de macroprolactina y prolactina diluida ¿Cuándo está indicada?

La macroprolactina es una forma de prolactina de alto peso molecular que consiste en prolactina unida a inmunoglobulina G o heterodímeros de prolactina. Está presente en cantidades variables en individuos normales y tiene una actividad biológica disminuida. Ocasionalmente, elevaciones moderadas de prolactina (25 a 100 ng/mL) se deben a un aumento de los niveles de macroprolactina. Este es generalmente el caso cuando los pacientes tienen pocos síntomas que pudieran estar relacionados a la hiperprolactinemia como amenorrea o galactorrea. En esta situación es útil pedir al laboratorio buscar la presencia de macroprolactina, precipitando esta molécula con polietilenglicol y repitiendo el ensayo en el sobrenadante. Si la prolactina monomérica está aún elevada, se puede concluir que el paciente efectivamente tiene una hiperprolactinemia y debe ser estudiado para descartar las causas habituales de esta anomalía. Si el valor en el sobrenadante es normal, se asume que la hiperprolactinemia se debía a la presencia de macroprolactina.

Cuando los niveles de prolactina están muy elevados (sobre 10.000 ng/mL) ocasionalmente los anticuerpos usados en el ensayo de prolactina se saturan y el laboratorio puede informar un valor normal o moderadamente elevado, un fenómeno conocido como el "efecto gancho". La situación clínica en que este fenómeno es relevante, es aquel paciente que se presenta con efectos compresivos de un tumor hipofisario tales como anomalías del campo visual, cefalea grave u oftalmoplejia y se encuentra un gran tumor en la resonancia magnética. En este caso, una prolactina moderadamente elevada podría deberse a que la dopamina no puede llegar a la pituitaria normal si el adenoma es no funcionante o debido al "efecto gancho". En estas circunstancias, se debe pedir al laboratorio repetir el ensayo diluyendo el plasma 1:100, para evitar tal efecto. Así se puede diferenciar un gran prolactinoma de un adenoma no funcionante.

¿Cuándo considerar que un prolactinoma es resistente a los agonistas dopaminérgicos?

Existen dos medidas para evaluar la respuesta a agonistas de dopamina: cambios en los niveles de prolactina y cambio en el tamaño tumoral. En general, se puede considerar un prolactinoma como resistente a agonistas de dopamina si los

niveles de prolactina no se normalizan con dosis estándar de los medicamentos, por ejemplo 2 mg/sem de cabergolina o 7,5 mg/d de bromocriptina. Por otra parte, sobre el 95% de los pacientes normalizan sus niveles de prolactina con cabergolina, pero aproximadamente un 20% requerirá dosis mayores que 2 mg/sem. Cuando se utilizan estas mayores dosis, es prudente efectuar un ecocardiograma buscando valvulopatías.

¿Cuál es su experiencia y opinión del test de glucagón para el diagnóstico de déficit de GH en el adulto?

El glucagón deben ser considerado como la tercera prueba para evaluar deficiencia de hormona de crecimiento. La hipoglucemia inducida por insulina es el estándar de oro y tiene la mayor sensibilidad y especificidad. La combinación de arginina y GNRH tiene una sensibilidad y especificidad parecidas, pero han habido dificultades para conseguir GNRH y es más o menos caro. Cuando se usa estimulación con glucagón (1 mg) un valor de corte de 3 ng/mL de hormona de crecimiento da una especificidad y sensibilidad relativamente aceptable. No está claro si se deben ajustar los valores por edad e índice de masa corporal.

¿Cuál es su opinión sobre el uso de GH en pacientes adultos operados de tumores de la región selar con remanente tumoral (tanto adenomas como otros tumores)?

Se ha utilizado, en diversos estudios, la hormona de crecimiento en pacientes sometidos a cirugía transfenoidal y que tienen remanente tumoral en la resonancia magnética. Estos han demostrado que la hormona de crecimiento no provoca crecimiento del remanente tumoral, al comparar con pacientes no tratados con la hormona. Por lo tanto, no hay razón para discontinuar el tratamiento en esos pacientes.

¿Cuál es su propuesta de seguimiento de los pacientes adultos en tratamiento con hormona de crecimiento?

Inicialmente, las dosis de hormona de crecimiento debería ajustarse de acuerdo a los valores del factor de crecimiento insulino similar 1 (IGF-1), tratando de conseguir valores en el

Entrevista

rango medio normal. Cuando se mantiene este resultado por al menos 6 meses, nosotros continuamos midiendo IGF-1, pero también evaluamos los efectos adversos y los beneficios. Los efectos adversos son dolores musculares y articulares, síndrome del túnel carpiano y edema. Todos son infrecuentes cuando se aumenta en forma gradual y lenta la dosis, con una cuidadosa evaluación de los valores de IGF-1. Los beneficios que deben ser evaluados son sentirse bien clínicamente, la calidad de vida, densidad mineral ósea, y los cambios de masa magra y muscular, que pueden ser evaluados con la densitometría radiológica de doble fotón (DEXA), que se usa

para medir densidad mineral ósea. En términos prácticos, yo me baso en lo que me informa el paciente acerca de sentirse bien, incluyendo su energía, fuerza, capacidad para trabajar y calidad de vida, además de los niveles de IGF-1. Después de 1 a 2 años algunos pacientes dicen que “se sienten normales” nuevamente y otros dicen que no notan cambios con el período previo al tratamiento. En los primeros yo continúo el tratamiento y en los segundos, lo discontinúo. En Estados Unidos, algunas compañías de seguro que pagan el tratamiento con hormona de crecimiento exigen a los pacientes contestar cuestionarios validados de calidad de vida en forma anual.

