

# Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes

## Sumario

### Editorial

Diversidad de formulaciones de L-Tiroxina y peligros asociados.  
Pág. 172

### Artículo Original

Mediciones de adiposidad intraabdominal por ultrasonido y factores asociados con riesgo cardiovascular en niños obesos.  
Pág. 174

### Casos Clínicos

Enfermedad de Addison en un niño con adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X.  
Pág. 181

Síncope y bocio nodular. Desafío diagnóstico.  
Pág. 185

### Artículo de Revisión

Microalbuminuria como elemento de predicción de nefropatía y riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos.  
Pág. 189

### Artículos por Invitación

Utilidad de la tiroglobulina sérica en el seguimiento del paciente con cáncer diferenciado de tiroides.  
Pág. 197

Utilidad e interpretación de la biopsia tiroidea por punción con aguja fina.  
Pág. 202

Atrofia urogenital: seguridad del tratamiento con estrógenos vaginales.  
Pág. 208

### Documento

Talla baja idiopática y uso de hormona de crecimiento: Documento de Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes.  
Pág. 211

## Summary

### Editorial

Diversity of L-Thyroxine formulation and its associated risks.  
pp. 172

### Original Article

Ultrasound measurements of intra-abdominal adiposity and factors associated with cardiovascular risk in obese children.  
pp. 174

### Case Reports

Primary adrenal failure associated to X-linked Adrenoleukodystrophy. Report of one case.  
pp. 181

Syncope associated to a thyroid nodule. Report of one case.  
pp. 185

### Review Article

Microalbuminuria as predictor of nephropathy and cardiovascular risk factor among diabetic patients.  
pp. 189

### Invited Reviews

Thyroglobulin in the follow up of patients with Thyroid Carcinoma.  
pp. 197

Use and interpretation of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules.  
pp. 202

Safety of vaginal estrogens for urogenital atrophy.  
pp. 208

### Document

Consensus recommendations of The Chilean Society of Endocrinology and Diabetes on Growth Hormone use in Idiopathic short stature  
pp. 211



## 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

#### Endocrinología de Adultos

Dra. Carmen Carrasco M. Dpto. Endocrinología P. Universidad Católica de Chile  
Dr. Carlos Fardella B. Dpto. Endocrinología P. Universidad Católica de Chile  
Dr. Gilberto González V. Dpto. Endocrinología P. Universidad Católica de Chile  
Dr. Claudio Liberman G. Dpto. Endocrinología H. Clínico Universidad de Chile  
Dr. Fernando Munizaga C. Dpto. Endocrinología H. San Borja Arriarán  
Dr. Pedro Pineda B. Dpto. Endocrinología H. Clínico Universidad de Chile  
Dr. José A. Rodríguez P. Dpto. Endocrinología P. Universidad Católica de Chile  
Dr. Jorge Sapunar Z. Unidad de Endocrinología Hospital Regional de Temuco  
Dra. Teresa Sir P.\* Lab. Endocrinología y Metabolismo H. San Juan de Dios  
Dra. Paulina Villaseca D.\* Dpto. Endocrinología P. Universidad Católica de Chile  
Dr. Nelson Wohllk G. Dpto. Endocrinología Hospital del Salvador

#### Endocrinología Infantil

Dr. Fernando Cassorla G.\* IDIMI / Hospital San Borja Arriarán  
Dra. Andreína Cattani O.\* Dpto. Pediatría P. Universidad Católica de Chile  
Dra. Ethel Codner D. IDIMI / Hospital San Borja Arriarán  
Dr. Santiago Muzzo B.\* Dpto. Pediatría INTA, Universidad de Chile.

#### Diabetología y Metabolismo

Dra. Sylvia Asenjo M.\* Dpto. Pediatría Universidad de Concepción  
Dra. Gladys Larenas Y.\* Dpto. Endocrinología Universidad de la Frontera  
Dr. Alberto Maiz G.\* Dpto. Nutrición/Diabetes P. Universidad Católica de Chile  
Dr. Néstor Soto I. Dpto. Endocrinología Hospital San Borja Arriarán

#### Ciencias Básicas

Dr. Francisco Pérez B. Dpto. Nutrición Facultad de Medicina Universidad de Chile  
Dra. Elisa Marusic B.\* Unidad Fisiopatología Universidad de los Andes  
Dra. María J. Serón-Ferré\* Lab. Cronobiología Universidad de Chile

\* Miembros evaluadores externos

La Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes se publica trimestralmente, y contiene trabajos originales sobre temas de Endocrinología y Diabetes, en su vertiente clínica de adultos y niños, y también de Ciencias Básicas relacionadas a la disciplina. Está incluida en al base de datos Latinex-Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal.

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

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

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

Los trabajos deben enviarse a la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes, Bernarda 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 2010

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](mailto:revendodiab@soched.cl)

#### Producción

Editorial IKU Ltda.

Manquehue Sur 520 Of. 328, Las Condes.

Santiago de Chile.

Tel/Fax (2) 212 63 84

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



Fundada el 4 de Junio de 1958.

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

## Directorio 2009 - 2010

### Presidente

Dr. Nelson Wohllk G.

### Past Presidente

Dr. Hernán García B.

### Vicepresidente

Dr. Néstor Soto I.

### Secretaria General

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

### Tesorero

Dr. Fernando Munizaga C.

### Directores

Dra. Marcela Barberán M

Dr. Héctor Gajardo L.

Dra. Karime Rumié C. (Pediatria)

Dr. Gilberto González V.

Dr. Renato González E. (Provincia No GES)

Dra. Ximena Lioi C.

Dra. Roxana Gayoso N. (GES)

Dr. Francisco Pérez B.

Dra. María Virginia Pérez F.

Dr. Jesús Véliz L.

### Invitada como representante de Becados

Dra. Patricia Gómez G.

## Comité Científico

### Presidente

Dr. Carlos Fardella B.

### Integrantes

Dr. Sergio Brantes G.

Dra. Carmen Carrasco M.

Dra. Ethel Codner D.

Dr. Germán Iñiguez V.

Dra. Soledad Hidalgo V.

Dr. Claudio Liberman G.

Dr. Alejandro Martínez A.

Dr. Francisco Pérez B.

Dr. Jorge Sapunar Z.

## Comité de Investigación

### Presidente

Dra. Verónica Araya Q.

### Integrantes

Dr. Gilberto González V.

Dr. Sergio Majlis D.

Dr. Francisco Pérez B.

Dra. Carmen Romero O.

Dra. Francisca Ugarte P.

Dra. Cecilia Verdugo S.

## Comité de Ética

### Presidente

Dr. Manuel García de los Ríos A.

### Integrantes

Dra. Lorena Mosso G.

Dr. Ronald Youlton R.

## Comité de Socios

### Integrantes

Dr. Renato González F.

Dra. María Virginia Pérez F.

Dr. José Adolfo Rodríguez P.

Dr. Carlos Zavala U.

## Comité Docencia

### Presidente

Dr. Hernán García B.

### Integrantes

Dra. Carmen Campino J.

Dra. Claudia Campusano M.

Dr. Pedro Pineda B.

Dra. Andrea Sepúlveda N.

Dr. Jorge Sapunar Z.

## Comité Página Web

### Presidente

Dr. Néstor Soto I.

### Integrantes

Dra. Carmen Gloria Aylwin H.

Dra. Patricia Gómez G.

Dra. Ana Rocha R.

Dr. Nelson Wohllk G.

Sr. Juan Carlos Lagos (Webmaster)

## 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<sup>er</sup> piso, Providencia. Santiago, Chile

e-mail: soched@soched.cl

www.soched.cl

# Contenido

<b>Editorial</b>	
Diversidad de formulaciones de L-Tiroxina y peligros asociados. José M. López M.	172
<b>Artículo Original</b>	
Mediciones de adiposidad intraabdominal por ultrasonido y factores asociados con riesgo cardiovascular en niños obesos. Marcela Reyes, Aníbal Espinoza, M. Jesús Rebollo, Francisco Moraga, Verónica Mericq y Carlos Castillo-Durán.	174
<b>Casos Clínicos</b>	
Enfermedad de Addison en un niño con adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X. Carmen Bustamante E., Gloria Durán S., Alejandro Martínez A., Raúl Escobar H., Olga Acuña y Hernán García B.	181
Síncope y bocio nodular. Desafío diagnóstico. Macarena Arias T., Ivonne Zamorano V. y Paula Rojas G.	185
<b>Artículo de Revisión</b>	
Microalbuminuria como elemento de predicción de nefropatía y riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos. Javiera Mardones S. y Pilar Durruty A.	189
<b>Artículos por Invitación</b>	
Utilidad de la tiroglobulina sérica en el seguimiento del paciente con cáncer diferenciado de tiroides. René Díaz T., Jesús Véliz L. y Nelson Wohlk.	197
Utilidad e interpretación de la biopsia tiroidea por punción con aguja fina. Claudia Campusano M., Antonieta Solar G., José M. Domínguez R-T. y Lorena Mosso G.	202
Atrofia urogenital: seguridad del tratamiento con estrógenos vaginales. Paulina Villaseca D.	208
<b>Documento</b>	
Talla baja idiopática y uso de hormona de crecimiento: Documento de Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes. Hernán García B., Alejandro Martínez A., Verónica Mericq G., Gabriela Sepúlveda R., Patricio Romero M. y Francisca Ugarte P.	211
<b>Ética Humanismo y Sociedad</b>	
Un canto a la libertad. El sistema inmunitario psico-espiritual. José Carlos Bermejo.	222
<b>Personajes de la Endocrinología</b>	
Gregorio Marañón y Posadillo.	224
<b>Entrevistas</b>	
Dr. Guillermo Umpiérrez.	226
<b>Rincón de la Bioestadística</b>	
Modelación estadística: La regresión lineal múltiple (parte 2). Gabriel Cavada Ch.	231
<b>Educación de pacientes</b>	
Diabetes gestacional. Adaptado de Hormone Foundation, USA.	234
<b>Autoevaluación</b>	
Preguntas de Endocrinología, Endocrinología Infantil y Diabetes Mellitus. José M. López M., Gloria López S. y Hernán García B.	236
<b>Noticias desde SOCHED</b>	
Informaciones.	239
Calendario de Cursos, Simposios y Congresos.	240

# Content

<b>Editorial</b>	
Diversity of L-thyroxine formulation and its associated risks. José M. López M.	172
<b>Original Article</b>	
Ultrasound measurements of intra-abdominal adiposity and factors associated with cardiovascular risk in obese children. Marcela Reyes, Aníbal Espinoza, M. Jesús Rebollo, Francisco Moraga, Verónica Mericq and Carlos Castillo-Durán.	174
<b>Case Reports</b>	
Primary adrenal failure associated to X-linked Adrenoleukodystrophy. Report of one case. Carmen Bustamante E., Gloria Durán S., Alejandro Martínez A., Raúl Escobar H., Olga Acuña and Hernán García B.	181
Syncope associated to a thyroid nodule. Report of one case. Macarena Arias T., Ivonne Zamorano V. and Paula Rojas G.	185
<b>Review Article</b>	
Microalbuminuria as predictor of nephropathy and cardiovascular risk factor among diabetic patients. Javiera Mardones S. and Pilar Durruty A.	189
<b>Invited Reviews</b>	
Thyroglobulin in the follow up of patients with Thyroid Carcinoma. René Díaz T., Jesús Véliz L. and Nelson Wohlk.	197
Use and interpretation of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Claudia Campusano M., Antonieta Solar G., José M. Domínguez R-T. and Lorena Mosso G.	202
Safety of vaginal estrogens for urogenital atrophy. Paulina Villaseca D.	208
<b>Document</b>	
Consensus recommendations of The Chilean Society of Endocrinology and Diabetes on Growth Hormone use in Idiopathic short stature. Hernán García B., Alejandro Martínez A., Verónica Mericq G., Gabriela Sepúlveda R., Patricio Romero M. and Francisca Ugarte P.	211
<b>Ethics, Humanism and Society</b>	
A song to freedom. The psycho-spiritual immune system. José Carlos Bermejo.	222
<b>Outstanding Endocrinologists</b>	
Gregorio Marañón y Posadillo.	224
<b>Interviews</b>	
Dr. Guillermo Umpiérrez.	226
<b>Biostatistical Corner</b>	
Statistical Modeling: Multiple linear regression (Second part). Gabriel Cavada Ch.	231
<b>Patient Education</b>	
Gestational Diabetes. Adapted from Hormone Foundation USA.	234
<b>Self Assessment</b>	
Questions on Endocrinology, Pediatric Endocrinology and Diabetes Mellitus. José M. López M., Gloria López S. and Hernán García B.	236
<b>SOCHED news</b>	
Informations	239
Courses, Symposiums and Congress.	240

## Editorial

# Diversidad de formulaciones de L-Tiroxina y peligros asociados

## *Diversity of L-Thyroxine formulation and its associated risks*

El mercado de los medicamentos es extraordinariamente activo. Así como algunas formulaciones dejan de ser fabricadas, en general por su reducida demanda, otras aparecen bajo nuevos rótulos de fantasía expandiendo la oferta al médico con un abanico de nombres y orígenes distintos para un mismo compuesto farmacológico.