*Dra. Carmen A. Carrasco Mardones
Endocrinóloga. Profesor Asistente,
Pontificia Universidad Católica de Chile.*

De tal palo... ¿Determinismo o libertad?

Dr. José Carlos Bermejo

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

Like father... determinism or freedom?

Cuando un chico se convierte en un gran médico como lo fue su padre, pensamos lo mismo que cuando se convierte en un delincuente. Se veía venir..., De tal palo... tal astilla. Lo mismo a la hora de esperarnos o completar una reacción de un enfermo si conocemos su personalidad previa: creemos que está totalmente determinada. Esta es la sentencia con la que nos mostramos pesimistas ante situaciones en las que vemos el límite de una persona y lo atribuimos a sus antecedentes. Es una ecuación de una incógnita que nos lleva a negar la libertad. Creemos así que los rasgos de la personalidad son determinantes absolutos del modo de vivir las crisis en la vida. Y no es sólo así.

Que el temperamento de una persona tenga que ver con su proceso evolutivo y con condicionantes genéticos, es obvio. Que el carácter de una persona venga totalmente determinado por su linaje y el entorno en el que ha crecido, es mucho decir.

Libres en la esclavitud

Es la propuesta de Viktor E. Frankl, padre de la logoterapia, quien en los campos de concentración proclama la libertad del modo como vivir lo inevitable. Nos pueden quitar la libertad, pero no esa libertad que consiste en cómo vivimos lo que no podemos cambiar. No somos esclavos ni de nuestro temperamento ni del entorno. Condicionados, sí, pero no esclavos. El temperamento, de hecho, refiere tendencias a desarrollar la propia personalidad de una cierta manera. Es un “cómo” del comportamiento, mucho más que un “porqué”, una manera de construirse en un entorno ecológico, mucho más que un rasgo innato.

Mirarnos así es considerar que una crisis, una enfermedad, una desgracia, es una herida que se inscribe en nuestra historia, no un destino ante el que nada podamos hacer más allá de lamentarnos. No en vano dice un proverbio chino: “Cuando sopla el viento del cambio, unos edifican muros y otros construyen molinos”. Y así también dice William A. Ward: “El pesimista se queja del viento, el optimista espera que cambie, el realista ajusta las velas”. Por eso, nos negamos a aceptar definitivamente la sentencia “de tal palo, tal astilla”, porque constituye la negación de posibilidades de crecimiento, de novedad en el modo como atravesamos y salimos de la crisis.

Es posible y hermoso creer en la libertad y apostar por ella. Lo es para quien está limitado por la propia vulnerabilidad, como lo es para quien acompaña en la vulnerabilidad ajena y quiere que sus relaciones sean de ayuda. Pensar en posibilidades marca claramente la diferencia en relación a pensar en limitaciones o determinismos. No es ingenuidad mirarse a sí mismo y mirar al otro habitados por la firme esperanza de que algo bueno –y quizás nuevo– cabe esperar de uno mismo y de los demás.

Dos golpes

En el contexto de la teoría del trauma, se afirma que el segundo golpe es más fuerte que el primero. El primero es el hecho, la enfermedad, la crisis. Para curar el primer golpe es preciso que el cuerpo y la memoria consigan hacer un trabajo lento de cicatrización. El segundo golpe es el significado que le atribuimos a los hechos, a la enfermedad, a la crisis. El modo como interpretamos y narramos este hecho nos revela responsables. Para atenuar el sufrimiento que produce el segundo golpe hay que intervenir en la idea que uno se hace de lo ocurrido.

El relato de la propia angustia releja tanto nuestra herida como el significado que le damos. Por eso, una persona a la que amputan una extremidad, por ejemplo, puede llegar a ser un atleta o una eterna víctima, porque no es sólo la amputación sino el significado y la actitud adoptada ante ella lo que marca el modo de vivirlo.

Pero una vez más hemos de decir que el significado atribuido al propio mal está también influido por el modo como la persona es mirada y aprende a interpretarse a sí misma y su mundo. Su temperamento se mueve tensionalmente entre el influjo externo y la libertad interior. En efecto, hay familias y entornos en los que se puede llegar a sufrir más que un campo de exterminio.

Boris Cyrulnik, conocido autor de trabajos sobre resiliencia, que escapó de niño de un campo de concentración, autor de “Los patitos feos”, refiere que todos podemos reaccionar de este modo: vemos a un niño, nos parece gracioso, habla bien, hablamos alegremente con él, y de pronto nos dice: “¿Sabes? Nací de una violación, por eso mi abuela me ha detestado siempre”. ¿Cómo podríamos mantener la sonrisa?

Ética, Humanismo y Sociedad

Nuestra actitud cambia, nuestra mímica se apaga, arrancamos a duras penas algunas palabras para luchar contra el silencio. Y cuando volvemos a ver al niño, lo primero que nos vendrá a la mente serán sus orígenes violentos. Pues bien, de este modo de mirar al niño también dependerá la interpretación que él haga de sus dificultades y adversidades. Por eso decimos que hay que golpear dos veces para que se produzca el trauma y que el segundo golpe (el del significado asignado al primero) es más fuerte.

El significado atribuido a un objeto o acontecimiento depende, pues, también del contexto. Así, el sufrimiento y el dolor ha ido adquiriendo diferentes significados culturales. De un castigo divino a una prueba, a una oportunidad para la solidaridad, a un mal a evitar y aliviar, etc.

No cabía esperarlo

Sucedía en Flandes, el 24 de diciembre de 1914, cuando en plena guerra mundial, millones de soldados se apiñaban agazapados en la red de trincheras que cruzaban la campiña europea. En algunos lugares, los ejércitos estaban atrincherados uno frente al otro, a un tiro de piedra. Condiciones infernales.

Cuando aquella noche caía sobre los campos de batalla, sucedió algo extraordinario. Los soldados alemanes empezaron a prender velas en los miles de pequeños árboles de Na-

vidad enviados al frente para elevar su moral. Luego comenzaron a cantar villancicos... Primero, Noche de paz; luego, un torrente de canciones. Los soldados ingleses escuchaban atónitos. Uno que contemplaba con incredulidad las líneas enemigas dijo que las trincheras titilaban "Como candilejas de un teatro". Los ingleses respondieron con aplausos: al principio con cierto reparo, luego con entusiasmo. También ellos empezaron a cantar villancicos a sus enemigos alemanes, que respondieron aplaudiendo con el mismo fervor.

Varios hombres de los dos bandos salieron a gatas de las trincheras y empezaron a cruzar a pie la tierra de nadie para encontrarse; pronto les siguieron centenares. A medida que la noticia se extendía por el frente, miles de hombres salían de las trincheras. Se daban la mano, compartían cigarrillos y dulces, y se enseñaban fotos de sus familias. Se contaban de donde venían, recordaban Navidades pasadas y bromeaban sobre el absurdo de la guerra.

A la mañana siguiente, según algunas fuentes, hasta cien mil hombres charlaban tranquilamente. Se dice que se jugó más de un partido de fútbol. Aquella tregua surrealista mostró cómo enviados a matar y mutilar, pudieron compartir, confortarse y celebrar. En un entorno lleno de desánimo, somos aún libres de la respuesta personal en bien propio y ajeno.

Del entorno no cabía esperarlo. De las posibilidades del ser humano, sí.

Personajes de la Endocrinología

Dr. James Mourilyan Tanner (1920-2010)

James Mourilyan Tanner nació el 1º de agosto de 1920 en Camberley, Surrey, Reino Unido. Fue él quien como pediatra endocrinólogo diseñó una clasificación del desarrollo puberal que continúa siendo ampliamente utilizada para la evaluación del crecimiento y desarrollo infantil; esta conceptualización constituye el legado de un gran observador que falleció a la edad de 90 años, el 2010, en la localidad de Wellington, aquejado de un cáncer de próstata.

Hizo sus estudios en Marlborough College y en la University College of the South West of England. Decidió estudiar medicina y no seguir a su padre en la carrera militar, después que su hermano muriera en la guerra. Durante la segunda guerra mundial, pudo terminar sus estudios de medicina en la University of Pennsylvania en los Estados Unidos, gracias a una beca de la Fundación Rockefeller, obteniendo su título de médico en el año 1944. A su regreso al Reino Unido, el Dr. Tanner desarrolló varios trabajos en áreas de medicina, anatomía, fisiología y, finalmente, en el crecimiento y desarrollo del niño en el Institute of Child Health y en el hospital Great Ormond Street.

Jim Tanner fue un estudioso del crecimiento y del desarrollo, buscando comprender el significado de la herencia y de las variables ambientales que lo modulan. Tanner supervisó un estudio iniciado en 1948 por el gobierno británico en un orfanato en Harpenden. Aunque originalmente la investigación se había planificado para evaluar los efectos de la malnutrición en niños, Tanner registró y sacó fotografías de los niños en crecimiento a lo largo de varios años, elaborando de esta forma la Escala de Tanner. Esta escala permite determinar los diferentes grados de la maduración sexual durante la pubertad, basada en características que pueden ser medidas objetivamente, incluyendo el tamaño de los genitales, las mamas en niñas, y la cantidad del vello púbico. Los datos compilados llevaron al desarrollo de gráficos de crecimiento, usados luego por pediatras de todo el mundo para monitorear el crecimiento y desarrollo de los niños.

Basado en su investigación, postuló que el 90% de la estatura de un niño individual responde a factores genéticos, pero que el ambiente es el factor clave cuando se estudia una población. En base a las características de crecimiento de grandes poblaciones, Tanner concluyó que la talla de los sujetos era un indicador de cómo una sociedad cuida a sus niños.

Su identificación con la disciplina del crecimiento y el desarrollo fue reconocida en el año 1997 por la Human Biology Association, entidad que le otorgó el Premio Franz Boas para "Logros Distinguidos". Sus estudios abarcaron tanto el individuo como la población. Su libro, *Worldwide Variation in Human Growth* (Variación Mundial en el Crecimiento Humano), publicado en 1976 (segunda edición en 1990) y



escrito con su colega de toda la vida Phyllis Eveleth, era una compilación exhaustiva de los datos sobre crecimiento.

El Dr. Tanner realizó además las primeras investigaciones en relación al uso de hormona de crecimiento humano (hGH) para tratar a niños con deficiencia de dicha hormona. A él le correspondió la responsabilidad de seleccionar a un pequeño grupo de niños del Reino Unido para ser tratado con una cantidad limitada de hGH extraído de cadáveres humanos. En la década del 80, el uso de hGH debió ser suspendido porque un número de pacientes falleció a causa de una enfermedad cerebral infecciosa propagada a través de la hGH de cadáver. Muchos pacientes reiniciaron sus tratamientos en la década de los 90 después de la introducción de hormona de crecimiento humana obtenida por técnicas de ingeniería genética.