En el ámbito endocrinológico un buen ejemplo de esta situación se da en relación con la *levo* tiroxina –versión sintética de la tiroxina natural– totalizando a la fecha al menos 5 marcas distintas en nuestro país. Este hecho en sí no es criticable, salvo que la contienda propia del mercado por posesionar el producto se traslade a las farmacias, dispensadores institucionales y a los propios pacientes, actuando bajo la premisa que formulaciones de distintos orígenes, por el hecho de declarar igual concentración por unidad del mismo compuesto farmacológico, son perfectamente intercambiables unas por otras, más aún, si el paciente sale favorecido con un menor precio de adquisición. Esta proposición es errónea porque más allá de probar que las cantidades de L-tiroxina en las presentaciones son homologables, falta certificar que tienen condiciones semejantes de absorción digestiva, y ya dentro del organismo una igual bioequivalencia; es decir, a cantidades iguales pueden seguir efectos disímiles. Hablar de efectos distintos implica reconocer insuficiencias o excesos de actividad con una misma dosis de dos formulaciones distintas. Este desajuste en el caso de la L-tiroxina que nos interesa, implica efectos secundarios que pueden, según la edad y condición del paciente, originar efectos deletéreos tanto a corto como a más largo plazo. En respaldo del cuidado que hay poner en este aspecto, está la reconocida sensibilidad del organismo frente a cambios en las dosis administradas, cambios que se inician a nivel subclínico y luego se hacen semiológicamente evidentes. Sin embargo, en ambas condiciones, subclínica o clínica, la distorsión es detectada por la hipofisis, y expresada según la cantidad de TSH secretada lo que constituye el mejor indicador del efecto biológico de las hormonas tiroideas.

Los endocrinólogos hemos constatado la diferencia de tolerancia del paciente ante cambios de dosis que pueden variar en 10 a 15 mcg/d. Así, un discreto exceso de L-tiroxina puede derivar en un mayor riesgo de arritmia cardíaca en el paciente susceptible, o al revés, una dosis ligeramente insuficiente favorecer el crecimiento de un eventual remanente en un paciente operado de cáncer de tiroides.

El primer punto a certificar es si un determinado producto contiene por unidad una concentración, medida por HPLC, que no puede dejar de estar comprendida entre el 90% y 110% de lo que señala en su rotulación el propio medicamento. Este es el criterio de USP. Sin eliminar lo anterior la Drug Price Competition Act de 1984 estableció que las drogas genéricas se podían considerar en este aspecto bioequivalentes a la droga pionera si cumplían con dos características: a) alcanzar una concentración máxima en sangre no inferior al 90% de la que alcanza la droga pionera y b) que el área bajo la curva de su concentración sanguínea en el tiempo debe estar comprendida entre el 80% y el 125% de la curva propia de la droga de referencia. Este concepto de bioequivalencia se alcanza cuando la tasa y cuantía de la absorción de las drogas en comparación no son estadísticamente diferentes, al ser usadas en sujetos o pacientes en iguales dosis y bajo condiciones experimentales similares. Esta definición no depende del “end point” biológico que es el TSH en el caso de la L-tiroxina. La complejidad de esta mirada de bioequivalencia se presenta en el trabajo de Blakesley et al<sup>1</sup>, donde 33 voluntarios normales recibieron aleatoriamente y en forma cruzada dosis de L-Tiroxina de 600, 450 y 400 mcg/d dadas como una toma única diaria, midiendo las concentraciones de T4 por un periodo de 96 horas. Aunque las tres curvas eran distintas, la diferencia entre la concentración mayor y las dos menores era de 25 y 33%, respectivamente, pero la comparación entre el aporte de 450 y 400 mcg mostraba una diferencia de sólo 12,5% cumpliendo con el criterio de bioequivalencia señalado precedentemente. La implicancia del estudio es que si no podemos diferenciar 450 mgs de 400 mcg basado en este modelo farmacocinético, entonces es altamente probable que 100 mcg no puedan ser distinguidos de 88 ó 112 mcg. Este espectro de incertidumbre hace que los médicos tratantes debamos tener especial cuidado en razón de eventuales repercusiones en nuestros pacientes y que el criterio bio-endocrinológico de compensación que aporta la medición de TSH debe ser una herramienta siempre disponible.

Si el problema es contar con un dato certero de bioequivalencia, para proceder juiciosamente al eventual cambio de

medicamento, ¿cómo se obtiene esa información? La respuesta es que no contamos con pruebas de bioequivalencia, de fácil ejecución y bajo costo, de modo que sólo constatamos a posteriori lo inadecuado o efectivo que resultó el cambio de formulación sin variación de la dosis.

Un estudio de vigilancia farmacológica llevado a cabo por la Endocrine Society de USA, la American Thyroid Association y la American Association of Clinical Endocrinologists el año 2007, comunicó 160 sucesos adversos derivados del cambio de la formulación de L-tiroxina, que en el 85% de los casos fue hecho por la farmacia que expendió el producto, sin consulta al médico tratante<sup>2</sup>. Esta cifra es 3 veces superior a la comunicada ese mismo año al FDA respecto de efectos adversos de la misma droga. La recomendación ideal sería proveer un método de bioequivalencia biológico basado en las modificaciones de TSH en sujetos con tiroidectomía total, situación que aún no se ha alcanzado en USA<sup>3</sup>. No es igual el medir las concentraciones de L-tiroxina en sangre después de distintas dosis del producto, en voluntarios sanos, porque ello sólo se refiere a la absorción de la hormona y no a su intrínseco efecto biológico. En síntesis, lo que debe perseguirse es bioequivalencia terapéutica.

Dada la facilidad con que en Chile sucede el cambio del producto señalado en la prescripción médica específica por otro, ya sea en la venta personalizada de las farmacias, o lo que es peor, en el abastecimiento masivo de instituciones asistenciales, es que los endocrinólogos debemos estar atentos a esta situación y hacer esfuerzos para que este cambio o sustitución no suceda. En lo personal, el paciente debe ser informado de los riesgos que implica el cambio de medicación. En el aspecto institucional, SOCHED debiera hacer presente las limitaciones señaladas a esos organismos para asegurar la estabilidad de la medicación. Siempre será más económico prevenir que curar. También es necesario expandir este tipo de información a los médicos internistas y generales que con gran frecuencia controlan pacientes tiroideos.

La recomendación sería que mientras no se cuente con información fidedigna respecto a bioequivalencia terapéutica deberemos proteger a nuestros pacientes manteniendo sin cambio la formulación que ha permitido un adecuado nivel de efectividad en el tratamiento de ellos.

Además, si el cambio ha sucedido sin participación del médico tratante, deberemos certificar que repercusión ha ocurrido en el nivel de TSH, para proceder al ajuste correspondiente de la dosis.

La American Thyroid Association ha sintetizado las recomendaciones en:

- a) Definir previamente la meta de concentración de TSH a alcanzar. Tomar siempre la L-tiroxina en ayunas y sin otras sustancias que interfieran su absorción.
- b) Mantener la marca y el laboratorio fabricante del producto.
- c) Si fuera necesario cambiar a otra formulación de L-tiroxina se debe medir TSH 6 a 8 semanas después de haber hecho el cambio de nombre, pero no de dosis.
- d) Ser especialmente cuidadoso en pacientes sin tiroides, mujeres embarazadas y sujetos ancianos y cardiopatas.

La American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), The Endocrine Society (TES) y la American Thyroid Association (ATA) han dado a conocer un documento conjunto (ver página web de la Endocrine Society USA) sobre el correcto uso y lo intercambiables que pueden ser los diferentes productos de L-tiroxina que se expenden en el mercado farmacéutico. En él, se clarifican los conceptos de biodisponibilidad, bioequivalencia y equivalencia terapéutica de la tiroxina y la terminología en uso que identifica estas condiciones.

Invitamos a nuestros lectores a tomar habida consideración de estos hechos. Los pacientes lo agradecerán.

**Dr. José Manuel López M.**  
Editor

## Referencias

- 1.- Blakesley, et al. Are bioequivalence studies of levothyroxine sodium formulations in euthyroid volunteers reliable? *Thyroid* 2004; 14: 191-200.
- 2.- Preliminary analysis of Pharmacovigilance Survey data, presented to FDA on 10/06/06 and available at <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/slides/2006-4228-OPH 1-03%20 Hennessey.pdf>
- 3.- [http://www.endo-society.org/publicpolicy/legislative/testimony/upload/Becker\\_Bioequivalence\\_Testimony.pdf](http://www.endo-society.org/publicpolicy/legislative/testimony/upload/Becker_Bioequivalence_Testimony.pdf)

## Artículo Original

# Mediciones de adiposidad intraabdominal por ultrasonido y factores asociados con riesgo cardiovascular en niños obesos

Marcela Reyes<sup>1</sup>, Aníbal Espinoza<sup>2</sup>, M. Jesús Rebollo<sup>2</sup>,  
Francisco Moraga<sup>2</sup>, Verónica Mericq<sup>4</sup> y Carlos Castillo-Durán<sup>3</sup>

## Ultrasound measurements of intra-abdominal adiposity and factors associated with cardiovascular risk in obese children

<sup>1</sup>Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.  
<sup>2</sup>Hospital San Borja-Arriarán, Santiago de Chile.  
<sup>3</sup>Departamento de Pediatría, Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile.

Correspondencia a:  
Marcela Reyes Jedlicki  
INTA, Universidad de Chile  
El Líbano 5524, Casilla 138-11,  
Santiago, Chile.  
Teléfono 56-2-9781503  
Fax: 56-2-2214030  
E-mail: mreyes@inta.cl

**Background:** Cardiovascular risk factors are commonly present in obese children. **Aim:** To evaluate the association among radiological measurements of intra-abdominal adipose tissue, and cardiovascular risk factors, in prepubertal obese children. **Patients and Methods:** We evaluated 30 obese (body mass index > p95) children aged 6 to 12 years (15 males). Anthropometry and blood pressure were measured. Subcutaneous and intra-abdominal fat thickness and fat area were measured by ultrasound (US) and computed tomography. Serum insulin, glucose and lipid profile were measured in a fasting blood sample. Homeostasis model assessment (HOMA) was calculated as an index of insulin resistance. **Results:** There was a significant correlation between US intra-abdominal fat thickness and HOMA ( $r = 0.47, p < 0.01$ ), serum triglycerides ( $r = 0.46, p < 0.05$ ) and with positive criteria for metabolic syndrome ( $r = 0.66, p < 0.01$ ). A receiver operating curve (ROC) analysis showed that, above a cut-off of 45 mm for intra-abdominal fat thickness, US was able to identify insulin resistance with a sensibility and specificity of 79 and 69% respectively and metabolic syndrome with sensibility and specificity of 100 and 67% respectively. US and computed tomography measurements for intra-abdominal fat thickness were significantly correlated ( $r = 0.62, p < 0.01$ ). **Conclusions:** US measurements of intra-abdominal fat thickness identify obesity-associated damage in childhood. Age-specific measurements of intra-abdominal adipose tissue may improve the detection power of this approach.