En 1966, fue nombrado Profesor de la Salud y Crecimiento del Niño en el Institute of Child Health, cargo que ocupó hasta su jubilación en 1985. Fue además profesor emérito de la Universidad de Londres. Además de su investigación realizada en el Institute of Child Health, Dr. Tanner tenía una clínica para patología del crecimiento en el Great Ormond Street Hospital. La interacción entre la base de datos del Instituto con historiales médicos de crecimiento de niños y jóvenes normales y los historiales a largo plazo de otros con anomalías del desarrollo ofreció una oportunidad insuperable para entender el rango de variación que fue observado y analizado por el Dr. Tanner, y que sigue siendo su inapreciable legado a la endocrinología.



*Dr. Alejandro Martínez
Endocrinología Pediátrica
Pontificia Universidad Católica de Chile*

Rincón de la Bioestadística

Tópicos de análisis de sobrevida: primera parte

Gabriel Cavada Ch.^{1,2}

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

²Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

Topics survival analysis: part one

Introducción

Se llama análisis de sobrevida al conjunto de técnicas que permiten analizar variables aleatorias positivas. Particularmente al modelamiento y análisis del tiempo invertido en la realización o aparición de un evento, dicho tiempo recibe el nombre de “tiempo de falla”, por ejemplo:

- Tiempo que demora en fallar un componente mecánico o eléctrico.
- Tiempo que demora en morir un ser biológico.
- Tiempo de aprendizaje de una cierta tarea.
- Profundidad del perforado necesario para hallar petróleo.

Históricamente, el análisis de la sobrevida ha sido desarrollado gracias al estudio de:

- Tablas de mortalidad.
- Aplicaciones a la ingeniería.
- Fiabilidad de equipos militares (modelos paramétricos).
- Ensayos clínicos (modelos no paramétricos).

En bioestadística se aplica a estudios de cohorte y al análisis de ensayos clínicos. En dichos casos la respuesta de interés es el tiempo transcurrido desde que un individuo entra en el estudio, hasta la ocurrencia del evento (falla) que motiva el estudio, por ejemplo la muerte, aparición de un tumor, etc.

Generalmente el tiempo de observación es finito, y terminado este, habrá sujetos en que el evento se constató, o no se constató o se perdió el seguimiento de ellos.

Conceptos básicos

Preliminares: Un estudio de sobrevida consiste en observar a un conjunto de individuos durante un tiempo finito, y a cada individuo registrarle: la aparición (o no) del evento de interés, el tiempo que demora la aparición de dicho evento (tiempo de falla) y un conjunto de covariables (medidas al inicio del estudio) que expliquen la heterogeneidad de dichos tiempos.

Así se distinguen dos problemas:

- Establecer la dependencia de los tiempos de falla con las covariables.
- Estimar y/o especificar un modelo probabilístico para los tiempos de falla.

Se llama censura (δ) a la variable aleatoria discreta que indica si el evento de interés se observó (o no) durante el estudio, en símbolos:

$$\delta = \begin{cases} 0, & \text{si el evento no ocurre o se debe a otras causas} \\ 1, & \text{el evento ocurre} \end{cases}$$

Propiamente se llaman tiempos censurados a aquellos registros de tiempo para los cuales el evento de interés no se constató. Una notación que se encuentra habitualmente en la literatura para dichos tiempos, es el guarismo seguido de un signo más, por ejemplo si se observó a cinco niños desde que nacen hasta que aprenden a caminar y el estudio duró 12 meses, generándose los siguientes datos:

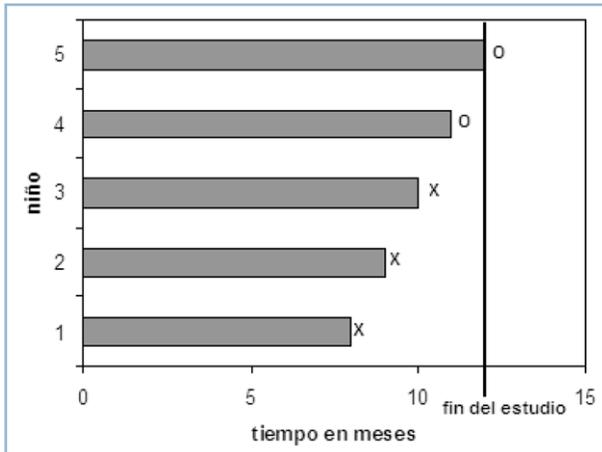
t (tiempo en meses): 8, 9, 10, 11+, 12+

se puede decir que los tres primeros niños aprendieron a caminar a los 8, 9 y 10 meses respectivamente, mientras que el cuarto niño fue perdido del estudio a los 11 meses y el quinto niño hasta el término del estudio no había aprendido a caminar. Estos datos pueden escribirse del siguiente modo:

Niño	t	d
1	8	1
2	9	1
3	10	1
4	11	0
5	12	0

Rincón de la Bioestadística

y graficarse:



Las censuras pueden ocurrir por: término del estudio, pérdida del seguimiento o aparición del evento debido a otras causas ajenas al estudio.

Funciones de sobrevida y riesgo

Caso discreto

Dada una colección de tiempos sucesivos y con función de cuantía de probabilidades:

t	t ₁	t ₂	t _n	
p(t)	p(t ₁)	p(t ₂)	p(t _n)	$\sum_{i=1}^n p(t_i) = 1$

se define:

- la función de distribución de probabilidades como:

$$F(t_k) = P(t \leq t_k) = \sum_{i=1}^k p(t_i)$$

con $F(0) = 0$ y $F(t_n) = 1$.