**Key words:** Adiposity; Child; Obesity, abdominal; Ultrasonography.

Reproducido con autorización de la Revista Médica de Chile (Rev Med Chile 2010; 138: 152-159)

La obesidad ha sido catalogada como una epidemia mundial, de aparición cada vez más temprana y severa. Los factores de riesgo cardiovascular asociados a ella ya están presentes en la edad pediátrica, condicionando una generación actual de niños que padecería de mayor morbilidad y tendría un menor tiempo de vida que el de sus padres<sup>1</sup>.

El balance energético positivo mantenido en el tiempo determina la formación y almacenamiento de triglicéridos, condicionando un aumento de la masa del tejido adiposo, lo que se conoce como obesidad. Este fenómeno está asociado

a la aparición de factores de riesgo cardiovascular como son resistencia insulínica, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y dislipidemia, entre otros. Hay múltiples antecedentes que asocian el tamaño del depósito graso intraabdominal con la presencia de las comorbilidades de la obesidad, en las diferentes etapas de la vida, aun cuando no se sabe si esta asociación es simple o causal<sup>2-5</sup>. La medición de la circunferencia abdominal es una manera simple de estimar el compartimento adiposo abdominal. Sin embargo, no es capaz de diferenciar entre sus componentes subcutáneo e intraabdominal. Por este motivo, se han usado numerosos mé-

todos radiológicos para la cuantificación de la grasa omental y mesentérica, pero cada uno de ellos tiene desventajas que dificultan su uso en la práctica clínica. La resonancia nuclear magnética (RNM) tiene un acceso limitado debido a su alto costo; la tomografía axial computarizada (TAC) es cara y conlleva una exposición a radiaciones ionizantes; el ultrasonido (US) es operador dependiente y no ha sido totalmente estandarizado para este tipo de mediciones<sup>6,7</sup>. A pesar de esto, el US es barato, seguro y accesible. Además, esta metodología ha mostrado buenas correlaciones con mediciones tomográficas de adiposidad intraabdominal, por lo que ha sido utilizada por diversos grupos de investigación<sup>7-10</sup>.

La limitada información que existe sobre estimaciones de adiposidad por US en la población pediátrica, sumado a la necesidad de contar con un examen simple que identifique sujetos en mayor riesgo cardiovascular, hacen que este tipo de estudios sea de particular interés. En este contexto, el objetivo de este estudio fue evaluar la asociación de las mediciones radiológicas de adiposidad intraabdominal con las comorbilidades propias de la obesidad en escolares obesos.

## Pacientes y Métodos

**Pacientes:** El estudio de corte transversal, descriptivo. Se seleccionaron treinta pacientes obesos (índice de masa corporal (IMC) > percentil 95 para sexo y edad) del Policlínico de Nutrición del Hospital Clínico San Borja Arriarán (HCSBA), Santiago, Chile<sup>11</sup>. Fueron incluidos pacientes que tuvieran 6 años o más, en estadio I de desarrollo puberal según Tanner, que no hubieran iniciado el tratamiento de obesidad<sup>12</sup>. Se excluyeron los pacientes con enfermedad crónica o aguda o los que usaran algún medicamento. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del HCSBA y del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). En cada caso el tutor legal del niño otorgó un consentimiento informado.

**Protocolo:** Los pacientes fueron recibidos a primera hora de la mañana, tras 10 horas de ayuno, en las dependencias del HCSBA. Un único médico examinó a todos los pacientes. Se descartó la presencia de enfermedad mediante historia clínica y examen físico. Se cuantificó peso y estatura en balanza y estadiómetro Detecto®, con los niños descalzos y en ropa interior. La medición de la circunferencia de cintura fue realizada a nivel del ombligo, tras espiración normal, con huincha métrica flexible. La presión arterial fue evaluada a través de un esfigmomanómetro de mercurio. Se tomaron muestras de sangre para el análisis de glicemia, insulinemia y perfil lipídico (Diagnostic System Laboratory® Wb, Tx). Durante la misma mañana, aún en ayunas, se realizaron los exámenes de US y TAC en el Departamento de Radiología del HCSBA.

El puntaje z de la talla y el IMC para sexo y edad, así como la distribución percentilar, fueron analizados según las referencias del Centro de Control de Enfermedades<sup>11</sup>. En el caso de la circunferencia de cintura, los percentiles específicos para sexo y edad fueron evaluados usando los estándares

publicados por Fernández y cols<sup>13</sup>. La estimación del grado de sensibilidad insulínica fue realizada a través del cálculo del valor de HOMA, definiendo la presencia de insulino-resistencia (IR) según las referencias nacionales para niños prepuberales: 10 mU/mL para insulina y 2,1 para HOMA<sup>14,15</sup>. Para la presión arterial se utilizaron las referencias de la Sociedad Americana de Pediatría, mientras que los lípidos séricos fueron clasificados según los criterios americanos<sup>16,17</sup>. Por último, se estudió la presencia de síndrome metabólico utilizando los criterios pediátricos que Cook y cols adaptaron desde los definidos previamente para adultos<sup>18,19</sup>.

**Técnicas de imágenes:** El mismo operador entrenado realizó todas las mediciones ultrasonográficas de tejido adiposo subcutáneo e intraabdominal, según lo descrito previamente<sup>7</sup>. Brevemente, el segmento adiposo subcutáneo e intraabdominal fue medido con el transductor ubicado 1 cm cefálico al ombligo, en la línea xifo-umbilical, ejerciendo sobre la pared abdominal la mínima presión necesaria para permitir la visualización de la vértebra. Las mediciones de los segmentos fueron realizadas desde imágenes congeladas en la pantalla (equipo de ultrasonido ATLHDI 3000, con transductor sectorial electrónico 3,5 MHz), usando calibradores electrónicos posicionados en las interfaces piel-grasa o grasa-músculo y en la cara ventral de la vértebra. Estas mediciones fueron realizadas en triplicado para cada individuo. De esta manera, para cada sujeto se obtuvo el promedio de un segmento piel-músculo (correspondiente al segmento adiposo subcutáneo) y el promedio del segmento piel-vértebra (que permitió el cálculo del segmento adiposo intraabdominal, al restarle el segmento adiposo subcutáneo). Además, por medio de TAC (General Electric, model Lightspeed, Multislice), se realizó un único corte transversal de 10 mm a nivel del disco intervertebral L4-L5<sup>6</sup>. Las áreas de tejido adiposo (intraabdominal y subcutáneo) fueron medidas usando el programa de contorno disponible en el tomógrafo, según lo descrito previamente<sup>20</sup>.

**Estadística:** Las variables numéricas continuas con distribución normal (según prueba de Sha-apiro-Wilk) fueron presentadas por su promedio y desviación estándar (DE) y fueron analizadas por estadística paramétrica (prueba t y correlación de Pearson). Las variables que no tenían distribución normal fueron presentadas por su mediana y rango intercuartil, siendo analizadas por estadística no paramétrica (comparación de Mann Whitney y correlación de Spearman). Los análisis de regresión múltiple se realizaron con variables dependientes normales o normalizadas (transformadas a su logaritmo natural). Finalmente se realizaron análisis de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para determinar el valor del segmento adiposo intraabdominal que identifica la presencia de alteraciones metabólicas relacionadas con obesidad. Los análisis fueron realizados en el programa estadístico SPSS. El tamaño muestral fue calculado según el coeficiente de correlación entre mediciones de tejido adiposo intraabdominal e insulinemia basal reportado por Guldiken y cols ( $r = 0,548$ ), utilizando un error alfa de 5% y un poder de 90%<sup>21</sup>.

## Artículo Original

### Resultados

La Tabla 1 muestra las características generales de los 30 pacientes que participaron en el estudio. Una importante proporción de ellos presentó alteraciones propias de la obesidad: 87% tenía una circunferencia abdominal  $\geq$  al percentil 90. El 27% tuvo presión arterial elevada según sexo y edad (de ellos, el 100% tuvo la presión arterial diastólica (PAD) elevada, mientras que sólo un tercio presentó una presión arterial sistólica (PAS) alterada). Ningún sujeto presentó glicemia alterada de ayunas ( $\geq 100$  mg/dL), sin embargo, la insulinemia de ayunas estuvo elevada en 67% de los niños, con 47% catalogado como IR según HOMA. Las alteraciones lipídicas fueron: 47% de colesterol total elevado ( $\geq 170$  mg/dL); 23% de colesterol LDL elevado ( $\geq 110$  mg/dL); colesterol HDL alterado ( $\leq 40$  mg/dL) en 27% de la muestra. Los

valores de triglicéridos (TAG) fueron iguales o mayores a 110 mg/dL en 47%; 30% de los niños tuvo 3 o más criterios positivos de síndrome metabólico.

Las asociaciones entre las mediciones de tejido adiposo y las variables metabólicas se muestran en la Tabla 2. En ella se aprecia que las correlaciones obtenidas para el segmento adiposo intraabdominal medido por US son mejores que las obtenidas para antropometría. Ya que la muestra contaba con sujetos de diferente sexo, edad y estatura, quisimos evaluar el efecto que estas variables (junto con la superficie corporal) tenían sobre los valores del segmento intraabdominal medido, a través de un modelo de regresión múltiple. El análisis mostró que sólo la superficie corporal se asoció de forma significativa al segmento intraabdominal ( $R^2 = 0,25$ ;  $p < 0,01$ ). Al analizar nuevamente las correlaciones entre las variables metabólicas y segmento ultrasonográfico, ajustan-

Tabla 1. Características generales de la muestra agrupada por sexo

VARIABLES	Hombres (n= 15)	Mujeres (n = 15)	Valor p
Edad [años]*	9,9 ( $\pm 1,7$ )	8,5 ( $\pm 0,99$ )	< 0,05
Estatura [cm]*	139,6 ( $\pm 10,2$ )	132,1 ( $\pm 8,4$ )	< 0,05
Superficie [m <sup>2</sup> ]*	1,37 ( $\pm 0,22$ )	1,25 ( $\pm 0,17$ )	NS
zIMC**	3,1 (2,4 - 35)	2,9 (2,2 - 4,2)	NS
Circunferencia abdominal [cm]*	84 ( $\pm 10$ )	82 ( $\pm 9,3$ )	NS
PAS [mm Hg]*	104,5 ( $\pm 11,6$ )	97,3 ( $\pm 9,6$ )	NS
PAD [mm Hg]*	69,9 ( $\pm 12,4$ )	63,1 ( $\pm 8,3$ )	NS
Glicemia [mg/dL]*	76,2 ( $\pm 8,9$ )	76,3 ( $\pm 4,7$ )	NS
Insulinemia [ $\mu$ U/dL]**	9,5 (6,4 - 11,4)	12,1 (10,6 - 25,9)	< 0,01
HOMA**	1,68 (1,25 - 2,13)	2,31 (1,9 - 4,97)	< 0,01
Insulino-resistencia (+)	33,3%	60%	NS
Colesterol total [mg/dL]*	165,4 ( $\pm 31,2$ )	155,7 ( $\pm 33,9$ )	NS
Colesterol LDL [mg/dL]*	96,7 ( $\pm 25,1$ )	77,3 ( $\pm 21,1$ )	< 0,05
Colesterol HDL [mg/dL]*	45,6 ( $\pm 5,6$ )	43,7 ( $\pm 12,3$ )	NS
Triglicéridos [mg/dL]**	112 (71 - 138,5)	72 (61 - 239)	NS
Criterios (+) sd. metabólico**	2 (1 - 3)	1 (1 - 3)	NS
Sd. metabólico (+)	33,3%	26,7%	NS
Área adiposa intra-abdominal (TAC) [mm <sup>2</sup> ]**	2.909 (1.815 - 3.701)	3.418 (1.974 - 4.111)	NS
Segmento adiposo intra-abdominal (US) [mm]*	47 (11)	49 (15)	NS

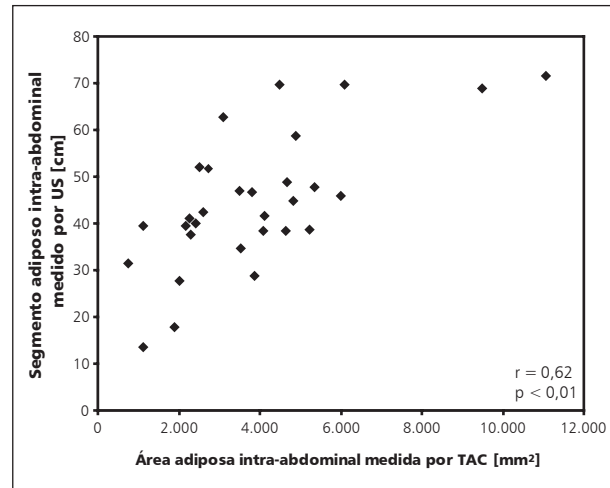
\*Variables numéricas que tienen distribución normal, representadas por su promedio ( $\pm$  DE), comparadas por prueba t. \*\*Variables numéricas continuas que no distribuyen normal o variables numéricas categóricas, representadas por mediana (rango intercuartil), comparadas por Mann Whitney. zIMC: puntaje z para índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; TAC: tomografía axial computarizada; US: ultrasonido; Sd, metabólico definido utilizando criterios de Cook (19).

do por superficie y estatura, las asociaciones mantuvieron su significancia estadística.

Se realizó análisis por curvas ROC con la finalidad de obtener un punto de corte a partir del cual el segmento adiposo intraabdominal fuera capaz de discriminar a los sujetos que presentan complicaciones metabólicas. Un segmento ultrasonográfico superior a 45 mm fue el punto de corte que mejor determinó la presencia de factores de riesgo cardiovascular. En la Tabla 3 se señalan las sensibilidades y especificidades de esta medición para las diferentes condiciones asociadas a obesidad. Además se presentan las áreas bajo la curva obtenidas para el segmento adiposo intra-abdominal y la circunferencia abdominal.

Se agruparon los sujetos según las categorías determinadas por el punto de corte propuesto, lo que se visualiza en la Tabla 4. Este criterio fue capaz de discriminar dos grupos muy diferentes (en términos de variables metabólicas) de niños obesos.

Por último, la Figura 1 muestra las correlaciones obtenidas entre el segmento adiposo intraabdominal medido por US y el área de tejido adiposo intraabdominal obtenido por TAC.



**Figura 1.** Correlación entre estimaciones radiológicas de depósito adiposo intra-abdominal: área (medida por TAC) y segmento (medido por US). Análisis Estadístico: correlación de Spearman. TAC: tomografía axial computarizada. US: ultrasonido.

**Tabla 2.** Asociaciones entre estimaciones de adiposidad y variables metabólicas

VARIABLES	ZIMC	Circunferencia abdominal	Segmento adiposo intra-abdominal (US)
Insulina	0,27	0,34	0,47**
HOMA	0,28	0,32	0,47**
Triglicéridos	0,2	0,23	0,46*
Criterios (+) sd. metabólico	0,34	0,6**	0,66**

Análisis estadístico por correlación de Spearman, \*representa valor de  $p < 0,05$ . \*\*representa valor de  $p < 0,01$ . ZIMC: puntaje z para índice de masa corporal. US: ultrasonido. Sd, metabólico definido utilizando criterios de Cook (19).

**Tabla 3.** Sensibilidad y especificidad con que se identifica a pacientes con variables metabólicas alteradas utilizando el punto de corte propuesto para segmento adiposo intra-abdominal ( $> 45$  mm)

Variable alterada	Sensibilidad	Especificidad	Área bajo la curva segmento adiposo intra-abdominal	Área bajo la curva circunferencia abdominal
Sd. metabólico (+)	100%	67%	0,84**	0,83**
HOMA ( $\geq 2,1$ )	79%	69%	0,74*	0,62
Insulina ( $\geq 10$ mU/mL)	65%	70%	0,67	0,68
Triglicéridos ( $\geq 110$ mg/dL)	86%	75%	0,84**	0,73*
Colesterol total ( $\geq 170$ mg/dL)	64%	56%	0,6	0,56
Colesterol LDL ( $\geq 110$ mg/dL)	43%	39%	0,39	0,61
Colesterol HDL ( $\leq 40$ mg/dL)	88%	59%	0,72	0,67

Sd, metabólico definido utilizando criterios de Cook (19). Análisis estadístico por curvas ROC, \*representa valor de  $p < 0,05$ . \*\*representa valor de  $p < 0,01$ .  $H_0$ : área bajo la curva = 0,5.

## Artículo Original

Tabla 4. Características generales de la muestra categorizada según segmento adiposo intra-abdominal (US)

Variables	Segm. Adiposo Intra-abdominal (US)		Valor p
	≤ 45 mm (n = 14)	> 45 mm (n = 16)	
Sexo masculino	43%	56%	NS
Edad [años]*	8,7 (± 1)	9,6 (± 1,8)	NS
Estatura [cm]*	132,6 (± 7,1)	138,8 (± 11,3)	NS
Superficie [m <sup>2</sup> ]*	1,22 (± 0,15)	1,4 (± 0,2)	< 0,05
zIMC**	2,6 (2,3 - 3,2)	3,7 (2,6 - 4,4)	NS
Circunf. abdominal [cm]*	78 (± 8,6)	87,4 (± 8,3)	< 0,01
PAS [mm Hg]*	98,3 (± 10,9)	103,3 (± 11,1)	NS
PAD [mm Hg]*	62,9 (± 11,1)	70 (± 10,1)	NS
Glicemia [mg/dL]*	76,4 (± 5,4)	76,1 (± 8,3)	NS
Insulinemia [mU/dL]**	10,1 (6,3 - 10,9)	13,5 (10,3 - 19,6)	< 0,05
HOMA**	1,82 (1,17 - 2,02)	2,68 (1,81 - 3,77)	< 0,05
Insulino-resistencia (+)	21%	69%	< 0,05
Colesterol total [mg/dL]*	151,7 (± 26)	168,3 (± 36,1)	NS
Colesterol LDL [mg/dL]*	86,6 (± 24)	87,3 (± 26,3)	NS
Colesterol HDL [mg/dL]*	48,4 (± 8,2)	41,3 (± 9,4)	< 0,05
Triglicéridos [mg/dL]**	69 (58,8 - 76)	149 (109,5 - 224,5)	< 0,01
Criterios (+) sd. metabólico**	1 (1 - 1)	3 (2 - 3)	< 0,01
Sd. metabólico (+)	0%	56%	< 0,01
Segmento adiposo intra-abdominal (US) [mm]*	37,81 (± 7,88)	56,85 (± 9,89)	< 0,01

\*Variables numéricas que tienen distribución normal, representadas por su promedio (± DE), comparadas por prueba t. \*\*Variables numéricas continuas que no tienen distribución normal o variables numéricas categóricas, representadas por mediana (rango intercuartil), comparadas por Mann Whitney. zIMC: puntaje z para índice de masa corporal. PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. US: ultrasonido. Sd, metabólico definido utilizando criterios de Cook (19).

## Discusión

La medición del segmento adiposo intra-peritoneal por US estuvo correlacionada de forma significativa con la intensidad de los factores de riesgo cardiovascular en escolares obesos. Esta medición mostró, además, tener una buena asociación con las mediciones de área intraabdominal medida por TAC.

Un corte transversal del abdomen, por TAC o RNM, es el estándar de oro para la estimación del compartimiento adiposo intraabdominal. La primera implica exposición a rayos X y la segunda tiene un alto costo asociado. Intentamos, por tanto, realizar mediciones ecográficas de este compartimiento, usando la metodología descrita por Armellini y cols<sup>7</sup>. Esta técnica demostró ser precisa, con una variación inter-observador de 4,1%<sup>22</sup>. Además se obtuvieron correlaciones entre técnica ecográfica y tomográfica similares a las descritas previamente por otros autores<sup>7,8</sup>.

Algunas variables metabólicas de importancia estuvieron significativamente asociadas al segmento medido por US, lo que se mantuvo tras ajustar por superficie corporal y estatura. No encontramos en la literatura otros estudios con mediciones

similares en población pediátrica para comparar nuestros resultados. Guldiken y cols, estudiaron adultos con diagnóstico de síndrome metabólico, encontrando asociaciones similares entre segmento adiposo, insulina, TAG y presión arterial<sup>21</sup>. Guimaraes y cols, estudiaron pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humana, encontrando que un segmento adiposo intraabdominal mayor de 70 mm se asociaba a un perfil lipídico aterogénico, resistencia insulínica y presión arterial elevada<sup>9</sup>. No logramos identificar asociaciones como las que ellos reportan para presión arterial. Estas diferencias pudieran deberse a que en nuestro grupo etario las patologías asociadas a obesidad están recién comenzando, por lo que aún no se manifestarían alteraciones de la presión arterial, que serían más tardías. Tamura y cols, han asociado mediciones de tejido adiposo intraabdominal obtenidas por US con variables metabólicas de niños obesos<sup>10</sup>. Las asociaciones que ellos presentan son mejores a las que nosotros reportamos, pero los resultados no son del todo comparables debido a que su muestra incluía pacientes adolescentes, etapa de IR, lo que podría aumentar la fuerza de las asociaciones. Por otra parte, la técnica que ellos utilizaban se basaba en la medición de la grasa pre-peritoneal<sup>23</sup>.

El análisis por curvas ROC mostró que el segmento adiposo intraabdominal presentaba un área bajo la curva significativa estadísticamente y, por lo tanto, sensibilidades y especificidades adecuadas para la identificación de la mayoría de las variables metabólicas alteradas. Estos valores fueron discretamente mejores que los encontrados para circunferencia abdominal. Las sensibilidades y especificidades obtenidas para el punto de corte propuesto (45 mm) debieran mejorar en futuros estudios enfocados en la búsqueda de criterios específicos por edad. De hecho el valor de segmento intraabdominal discriminante de riesgo aumenta en adolescentes y adultos<sup>9,24</sup>.

Aun cuando la evidencia actual no nos permite determinar si el tejido adiposo intraabdominal tiene una relación causal con la presencia de factores de riesgo cardiovascular o si es tan sólo un marcador de este tipo de alteraciones, es claro que el tamaño del depósito visceral está relacionado con la presencia de alteraciones metabólicas. La disponibilidad de métodos para su cuantificación es un aporte en la identificación de sujetos en mayor riesgo.