$F(t_k)$ representa la probabilidad de morir a lo más en el tiempo t_k .

- la función de supervivencia o sobrevida como:

$$S(t_k) = P(t \geq t_k) = \sum_{i=k}^n p(t_i) = 1 - F(t_{k-1})$$

de modo que $S(0) = 1$ y $S(t_{n+1}) = 0$.

$S(t_k)$ representa la probabilidad de vivir a lo menos el tiempo t_k .

- la función de riesgo como:

$$h(t_k) = P(t_k \leq t < t_{k+1} | t \geq t_k) = \frac{S(t_k) - S(t_{k+1})}{S(t_k)}$$

$h(t_k)$ representa la probabilidad de morir en el intervalo $[t_k, t_{k+1})$ dado el hecho que se ha sobrevivido el tiempo t_k .

Existe una relación entre la función de sobrevida y la función de riesgo que está dada por:

$$S(t_k) = \prod_{i=1}^{k-1} (1 - h(t_i))$$

Caso continuo

Dada una variable aleatoria, t , definida en el conjunto de los números reales positivos con función densidad de probabilidades $f(t)$, se define:

- la función de distribución de probabilidades como:

$$F(t) = P(T \leq t) = \int_0^t f(t) dt$$

con $F(0) = 0$ y $F(\infty) = 1$.

$F(t)$ representa la probabilidad de morir a lo más en el tiempo t .

- la función de supervivencia o sobrevida como:

$$S(t) = P(T \geq t) = \int_t^{\infty} f(t) dt = 1 - F(t)$$

de modo que $S(0) = 1$ y $S(\infty) = 0$.

$S(t)$ representa la probabilidad de vivir a lo menos el tiempo t .

- la función de riesgo como:

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)}$$

$h(t)$ representa la tasa instantánea de muerte en el tiempo t .

- la función de riesgo acumulado como:

$$H(t) = \int_0^t h(t) dt$$

$h(t)$ no tiene una interpretación intuitiva, sin embargo, es teóricamente importante.

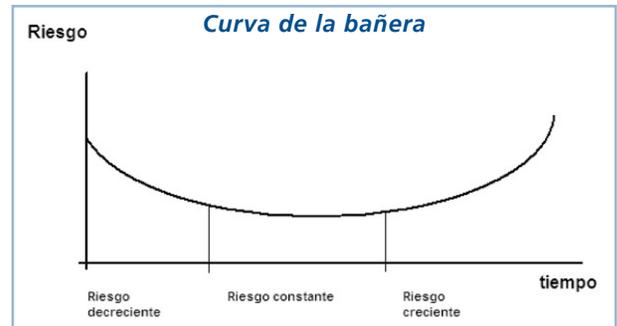
Existe una relación entre la función de riesgo acumulado y la función de sobrevida, dicha relación es:

$$S(t) = e^{-H(t)} = \exp\left(-\int_0^t h(t) dt\right)$$

Rincón de la Bioestadística

De las relaciones anteriores, se deduce que basta conocer una de las funciones descritas (densidad, distribución, supervivencia, riesgo o riesgo acumulado) para conocer las restantes. A menudo previamente se modela una adecuada función de riesgo.

Un ejemplo interesante de función de riesgo se propone por varios autores para modelar el riesgo de muerte de los seres humanos en sociedades “estables”, dicho modelo es conocido como la “curva de la bañera”:





Sociedad Chilena
de Endocrinología
y Diabetes



THE HORMONE
FOUNDATION

Educación de pacientes

Referencia

“Control continuo de la glucosa” (Octubre del 2010) de la Hormone Foundation (www.hormone.org), la filial de enseñanza pública de la Endocrine Society de Estados Unidos.

Control continuo de la glucosa en la sangre

¿Qué es el control continuo de la glucosa?

Normalmente el control del nivel de glucosa en la sangre (glicemia) se hace obteniendo una muestra de sangre, ya sea a través de una extracción de sangre con una jeringa o utilizando la gota de sangre que fluye al pinchar con una lanceta el pulpejo de un dedo. El resultado de esta medición otorga información respecto al nivel de glucosa de ese preciso momento.

El control continuo de la glucosa (por sus siglas en inglés se le llama CGM) es una nueva manera de informar a las personas con diabetes respecto de sus niveles de glicemia. No necesita sangre, ya que mide la concentración de glucosa que hay en el líquido entre las células del cuerpo. Lo hace en forma repetitiva en lapsos de minutos, durante el día y la noche. La gran mayoría de las personas que usan esta forma de control de la glicemia son aquellas con Diabetes Tipo 1 que están en tratamiento con insulina y requieren información certera para tomar las decisiones respecto de alimentos a ingerir, medicamentos y ejercicio.

El control continuo de la glucosa posee muchas ventajas sobre el método tradicional del pinchar el pulpejo de un dedo. Ellas son: 1) permite el control sin tener que obtener sangre. 2) da información del nivel sanguíneo de la glucosa a intervalos de uno a 5 minutos. 3) le indica al paciente que lo usa cuatro datos de gran importancia: a) el nivel de glucosa del momento; b) el nivel de glucosa durante un número determinado de horas; c) si su glicemia está subiendo o está bajando; d) la velocidad con la que la glicemia está subiendo o bajando. 4) Posee un sistema de alarma que se activa cuando el nivel de glucosa es muy alto o muy bajo. Los pacientes pueden fijar su propio nivel de objetivo de glicemia.

¿Cómo funciona el control continuo de glucosa?

Este sistema tiene 3 elementos principales: a) un pequeño sensor desechable que se inserta bajo la piel para detectar la cantidad de glucosa en el líquido que está entre las células. Este sensor se reemplaza, según el modelo, cada 3 a 7 días; b) un transmisor, de tamaño pequeño, que se conecta al sensor descrito, y se adosa a la piel. Emite ondas radiofónicas con la información de la medición de glucosa y que son captadas por un receptor; c) un monitor inalámbrico, del tamaño de un teléfono celular, donde despliega la información sobre su pantalla. Los pacientes portan el monitor en el bolsillo o adherido al cinturón. El monitor tiene una señal de alarma, audible para el paciente, si la información se aleja de lo programado como objetivo.

Para una lectura más exacta del control continuo es necesario darle al equipo la información respecto del nivel de glicemia de acuerdo a los valores de la punción del dedo dos veces al día, lo que se conoce como calibración. Esto es necesario porque el nivel de glucosa en el líquido de los tejidos no es exactamente igual al de la sangre y se expresa con algún retraso respecto al primero. Si se requiere modificar la dosis según el resultado obtenido esa cifra debe corroborarse con la medición por punción del dedo.

El control continuo puede presentar un gráfico con el nivel promedio de la glucosa correspondiente a todo el día y la noche. Permite también que el usuario anote las horas de alimentación, ejercicio o medicamentos y así le permita entender la relación entre esas variables y el resultado de la glicemia.

¿Por qué se utiliza el sistema de control continuo de la glucosa?

En los pacientes diabéticos que requieren insulina y son inestables esta información ampliada sobre los patrones de glucosa es de gran ayuda para mantener los niveles de glicemia dentro de límites seguros y minimizar el riesgo de hipoglicemia. A su vez, esta información es de gran ayuda para el médico tratante en cuanto a programar los cambios necesarios en el tratamiento de la diabetes.

¿Cuál es la desventaja del sistema de control continuo?

La limitante es el alto costo económico, que requiere, no sólo la adquisición del equipo que al menos cuesta US\$ 1.000.- sino también la adquisición de los sensores desechables que significan US\$ 10 a US\$ 15 cada día.

Es un método que, sin dudas, se perfeccionará en el futuro cercano.

Autoevaluación

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

1. Frente a la sospecha de síndrome de Cushing ¿qué opción de las siguientes es correcta?:

- a) El principal método diagnóstico es la medición de cortisol libre urinario. En la mujer que utiliza anticoncepción oral, el test de supresión con dexametasona.
- b) En la mujer que utiliza anticoncepción oral, el test de supresión con dexametasona (1 mg a las 23 h) tiene mejor rendimiento que en las mujeres que no reciben anticoncepción.
- c) El cortisol salival nocturno (23 h) equivale al 70% del cortisol plasmático.
- d) Si se obtiene un test de supresión con dexametasona (1 mg a las 23 h) cuyo resultado es $< 1,8$ ug/dL de cortisol, basta para confirmar el diagnóstico de Cushing.
- e) En pacientes usuarios de drogas anticonvulsivantes, se debe solicitar cortisol salival nocturno o cortisol libre urinario.

2. Respecto a las deydinasas y su papel en la fisiología cerebral, marque la opción verdadera:

- a) La deydinasa tipo I es la más importante en el tejido cerebral.
- b) La deydinasa tipo II cataliza la conversión de T4 a T3.
- c) La deydinasa tipo III cataliza la conversión de T3r a T3.
- d) La fluoxetina y el litio disminuyen la actividad de la deydinasa tipo II.
- e) El hipotiroidismo disminuye la actividad de la deydinasa tipo II.

3. Con respecto a Denosumab, señala la opción falsa:

- a) Es un anticuerpo monoclonal para RANK-L.
- b) Su mecanismo de acción es similar al de la osteoprotegerina.
- c) Su uso está aprobado en EEUU en la osteoporosis post menopáusica.
- d) No se ha probado que disminuya los marcadores de resorción ósea en el mieloma múltiple.
- e) Su dosificación en osteoporosis post menopáusica es de 60mg sc cada 6 meses.

4. ¿Cuál de las siguientes alternativas corresponde a un efecto no comprobado de los bisfosfonatos?:

- a) Disminuyen las fracturas vertebrales.
- b) Disminuyen la supervivencia global de los usuarios.
- c) Disminuyen los eventos esqueléticos relacionados.
- d) Disminuyen el dolor, mejorando calidad de vida.
- e) Disminuyen la migración y diferenciación de los osteoclastos.

Autoevaluación

5. Según las manifestaciones clínicas e imagenológicas de la hipofisitis autoinmune es falso que:

- a) La adenohipofisitis linfocítica afecta principalmente a mujeres durante el período de embarazo y postparto.
- b) En la mayoría de los pacientes con infundibulo-neurohipofisitis existe indemnidad de la función hipofisaria anterior.
- c) Puede evolucionar hacia la resolución imagenológica espontánea.
- d) Cuando existe compromiso del tallo hipofisario, este se evidencia por engrosamiento del mismo con desplazamiento de estructuras y piso selar intacto.
- e) Puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes.