En la actualidad, la obesidad infantil representa un problema epidemiológico importante y no poseemos ni los fondos ni la organización necesaria para tratar a todos los niños en esta condición<sup>25</sup>. Es por esto que se necesita el desarrollo de métodos que permitan identificar aquellos sujetos en mayor riesgo biológico, los que debieran ser sometidos a un estudio y manejo más enérgico. De esta manera podremos optimizar los recursos disponibles.

Nuestra propuesta no supone que cada niño obeso debiera ser sometido a ecografía abdominal aislada para la evaluación de su estado metabólico. Sin embargo, esta medición podría sumarse a otras evaluaciones de US que están siendo utilizadas en niños obesos, como son la evaluación de hígado graso, la medición del grosor de intima-media carotídeo y el estudio de ovario poliquístico. De esta forma podría ser un aporte como tamizaje secundario de subgrupos de niños obesos que requieren un seguimiento más acucioso y mantenido en el tiempo. La identificación de un paciente en riesgo, induciría al médico tratante a un estudio más acabado y derivación oportuna para su manejo.

En conclusión, se encontraron asociaciones significativas entre segmento adiposo intraabdominal estimado por US y la presencia de factores de riesgo cardiovascular, las que permitieron discriminar la presencia de alteraciones en los parámetros metabólicos entre los niños obesos.

*Agradecimientos:* Agradecemos a la E.U. Alejandra Ávila y el Dr. Germán Iñiguez por la toma de muestras sanguíneas y las mediciones de insulina.

## Referencias

- Daniels SR. The consequences of childhood overweight and obesity. *Future Child* 2006; 16: 47-67.
- Bjorntorp P. Abdominal fat distribution and disease: an overview of epidemiological data. *Ann Med* 1992; 24: 15-8.
- Goran M, Gower B. Relation between visceral fat and disease risk in children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: S149-56.
- Lee S, Bacha F, Arslanian SA. Waist circumference, blood pressure, and lipid components of the metabolic syndrome. *J Pediatr* 2006; 149: 809-16.
- Frayn K. Visceral fat and insulin resistance - causative or correlative? *Br J Nutr* 2000; 83: S71-7.
- Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21: 697-38.
- Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Tudesco T, Bergamo-Andreis IA, et al. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. *J Clin Ultraosound* 1990; 18: 563-7.
- Ferrozzi F, Zuccoli G, Tognini G, Castriota-Scanerberg A, Bacchini E, Bernasconi S, et al. An assessment of abdominal fatty tissue distribution in obese children. A comparison between echography and computed tomography. *Radiol Med (Torino)* 1999; 98: 490-4.
- Guimaraes M, De Oliveira Junior A, Penido M, Queiroz L, Goulart E, et al. Ultrasonographic measurement of intra-abdominal fat thickness in HIV-infected patients treated or not with antiretroviral drugs and its correlation to lipid and glycemic profiles. *Ann Nutr Metab* 2007; 51: 35-41.
- Tamura A, Mori T, Hara Y, Komiyama A. Preperitoneal fat thickness in childhood obesity: association with serum insulin concentration. *Pediatr Int* 2000; 42: 155-9.
- Centers for Disease Control, National Center for Health Statistics. Individual growth charts. Disponible en: <http://www.cdc.gov/growthcharts> [Consultado el 30 de enero de 2009].
- Tanner JM. *Growth at adolescence with a general consideration of the effects of hereditary and environmental factors upon growth and maturation from birth to maturity*, 2 ed. Oxford: Blackwell, Scientific Publications; 1962.
- Fernández J, Redden D, Pietrobelli A, Allison D. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr* 2004; 145: 439-44.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetología* 1985; 28: 412-9.
- Burrows R, Leiva L, Burgueño M, Maggi A, Giadrosic V, Díaz E, et al. Sensibilidad insulínica en niños de 6 a 15 años: asociación con estado nutricional y pubertad. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1417-26.
- American Academy of Pediatrics. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998; 101: 141-7.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 114: 555-76.
- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. Finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-7.
- National Cholesterol Education Program. Detection, evaluation

## Artículo Original

- and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): Full Report. Bethesda, Md: National Institute of Health; 2001. NIH Publication No. 01-3670.
20. Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, et al. Adipose tissue quantification by imaging methods: a proposed classification. *Obes Res* 2003; 11: 5-16.
  21. Guldiken S, Tuncbilek N, Okten OO, Arıkan E, Tugrul A. Visceral fat thickness determined using ultrasonography is associated with anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1576-81.
  22. Espinoza A, Reyes M, Moraga F, Rebollo MJ, Mericq V, Castillo C. Mediciones ecográficas y tomografía computada de adiposidad y alteraciones metabólicas asociadas a obesidad en niños. *Rev Chil Radiol* 2006; 12: 172-6.
  23. Suzuki R, Watanabe S, Hirai Y, Akiyama K, Nishide T, Matsushima Y, et al. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen. *Am J Med* 1993; 95: 309-14.
  24. Neri D, Espinoza A, Bravo A, Rebollo MJ, Moraga F, Mericq V, Castillo-Durán C. Adiposidad visceral y su asociación con lípidos séricos e insulinemia en adolescentes obesas. *Rev Med Chile* 2007; 135 (3): 294-300.
  25. Reilly JJ. Tackling the obesity epidemic: new approaches. *Arch Dis Child* 2006; 91: 724-6.

## Enfermedad de Addison en un niño con adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X

Carmen Bustamante E.<sup>a</sup>, Gloria Durán S.<sup>1</sup>, Alejandro Martínez A.<sup>1</sup>, Raúl Escobar H.<sup>1</sup>, Olga Acuña<sup>1</sup> y Hernán García B.<sup>1</sup>

### Primary adrenal failure associated to X-linked Adrenoleukodystrophy. Report of one case

*Primary adrenal failure (PAF) can be congenital or acquired. X-linked Adrenoleukodystrophy (ALD-X), produced by the mutation of the ABDC1 gene (Xq28), that leads to the plasma accumulation of very long chain fatty acids, is one of the congenital diseases associated to adrenal destruction. We report a 7 years old boy with fast progression of right strabismus and general symptoms as weariness, weakness and mucosal and skin pigmentation. A brain magnetic resonance image showed a leukoencephalopathy, characteristic of ALD-X. Low plasma cortisol, high ACTH levels and lack of response to ACTH test, confirmed the diagnosis of primary adrenal insufficiency. High plasma levels of C26:0 fatty acids, and C24/22, C26/22 ratios confirmed ALD-X.*

**Key words:** Adrenal insufficiency, adrenoleukodystrophy, Addison's disease.

<sup>a</sup>Estudiante 7° año de Medicina, Escuela de Medicina, Universidad de Antioquia, Colombia.  
<sup>1</sup>División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia:  
Dr. Hernán García Bruce  
Lira 85. 5° piso, División de Pediatría.  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Santiago de Chile.  
Código postal 8330074  
Teléfono 562-3543887  
Fax: 562-6384307  
E-mail: hgarciab@gmail.com

Recibido: 25 de Mayo de 2010  
Aceptado: 14 de Junio de 2010

### Introducción

La Insuficiencia suprarrenal primaria (ISRP) es una patología infrecuente, con una prevalencia que varía desde 0,45 a 11 casos por 100.000 habitantes. Se presenta con manifestaciones inespecíficas, que exigen del clínico un alto índice de sospecha y explican la tardanza en reconocerla. Según la localización del defecto, la ISR se clasifica en: Primaria (ISRP), cuando se origina en la glándulas suprarrenales, Secundaria (ISRS) cuando es a nivel hipofisario y Terciaria (ISRT) cuando es hipotalámica<sup>1</sup>.

La ISRP, también conocida como Enfermedad de Addison, puede tener tanto un origen congénito como adquirido. Clínicamente se manifiesta con astenia y adinamia y molestias gastrointestinales como vómitos y anorexia. También puede presentarse con deshidratación intensa grave que incluso puede producir la muerte si el diagnóstico no es precoz<sup>2</sup>.

El origen de la Enfermedad de Addison responde a 3 categorías: 1) Disgenesia suprarrenal; 2) Destrucción suprarrenal y 3) Alteración enzimática de la esteroidogénesis suprarrenal<sup>3</sup>. En la edad pediátrica, la causa más frecuente de ISRP es la Hiperplasia Suprarrenal Congénita (inciden-

cia 1:15.000), mayoritariamente causada por deficiencia de la enzima 21 Hidroxilasa<sup>4</sup>. Le sigue en frecuencia el origen autoinmune, dentro del contexto del síndrome poliglandular autoinmune (SPG) que ha desplazado a la tuberculosis como principal causa de destrucción de las glándulas suprarrenales. El SPG se asocia a otros daños autoinmunes en más del 45% de los casos, siendo el tiroideo el más frecuentemente afectado (> 25%). El SPG tipo 1 comienza generalmente en la primera década de la vida. Para establecer el diagnóstico es suficiente reconocer dos de los tres componentes de la tríada constituida por candidiasis muco cutánea, hipoparatiroidismo e insuficiencia suprarrenal. Pueden también asociarse otros compromisos como hipogonadismo o hipotiroidismo; menos frecuente es la aparición de diabetes. Manifestaciones adicionales como vitiligo, distrofia ungueal, queratopatía, anemia perniciosa o hipoplasia del esmalte dental pueden ocasionalmente estar presentes. La herencia del SPG es de tipo autonómico recesivo ligada a una mutación de un único gen situado en el cromosoma 21q22.3 denominado gen AIRE2-4 (Autoimmune Regulator), mutación de la cual se han descrito más de 40 variedades distintas. Presenta una penetrancia del 100%, sin haberse descrito asociación con HLA respecto a herencia.

## Casos Clínicos

Es característica la gran variabilidad en el número y asociación de los componentes del SPG, lo que sugiere factores ambientales que modulan la aparición de la enfermedad. El SPG predomina en el sexo femenino, al igual que la mayor parte de la patologías autoinmunes. El SPG tipo 2 se inicia en la vida adulta y no es atingente a nuestro caso.

Entre las patologías congénitas que cursan con destrucción de las glándulas suprarrenales se encuentra la Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (ALD-X), la Hiperplasia congénita lipoidea (Deficiencia Star), y los déficit de p-450 óxido reductasa o de lipasa ácida (Enfermedad de Wolman).

La ALD-X es una enfermedad progresiva que se asocia a desmielinización del sistema nervioso central y periférico, insuficiencia suprarrenal, compromiso testicular<sup>5</sup> y acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML > 22 carbonos). Se hereda de modo recesivo ligada al cromosoma X, y es causado por la mutación del gen ABCD1, localizado en Xq28<sup>6</sup> que codifica para la proteína ALD-P, perteneciente al grupo de transportadores ABC (ATP-binding cassette) del peroxisoma. El trastorno bioquímico asociado a este defecto se traduce en la incapacidad del peroxisoma para degradar ácidos grasos saturados de cadena muy larga, produciendo así su acumulación en el plasma, y causando las manifestaciones clínicas en los pacientes afectados<sup>6</sup>.

Presentamos el caso de un niño que debuta con estrabismo unilateral y enfermedad de Addison, hechos que unidos a las alteraciones características de sustancia blanca detectadas en la RN cerebral, permitieron identificar su etiología.

### Caso clínico

Niño de 7 años de edad, segundo hijo de padres no consanguíneos, sin antecedentes de patología perinatal, con historia de crecimiento y desarrollo normal. Consulta por estrabismo de ojo izquierdo de un mes de evolución. Su madre refiere que presenta astenia y adinamia vespertinas, sin avidez por el agua y la sal.

Al examen físico, lo destacable era un paciente con poca conexión con el medio, con labilidad emocional, normotenso, con sobrepeso (p81; 1,4 DS), talla 130 cm (p93; 1,51 DS), prepuber, con pigmentación de las encías y cicatrices cutáneas, exotropía de ojo izquierdo y conservación de los movimientos oculares.

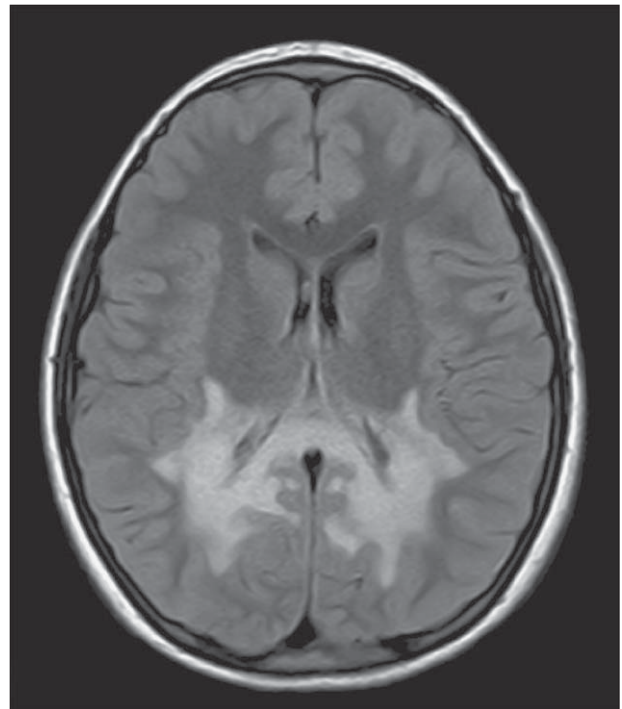
La atención al medio y el rendimiento escolar había disminuido en los últimos meses.

Debido a la rápida progresión de su estrabismo, se solicita RN cerebral, que muestra leucoencefalopatía con marcada alteración de la sustancia blanca periventricular a nivel atrial, que se extiende a los cuerpos geniculados laterales, a las radiaciones ópticas, alrededor de los cuernos occipitales y al esplenio del cuerpo calloso con compromiso de los tractos córtico espinales desde el mesencéfalo hasta la protuberancia (Figura 1).

Por la historia de astenia y adinamia, asociada a pigmentación de encías y cicatrices de la piel, se planteó una

insuficiencia suprarrenal, confirmada con los exámenes de laboratorio (Tabla 1); ello, en conjunto con las alteraciones en las neuroimágenes, sustentan la sospecha de Adrenoleucodistrofia ligada al X (ALD-X). La medición de ácidos grasos de cadena muy larga en plasma (Tabla 1) señaló niveles elevados de C26:0 y de la relación C24/22, C26/22, perfil característico y confirmatorio de ALD-X.

Se inició tratamiento con Cortisol (10 mg/m<sup>2</sup>/d) y Flornidex® (0,05mg/d).



**Figura 1.** Resonancia Nuclear cerebral. Se observa una leucoencefalopatía con marcada alteración de la sustancia blanca periventricular, que se extiende a los cuerpos geniculados laterales y radiaciones ópticas alrededor de los cuernos occipitales.

**Tabla 1.** Exámenes realizados al paciente

Examen	Resultado	Valor normal
Cortisol basal	12,7 µg/dL	3,0-15,4 µg/dL
Cortisol post ACTH, (+30 min)	14,1 µg/dL	>20 µg/dL
ACTH	387 pg/mL	10-60 pg/mL
Actividad renina plasmática	3,1 ng/mL/h	1,1-3,8 ng/mL/h
Ácidos grasos de cadena muy larga	1,5 ug/mL	0,23 ± 0,09 ug/mL
C26:0	1,834 ug/mL	0,84 ± 0,10 ug/mL
C24/22	0,083 ug/mL	0,01 ± 0,004 ug/mL
C26/22		mL

## Discusión

Presentamos el caso de un niño con enfermedad de Addison, asociada a leucoencefalopatía y aumento de la concentración plasmática de ácidos grasos de cadena muy larga, conjunción que sustenta el diagnóstico de ALD-X. El daño suprarrenal por inclusiones lipídicas genera una merma en la producción de cortisol, lo cual estimula la liberación hipotalámica de CRH, con el consiguiente aumento de la secreción hipofisiaria de ACTH<sup>2</sup>.

La ALD es una enfermedad que pertenece al grupo de las leucoencefalopatías y se hereda ligada al cromosoma X. Tiene una prevalencia entre 1:20.000 y 1:50.000 hombres nacidos vivos, sin preferencia geográfica ni racial, siendo el desorden peroxisomal hereditario más común. Se han descrito tres fenotipos principales: la forma cerebral infantil, la adrenomieloneuropatía (AMN) y el de la enfermedad de Addison aislada<sup>6</sup>.

El fenotipo cerebral infantil, como lo es nuestro paciente, se inicia entre los 4 y 8 años de edad, con síntomas sugerentes de déficit atencional, que evoluciona hacia el compromiso cognitivo, conductual, auditivo, visual y motor, llegando a una discapacidad total en un período variable de tiempo, que generalmente no sobrepasa 2 años. En la AMN, predomina la desmielinización de la médula espinal y del sistema nervioso periférico; se presenta alrededor de los 20 a 30 años de edad, con paraparesia progresiva, alteración del control de esfínteres, disfunción suprarrenal y sexual. Este fenotipo, en alrededor del 20% de los casos se presenta en mujeres, en etapas más tardías de la vida. El fenotipo de enfermedad de Addison aislada, se manifiesta a partir de los 7 años de edad, sin signos de compromiso de SNC, aunque algunos pueden tener manifestaciones de AMN. Los pacientes pre-sintomáticos pueden ser diagnosticados debido al estudio de un familiar afectado. La forma con compromiso del sistema nervioso central es más rápidamente progresiva que la AMN<sup>7,8</sup>.

La fisiopatología no es conocida a cabalidad, pero se sabe que la mutación en el gen *ABDC1* altera la funcionalidad de la proteína ADP, encargada de transportar los AGCML al interior del peroxisoma para su degradación. Como consecuencia los ácidos grasos se acumulan en el plasma y en los tejidos. De ellos, los que producen mayor daño oxidativo son el C26 y el C24, el cual es tanto directo como indirecto; inducen además liberación de citoquinas que llevan a la activación inmune, la cual es responsable de la degradación de la mielina. Esto causa degeneración progresiva del sistema nervioso central y atrofia final de las suprarrenales y los testículos, originando insuficiencia de ambas funciones glandulares.

La microscopía electrónica ha evidenciado inclusiones citoplasmáticas lamelares, que contienen AGCML, en las glándulas suprarrenales, en las células de Schwan y de Leydig. Con el avance de la enfermedad, se produce atrofia suprarrenal.

La ISRP se presenta en el 90% de los pacientes con fenotipo cerebral infantil y en el 70% de los que tienen AMN<sup>9</sup>. La

edad más común de presentación es alrededor de los 7 años, pero puede ocurrir entre los 2 años y la adultez<sup>10</sup>. Korenke y cols<sup>5</sup>, describieron disfunciones endocrinológicas en 55 pacientes con ALD-X, y encontraron falta de correlación entre el genotipo y el trastorno endocrinológico presentado. En el 8% de los casos la insuficiencia suprarrenal es la única expresión clínica de ALD-X. El compromiso endocrinológico es más común en niños y adolescentes, es decir en las formas de manifestación temprana de la enfermedad. En la serie señalada la elevación de ACTH, y el aumento de la actividad de renina plasmática se explican por la deficiencia de mineralocorticoides; ellos son los exámenes más frecuentemente alterados. Como dato importante resaltó la calvicie como un hallazgo constante tanto en ALD como AMN<sup>11-13</sup>.

El tratamiento de la enfermedad de Addison no difiere del propio de otras formas de insuficiencia suprarrenal, y consiste en el reemplazo fisiológico de glucocorticoides (cortisol 8-12 mg/m<sup>2</sup>/d) y mineralocorticoides (Florinef<sup>®</sup> 0,05-0,1 mg/d), con lo cual se controla la pérdida de sodio y se normaliza el potasio.

Más complejo es el tratamiento de la enfermedad de base ya que la ALD-X, no tiene a la fecha tratamiento curativo. En las décadas de 1970 y 1980 se trató a los pacientes con aceite de Lorenzo (20% ácido erúxico C22:1 y 80% ácido oleico C18:1) pero se demostró que aunque disminuían los niveles de AGCML, no influía en el curso de la enfermedad<sup>14</sup>.

Este compuesto no traspasa la barrera hematoencefálica, quedando así sin acción sobre el SNC y tampoco constituye un aporte significativo en la actividad de enzimas antioxidantes; su uso actual es discutible.

Se ha intentado también, aunque con poco éxito, el trasplante de médula ósea. Hay descritas respuestas favorables en niños y adolescentes con evidencia precoz de fenotipo neurológico. Se especula que podría generar impacto positivo sobre la progresión de la enfermedad, pues las células trasplantadas podrían degradar AGCML en el SNC<sup>15</sup>. La indicación actual está focalizada a pacientes con RMN cerebral alterada, sin déficit neurológico o en estado temprano de la enfermedad. Sin embargo, en un metaanálisis de 372 pacientes con este diagnóstico, Moser y cols<sup>16</sup>, consigna el trasplante de médula ósea en 59 de ellos; de éstos el 34% falleció durante el primer año, y el 60% de los sobrevivientes mantuvo el nivel de su enfermedad o empeoró.

En estos pacientes la muerte ocurrió por progresión de la enfermedad o por complicaciones propias del procedimiento (trasplante), el cual en sí de alto riesgo. No es este un procedimiento recomendado en pacientes en estado avanzado de la enfermedad, pues podría acelerar su progresión. Tampoco está recomendado en AMN, pues en ellos predomina el compromiso periférico, ni tampoco en pacientes con RMN normal<sup>16</sup>.

La terapia de reemplazo con gluco y mineralocorticoides es efectiva en corregir la insuficiencia suprarrenal asociada con la ALD-X, pero no influye sobre el pronóstico neurológico de la enfermedad<sup>17</sup>.

En conclusión, dado que la ALD-X afecta en forma im-

## Casos Clínicos

portante y frecuente a las glándulas suprarrenales se recomienda buscar dirigidamente este compromiso en niños o adultos con ISRP. Del mismo modo, es recomendable también, investigar ISRP en todo paciente con diagnóstico de ALD-X. Un diagnóstico precoz permite adoptar decisiones terapéuticas que influyen en el curso de la enfermedad.