6. Con respecto al manejo del cáncer de tiroides en pacientes con insuficiencia renal crónica es cierto que:

- a) El "clearance" del yodo radioactivo es significativamente distinto en pacientes en diálisis peritoneal *versus* aquellos en hemodiálisis.
- b) Los pacientes que reciben dosis de yodo radioactivo semejantes a las usadas en pacientes sin alteración de la función renal, no presentan mayor riesgo de depresión medular.
- c) Aquellos pacientes previamente hipotiroideos requieren menores dosis de yodo radioactivo.
- d) Dado que el "clearance" de yodo radioactivo en la diálisis peritoneal es menor que en los individuos con función renal normal, las dosis de I^{131} deben ser disminuidas proporcionalmente.
- e) El ascenso de PTH no constituye un factor de riesgo de cáncer tiroideo".

7. La hipertensión arterial es un factor de riesgo cardiovascular independiente. Las recomendaciones de tratamiento incorporan siempre la restricción de sodio en la dieta, el papel de la ingesta de sodio en la incidencia de hipertensión, su relación con las cifras tensionales y la incidencia de eventos cardiovasculares (CV), no ha sido dilucidado. Un estudio prospectivo reciente, de más de 3 mil sujetos seguidos por seis años demostró: (seleccione la alternativa correcta):

- a) La mortalidad y los eventos CV fueron significativamente más frecuentes en el grupo del tercil más alto respecto de la excreción urinaria de sodio.
- b) La mortalidad, eventos CV y la incidencia de hipertensión fueron significativamente mayores en el grupo del tercil más bajo de excreción urinaria de sodio y se encontró correlación positiva entre excreción urinaria de sodio y presión sistólica.
- c) La mortalidad y eventos CV fueron significativamente más bajas en el grupo del tercil más alto de excreción urinaria de sodio.
- d) La incidencia de hipertensión arterial fue mayor en el tercil más alto de excreción urinaria de sodio.
- e) No se observó correlación entre la excreción urinaria de sodio y las cifras de presión arterial.

8. Se ha descrito mayor frecuencia de crisis hemolíticas en pacientes DM2 y DM1 post cetoacidosis. El probable mecanismo de esta asociación es: (señale la opción correcta):

- a) Asociación con deficiencia de la enzima glucosa-6 fosfato deshidrogenasa.
- b) Algunos hipoglicemiantes como la glibenclamida pueden inducir hemólisis en pacientes con deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa.
- c) Una hiperglicemia grave, puede inducir mayor deficiencia o menor actividad de G6PD y desencadenar la crisis hemolítica.
- d) El déficit de glutatión en los eritrocitos de pacientes diabéticos descompensados, facilita la hemólisis.
- e) Todas las anteriores.

Autoevaluación

9. La Hemoglobina glicosilada o glicada (A1C) es el patrón de oro utilizado para evaluar el control metabólico y el riesgo de complicaciones microvasculares de la Diabetes. Algunas condiciones patológicas y étnicas pueden alterar el valor de esta determinación. Por esa razón se han estudiado otras proteínas glicadas, como la albúmina y la fructosamina y el 1,5 anhidroglucitol, que informa de manera inversa, la glucosuria e hiperglicemia. Un estudio reciente comparó la capacidad de correlacionarse de estos marcadores no tradicionales, con la microangiopatía. Los resultados fueron (señale la opción correcta):

- a) La A1C, es el mejor marcador de riesgo microangiopático.
- b) La albúmina glicada es mejor marcador que la A1C.
- c) La fructosamina y la albúmina glicada son tan buenos marcadores como la A1C.
- d) La relación inversa del 1,5 anhidroglucitol es similar a la A1C, como marcador de microangiopatía.
- e) Las fructosamina es mejor marcador que la A1C.

10. Entre las opciones señaladas a continuación, identifique aquella que es falsa como causa de Pubertad Precoz Periférica en el varón:

- a) Hiperplasia suprarrenal congénita.
- b) Hamartoma hipotalámico.
- c) Síndrome de Mc Cune Albright.
- d) Tumores funcionantes de la corteza suprarrenal.
- e) Hematoma.

11. ¿Cuál es o cuáles son las indicaciones de análisis genético mutacional en pacientes con feocromocitoma único?:

- a) Todos los pacientes con feocromocitoma y/o paraganglioma único.
- b) Los pacientes con feocromocitoma único y antecedente familiar de feocromocitoma y/o paraganglioma.
- c) Los pacientes con neurofibromatosis tipo 1.
- d) Los pacientes asintomáticos con antecedente familiar de feocromocitoma.
- e) Ninguna de las anteriores.

12. Con respecto al síndrome de Waterhouse-Friderichsen, es falso que:

- a) Corresponde a una hemorragia suprarrenal bilateral en el contexto de una sepsis.
- b) En el 20% de los casos se produce por gérmenes distintos a *Neisseria meningitidis* (meningococo).
- c) Debe siempre sospecharse en pacientes sépticos con rápido deterioro hemodinámico, especialmente en presencia de coagulación intravascular diseminada.
- d) La recuperación de la función suprarrenal es imposible.
- e) La mayoría de los pacientes no necesitan suplementación mineralo-corticoidea en forma crónica.

Noticias

1. Con gran éxito se realizó el primer curso de "Imágenes en Endocrinología" cuya directora fue la Dra. Miren Osorio. En el desarrollo del mismo destacaron las excelentes charlas de imágenes de tiroides, paratiroides, hígado graso, suprarrenales, páncreas, hipófisis y sistema genitourinario. Contó con una asistencia de 156 profesionales, incluídos algunos médicos de Perú y Ecuador que vinieron exclusivamente a esta actividad.