### Referencias

1. Arlt W, Allolio B 2003. Adrenal insufficiency. *Lancet* 361: 1881-1893.
2. Martínez A, Lizama M, Reyes ML, Cattani A. 2007. Insuficiencia suprarrenal primaria de etiología autoinmune: dos casos clínicos. *Rev Chil Pediatr* 78 (3): 292-300.
3. Ten S, New M, Maclaren N. 2001. Clinical Review 130. Addison disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (7): 2909-2921.
4. Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, Van Vliet G, Deal C. 2005. Primary adrenal insufficiency in children: twenty years experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3243-3250.
5. Korenke C, Roth C, Krasemann E, Hüfner M, Hunneman DH, Hanefeld F. 1997. Variability of endocrinological dysfunction in 55 patients with X-linked adrenoleukodystrophy: clinical, laboratory and genetic findings. *Eur J Endocrinol* 137: 40-47.
6. Moser A, Steinberg S, Raymond G. 2009. X-Linked Adrenoleukodystrophy. Disponible en: [www.genetest.org](http://www.genetest.org). consultado en June 2, 2009.
7. Melhem E, Barker P, Raymond G, Moser H. 1999. X-Linked Adrenoleukodystrophy in Children: Review of Genetic, Clinical, and MR Imaging Characteristics. *AJR* 173: 1575-1581.
8. Kim J H, Kim H J. 2005 Childhood X-linked Adrenoleukodystrophy: Clinical-Pathologic Overview and MR Imaging Manifestations at Initial Evaluation and Follow-up. *Radio Graphics* 25: 619-631.
9. Fourcade F, López Erasquin J, Galino J, Duval C, Naudi A, Jove M, et al. 2008. Early oxidative damage underlying neurodegeneration in X-adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet* 17 (12): 1762-1773.
10. García Cuartero B, González Vergaz A, Herranz Antolin S, Blanco C, Sánchez Mateos M, Carrasco Marina L, et al. 2008. Adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X: diagnóstico olvidado en niños con enfermedad de Addison idiopática. *An Pediatr (Barc)* 68 (4): 401-414.
11. Ronghe MD, Barton J, Jardine PE, Crowne EC, Webster MH, Armitage M, et al. 2002. The importance of testing for adrenoleukodystrophy in males with idiopathic Addison's disease. *Arch Dis Child* 86: 185-189.
12. Dubey P, Raymond GV, Moser AB, Kharkar S, Bezman L, Moser HW. 2005. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr* 146: 528-532.
13. Laureti S, Casucci G, Santeusano F, Angeletti G, Aubourg P, Brunetti P. 1996. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult patients. *J Clin Endocrinol Metab* 81 (12): 470-474.
14. Deon M, Wajner M, Sirtori LR, Fitarelli D, Coelho DM, Sitta A, et al. 2006 The effect of Lorenzo's oil on oxidative stress in X-linked adrenoleukodystrophy. *J Neurol Sci* 247: 157-164.
15. Perry R, Kecha O, Paquette J, Huot C, Van Vliet G, Deal C. 2005. Primary Adrenal Insufficiency in Children: Twenty Years Experience at the Sainte-Justine Hospital, Montreal. *J Clin Endocrinol Metab* 90 (6): 3243-3250.
16. Moser HW, Loes DJ, Melhem ER, Raymond GV, Bezman L, Cox CS, et al. 2000. X-Linked Adrenoleukodystrophy: Overview and Prognosis as a Function of Age and Brain Magnetic Resonance Imaging Abnormality. A Study Involving 372 Patients. *Neuropediatrics* 31: 227-239.
17. Moser HW, Smith KD, Watkins PA, Powers J, Moser AB. X-linked Adrenoleukodystrophy. En: Valle, Beaudet, Vogelstein, Kinzler, Antonarakis, Ballabio Editores. *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw Hill. Disponible en [www.ommbid.com](http://www.ommbid.com)

## Síncope y bocio nodular. Desafío diagnóstico

Macarena Arias T.<sup>1a</sup>, Ivonne Zamorano V.<sup>2b</sup> y Paula Rojas G.<sup>1</sup>

### *Syncope associated to a thyroid nodule. Report of one case*

*We report a 60 years old male presenting with a history of repeating syncopal episodes lasting seven days. The patient had a history of an intestinal lymphoma treated four years ago. Imaging studies showed a macro nodule in the left thyroid lobe. The pathological study disclosed a type B non Hodgkin lymphoma. The patient was treated with chemotherapy with a favorable outcome. The association of syncope and cervical tumors has been described previously.*

**Key words:** *syncope, cervical tumor, thyroid lymphoma.*

Hospital Clínico Universidad de Chile:

<sup>1</sup>Sección de Endocrinología.

<sup>2</sup>Departamento de Neurología.

<sup>3</sup>Becada Endocrinología.

<sup>4</sup>Becada Neurología.

Correspondencia a:

Macarena Arias Thormann

Sección Endocrinología, Hospital Clínico U. de Chile.

Santos Dumont 999, 4º piso, sector E

Fono: 02-9788430

Fax: 02-7776891

E-mail: macarena3010@hotmail.com

Recibido: 02 de Junio de 2010

Aceptado: 10 de Junio de 2010

### Caso clínico

Hombre de 66 años que consultó en Noviembre de 2008 por episodios de síncope de reciente aparición (7 días), breves, con pérdida de conciencia de algunos segundos y rápida recuperación. Se repetían hasta 10 veces en el día y se caracterizaban por ocurrir predominantemente en situaciones de bipedestación mantenida, a veces en condiciones de mayor calor ambiental o de stress, precedidos de visión borrosa, debilidad y palidez.

En la anamnesis destacaba disfagia a sólidos, de un mes de evolución, y baja de peso de ocho kilos.

Entre los antecedentes mórbidos estaban: a) Tiroiditis de Hashimoto diagnosticada el 2000, en tratamiento con levotiroxina; b) Linfoma no Hodgkin tipo B duodenal diagnosticado el año 2003 con resección endoscópica, sin quimioterapia ni radioterapia posterior, y sin elementos actuales de recidiva; c) Diabetes mellitus 2 conocida desde el 2002, en tratamiento con metformina y glibenclamida; d) Hipertensión arterial desde 2007, en tratamiento con losartán, amlodipino e hidroclorotiazida; e) Taquicardia paroxística supraventricular el año 2003, tratada con ablación por radiofrecuencia; f) Parálisis facial periférica izquierda antigua.

El examen físico mostró un paciente mesomorfo, orientado en tiempo y espacio, con funciones cognitivas cerebrales superiores conservadas, y hemodinámicamente estable. En lo segmentario lo positivo era exoftalmo bilateral, hemiespasmos faciales izquierdo y el lóbulo tiroideo izquierdo con un aumento de volumen de 5 cm, duro, con prolongación endotráquea, siendo de características normales el lóbulo derecho.

Los exámenes iniciales mostraban una función tiroidea normal con anticuerpos antitiroideos positivos. La evaluación neurológica señaló normalidad del electroencefalograma pero la RN de cerebro evidenció pequeños focos microangiopáticos de sustancia blanca y periventricular con signos de macroangiopatía hipertensiva. La ecografía doppler carotídea y vertebral descartó estenosis de esos vasos, lo que se corroboró con una angio TAC. El ECG y el Holter de arritmias no mostraron hallazgos significativos.

Durante la hospitalización tuvo un episodio de 30 segundos de pérdida de conciencia, en el contexto de bipedestación, con síntomas previos de palidez, debilidad, palpitaciones y visión borrosa, certificándose bradicardia sinusal; la recuperación fue completa. Se interpretó como síncope de origen neurocardiogénico, descartándose hipotensión ortostática, hipersensibilidad del seno carotídeo y síncope situacional.

## Casos Clínicos

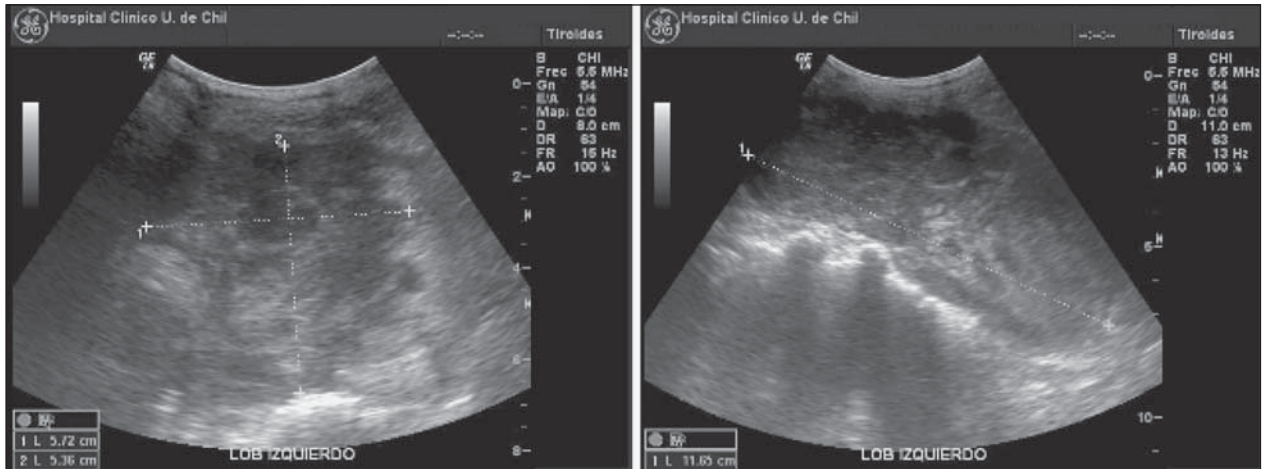


Figura 1. Ecotomografía tiroidea: Cortes transversal y longitudinal de lóbulo izquierdo en que todo el lóbulo aparece como una masa tumoral.

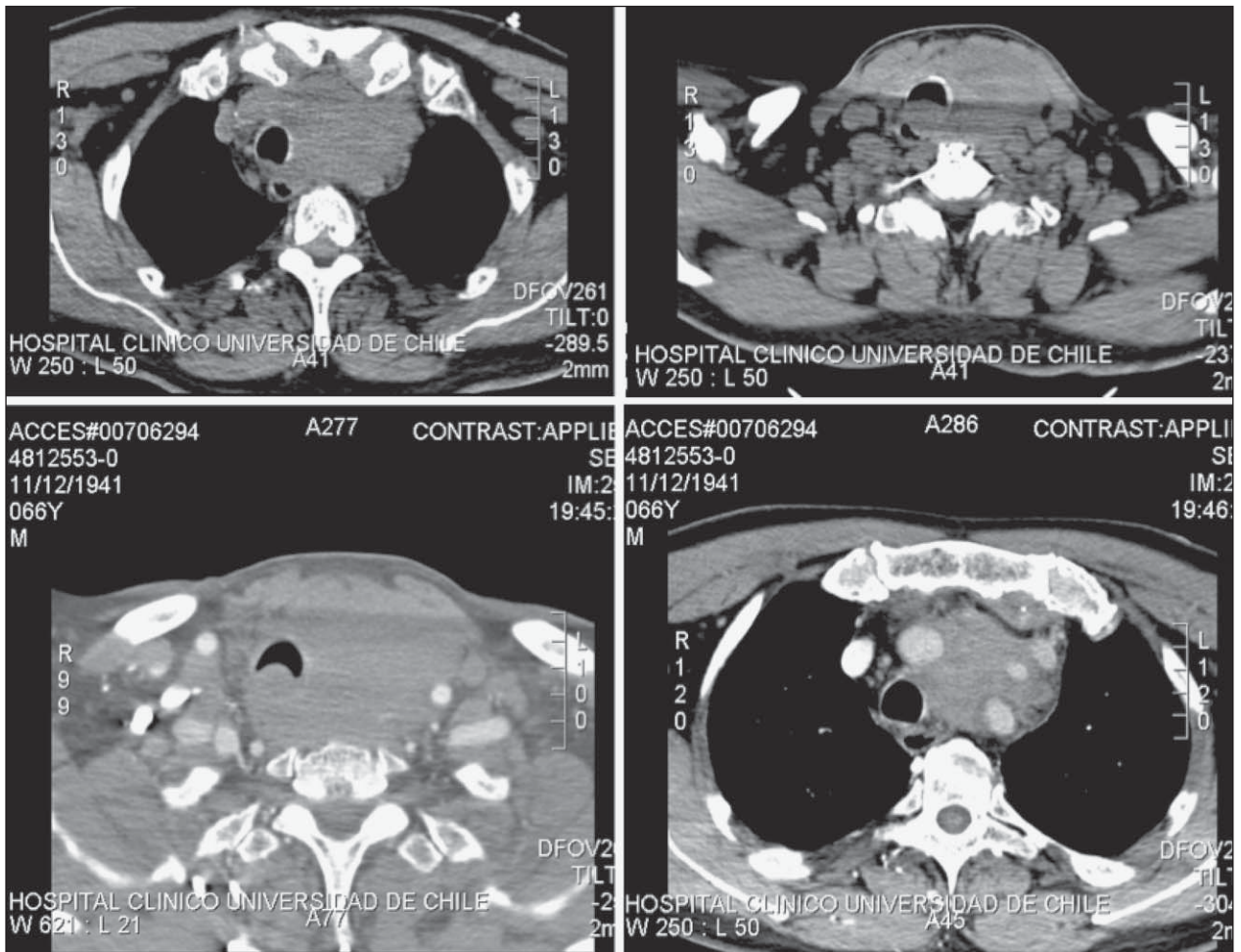


Figura 2. TAC de cuello y tórax evidenciando extensa masa tumoral cervical y mediastínica superior.