2. La Dra Nina Rojas, Miembro de la International Working Group on Diabetic Foot (IWGDF), representó a Chile y Sudamérica en el lanzamiento de las nuevas Guías en Pie Diabético 2011; esta actividad se realizó en Holanda.

3. Los días 27 y 28 de agosto se realizará el curso organizado por la SOCHED: "Endocrinopatías: Impacto Reproductivo y en la Evolución del Embarazo". El curso está dirigido a endocrinólogos, diabetólogos, perinatólogos y ginecólogos. El lugar donde se desarrollará será el edificio de la Cía Telfónica.

Nuevo Editor de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes



El Dr. Francisco Pérez Bravo fue seleccionado, en un concurso abierto, como el nuevo Editor de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes. Es Profesor Titular de la Universidad de Chile y Doctor en Ciencias Biológicas. Ocupa el cargo de Sub-Director del Departamento de Nutrición de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Su carrera académica es extensa e incluye su participación en docencia de pre y post grado, así como la dirección de tesis de magister y doctorado. Ha desarrollado una fructífera labor en investigación, especialmente en factores genéticos y ambientales de la diabetes mellitus. Ha participado en 16 proyectos Fondecyt y posee numerosas publicaciones tanto a nivel nacional como internacional. Deseamos al Dr. Pérez el mejor de los éxitos en su nueva responsabilidad.

Calendario de Cursos, Simposios y Congresos, año 2011

37th Meeting of the International Aldosterone Conference

Fecha: 2 y 3 de Junio, 2011
Lugar: Boston, MA. USA
Página Web: www.aldosterone.org

13th World Congress on Menopause

Fecha: 8 al 11 Junio 2011
Lugar: Marriott International Hotel Roma, Italia
Página Web: www.imsociety.org

93th Annual Meeting, Endocrine Society USA

Fecha: 4 al 7 Julio 2011
Lugar: Boston, Massachusetts
Página Web: <http://www.endo-society.org/>

Curso Endocrinopatías: Impacto reproductivo y en la evolución del embarazo

Fecha: 26 y 27 de Agosto, 2011
Lugar: Auditorio Edificio Telefónica. Santiago
Página Web: www.soched.cl

Endocrine Board Review Course

Fecha: 6 y 7 Septiembre 2011
Lugar: Nashville, Tenn. USA
Página Web: www.endo-society.org

Clinical Endocrinology update

Fecha: 8-10 Septiembre 2011
Lugar: Nashville, Tenn. USA
Página Web: www.endo-society.org

Meeting American Thyroid Association (ATA)

Fecha: 26-30 Octubre 2011
Lugar: Palm Springs California, USA.
Página Web: www.ata.org

XXII Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Fecha: 10 al 12 Noviembre de 2011
Lugar: Hotel Enjoy, Antofagasta
Página Web: soched@soched.cl

Direcciones electrónicas de Sociedades Científicas

- **ETA** (European Thyroid Association)
www.eurothyroid.com
- **LAST** (Latin America Thyroid Society)
www.last.org

Noticias

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

Respuestas de la autoevaluación

PREGUNTA 1: e)

Referencia: Nieman LK, et al. 2008. The diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1526-1540.

PREGUNTA 2: b)

Referencia:

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

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

PREGUNTA 3: d)

Referencia: Body JJ, Facon T, Coleman RE, Lipton A, Geurs F, Fan M, Holloway D, Peterson MC, Bekker PJ. 2006. A Study of the Biological Receptor Activator of Nuclear Factor-KB Ligand Inhibitor, Denosumab, in Patients with Multiple Myeloma or Bone Metastases from Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 12 (4): 1221.

PREGUNTA 4: b)

Referencia: Bisphosphonates in multiple mieloma, Review" *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (3): CD003188.

PREGUNTA 5: c)

Referencia: Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper M, et al. 2005. Autoimmune Hypophysitis. *Endocrine Reviews* 26: 599-614.

PREGUNTA 6: d)

Referencia: Kaptein, Levenson, Siegel, et al. 2000. Radioiodine Dosimetry in Patients with End-Stage Renal Disease Receiving Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3058-3064.

PREGUNTA 7: b)

Referencia: Stolarz-Skrzpek K, Kuznetsova T, Thijs L, Tikhonoff V, Seidlerová J, Richart T, Jin Y, et al. 2011. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hipertensión and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *JAMA* 305 (17): 1777-1785.

PREGUNTA 8: e)

Referencias: Carette C, Dubois- Laforgue D, Gautier JF, Timsit J. 2011. Diabetes mellitus and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: from one crisis to another. *Diabet Metab* 37:79-82.

PREGUNTA 9: c)

Referencia: Selvin E, Francis L, Ballantyne C, Hoogeveen R, Coresh J, Brancati F, Steffes M. 2011. Nontraditional markers of glycemia. *Diabetes Care* 34: 960-967.

PREGUNTA 10: b)

Referencia: Eugester EA 2009. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res* 71 Suppl 1: 64-67.

PREGUNTA 11: b)

Referencia: Cascón A, et al. 2009 Testing patients with sporadic pheochromocytoma/paraganglioma. *Horm Metabo Res* 41: 672-675.

PREGUNTA 12: d)

Referencia: Jahangir-Hekmat M, Taylor H, Levin H H, Wilbur M, Llerena L. 2004. Adrenal insufficiency attributable to adrenal hemorrhage: long term follow up with reference to glucocorticoid and mineralcorticoid function and replacement. *Endocr Pract* 10: 55- 61.

Abreviaturas

Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

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

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

Abreviaturas

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

Abreviaturas de Instituciones

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

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