Respecto al tiroides se realizó ecografía (Figura 1) que mostró una masa de 11,7 x 5,7 x 4 cm, que ocupaba el lóbulo izquierdo, heterogénea, con marcada vascularización, de aspecto neoplásico y extensión intratorácica. La evaluación con TAC del cuello y tórax (Figura 2) describió tejido tumoral englobando vasos del cuello y parte del mediastino anterior y superior llegando a comprometer el nacimiento de los vasos supraaórticos y desplazando la traquea y el esófago.

La endoscopia digestiva alta y la radiografía de esófago estómago duodeno, confirmaron la compresión extrínseca. La nasofibroscoopia destacó el desplazamiento traqueal sin obstrucción y con cuerdas vocales móviles.

Se realizó biopsia tiroidea percutánea con Tru-Cut, informada como Linfoma no Hodgkin estirpe B de células pequeñas, diagnóstico corroborado posteriormente en muestra de biopsia quirúrgica por mediastinoscopia.

Se inició quimioterapia observándose una favorable evolución sin repetición de los episodios sincopales.

Se plantean los diagnósticos de:

1. Síncope neurocardiogénico, secundario a tumor cervical y mediastínico.
2. Linfoma no Hodgkin estirpe B de células pequeñas.

## Discusión

El caso que comunicamos tiene interés respecto del diagnóstico diferencial de la asociación de síncope y el hallazgo de una masa tiroidea.

El síncope es una patología frecuente, con una prevalencia de hasta 22% en la población general<sup>1</sup>. Es habitualmente aislada y benigna, pero en ocasiones genera condiciones de riesgo vital que obligan a un estudio etiológico exhaustivo<sup>2</sup>. La causa más frecuente es el síncope vasovagal, que pertenece al grupo de síncope neurocardiogénicos y corresponde a una respuesta exagerada del reflejo autonómico mediado por el nervio vago y es desencadenado frecuentemente por bipedestación prolongada y emociones<sup>3,4</sup>. Otras formas, también catalogados como síncope neurocardiogénico, son: hipotensión ortostática, hipersensibilidad del seno carotideo y síncope situacional. Hay que tener en cuenta además en el diagnóstico diferencial los síncope de origen puramente cardíaco o neurológico<sup>5,6</sup>.

Las patologías que pueden producir estos distintos tipos de síncope son numerosas y escapan el objetivo de esta presentación; esta se limita a los tumores cervicales y mediastínicos como potencial origen de estos cuadros.

La asociación entre tumores cervicales o mediastínicos y síncope es muy infrecuente. MacDonald et al, estudiando a 4.500 pacientes con tumores de cabeza y cuello señala una incidencia de síncope de 0,4%<sup>7</sup>.

Los mecanismos asociados al desencadenamiento del

síncope, en estos casos, dependen de la localización de la lesión. Aquellos tumores que ocupan el espacio retrofaríngeo y parafaríngeo estimulan el vago a través del glossofaríngeo, generando en ocasiones el cuadro de neuralgia del glossofaríngeo, en que el síncope es precedido por cefalea y dolor cervical unilateral<sup>8</sup>. Los tumores que engloban la arteria carotídea en su trayecto cervical, pueden estimular el seno carotideo, generando un impulso que llega al vago a través del nervio de Hering (rama del glossofaríngeo). En estos casos se produce hipersensibilidad del seno carotideo<sup>9</sup>.

En los tumores mediastínicos, el compromiso depende de la extensión del tumor, pudiendo afectar los vasos supraaórticos y la carótida desde su origen, o el tronco de la arteria pulmonar<sup>10</sup>.

La mayoría de estos tumores corresponden a metástasis de tumores de células escamosas o linfomas, que se presentan inicialmente como síncope y que muchas veces son detectados sólo con el estudio de imágenes, o aún sólo como hallazgo de autopsia<sup>11</sup>.

En nuestro paciente el extenso tumor comprometía la carótida desde su origen mediastínico y durante el trayecto cervical, que sin producir estenosis clínicamente significativa, por la vía de la estimulación vagal generó los episodios de síncope de tipo neurocardiogénico. La presentación clínica, la exclusión de otras patologías y la regresión después del tratamiento quimioterápico del linfoma sustentan esta hipótesis diagnóstica.

El mecanismo patogénico fue de tipo vasovagal por estimulación directa del nervio vago por la gran masa cervical y mediastínica, correspondiente a un linfoma con compromiso tiroideo. La importancia de este caso clínico estriba en lo inhabitual de su presentación y porque recuerda la necesidad de tenerlo presente en los pacientes con tumores de cabeza y cuello (incluyendo las neoplasias de origen tiroideo) como una opción en el diagnóstico diferencial del síncope.

## Referencias

1. Chen L, Benditt D, Shen W. 2008. Management of syncope in adults: an update. *Mayo Clin Proc* 83 (11): 1280-1293.
2. Gatzoulis K, Toutouzas P. 2001. Neurocardiogenic syncope aetiology and management. *Drugs* 61 (10): 1415-1423.
3. Kostopoulou A, Livanis G, Voudris V. 2009. Patents in the diagnosis and therapy of neurocardiogenic syncope. *Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery* 4, 67-71.
4. Strickberger S, Benson W, Biaggioni I, et al. 2006. AHA/ACCF Scientific Statement on the Evaluation of Syncope. *Circulation* 113: 316-327.
5. Chen-Scarabelli C, Scarabelli T. 2004. Neurocardiogenic syncope. *BMJ* 329: 336-341.
6. Grubb P. 2005. Neurocardiogenic syncope. *N Engl J Med* 352: 1004-1010.

## Casos Clínicos

7. Macdonald D, Strong E, Nielsen S, Posner J. 1983. Syncope from head and neck cancer. *Journal of Neuro-Oncology* 1: 257-267.
8. Papay F, Roberts J, Wegryn T, Gordon T, Levine H. 1989. Evaluation of syncope from head and neck cancer. *The Laryngoscope* 99 (4): 382-388.
9. Pérez L, Fernández J, Carballo A, Carballo E, Navarro A, Garzóna V. 2003. Síndrome de hipersensibilidad del seno carotídeo asociado a neoplasia cervical. *Rev Oncol* 5 (9): 545-549.
10. Wang T, Chu S, Wu M, Lo R, Li Ch. 2006. Recurrent syncope as Initial presenting symptom of non-small cell lung cancer - A case report *Tzu Chi Med J* 18: 378-381.
11. Owen P, Lazarus J, Morse R. 2003. Unusual complications of thyroid carcinoma. *Postgrad Med J* 79: 55-56.

## Microalbuminuria como elemento de predicción de nefropatía y riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos

Javiera Mardones S.<sup>1a</sup> y Pilar Durruty A.<sup>2b</sup>

### *Microalbuminuria as predictor of nephropathy and cardiovascular risk factor among diabetic patients*

*Microalbuminuria, defined as urinary excretion of albumin in the range of 30-300 mg/g creatinine, affects 20-30% of the type 2 diabetic (DM2) patients and 30-40% of type 1 diabetic (DM1) patients who, without intervention, progress to macroalbuminuria at rates of 5 and 7.5% per year, respectively. Hyperglycemia, by activating different metabolic pathways and the renin-angiotensin-aldosterone system, determines an increase in reactive oxygen species (ROS) which finally causes endothelial dysfunction. Albuminuria reflects a generalized endothelial dysfunction, that is related to cardiovascular disease in diabetic patients. Therefore, microalbuminuria becomes a predictor of renal damage, a coronary risk factor and a predictor of cardiovascular diseases. Several studies have demonstrated that progression of albuminuria can be prevented in normotensive and hypertensive DM1 and DM2 patients with the use of an inhibitor of angiotensin converting enzyme II or an antagonist of the angiotensin II receptor. These measures also provide cardiovascular protection in diabetic patients, an effect that is independent of the hypotensive action of the drug. In microalbuminuric diabetic patients, treatment should be oriented to diminish or avoid progression of microalbuminuria, and to maintain blood pressure, glucose and lipids within the recommended limits to avoid vascular and renal damage.*

**Key words:** *Microalbuminuria, endothelial dysfunction, predictor.*

<sup>1a</sup>Interna VI año Medicina, Sede Occidente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.  
<sup>2b</sup>Bioquímico. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Correspondencia a:  
Dra. Pilar Durruty A.  
Sección Diabetes, Hospital San Juan de Dios  
Chacabuco 419  
Fono: 6817414  
Fax: 6817414  
E-mail: padurrutya@yahoo.es

Recibido: 09 de Abril de 2010  
Aceptado: 10 de Junio de 2010

La prevalencia de microalbuminuria (MI), definida como la excreción urinaria de albúmina (EUA) entre 30 y 300 mg/d, es alta en pacientes diabéticos; en DM2 se estima en 20-30%, y, sin mediar intervención, cada año el 5% progresa a macroalbuminuria (MA); en DM1 estas cifras se elevan a 30-40% y 7,5%, respectivamente.

El riesgo relativo de morbi-mortalidad cardiovascular es mayor en los microalbuminúricos, tanto diabéticos como hipertensos, que en la población general. En el estudio danés WHO MONICA, en un seguimiento a 10 años, la sobrevida fue un 6% menor en los microalbuminúricos *versus* los normoalbuminúricos.

Se ha encontrado que la EUA entre 30-100 mg/d aumenta progresivamente el riesgo de desarrollar microalbuminuria franca (RR=12,4) y de presentar complicaciones cardiovasculares (RR=10,0)<sup>1</sup>.

### Microalbuminuria y riesgo aumentado de nefropatía diabética (ND) y de enfermedad cardiovascular (ECV)

Mogensen en 1987 señaló que el 80% de los DM1 microalbuminúricos progresan a proteinuria clínica en 10 años de seguimiento. En los DM2 hipertensos y normotensos, la MI se asocia con disminución de la filtración glomerular, en periodos cortos de observación.

Existe evidencia de la fuerte asociación entre MA o proteinuria y la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC). Los pacientes DM1 y DM2 microalbuminúricos están en mayor riesgo de desarrollar MA, y cuando esto ocurre, la probabilidad de presentar ERC es muy alta.

Hasta ahora no está aclarada la relación entre MI y el aumento de morbi-mortalidad cardiovascular, precisándo-

## Artículo de Revisión

se más estudios que expliquen esta asociación. Mogensen (1984) informa que en DM2 la presencia de MI se asocia con aumento de la mortalidad por causa cardiovascular, aún antes que presenten ERC.

En 1996, en DM2 microalbuminúricos, Mujica y cols, encontraron una mayor frecuencia de alteraciones electrocardiográficas y de la ergometría en comparación con los normoalbuminúricos, igualados en frecuencia de hipertensión arterial<sup>2</sup>.

La evidencia epidemiológica indica que la albuminuria es predictiva de un aumento de morbilidad y mortalidad cardiovascular independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular (proteinuria, hipertensión, diabetes); hay una relación directa entre la excreción de albúmina e infarto al miocardio o accidente vascular encefálico. Se ha demostrado que la MI es un poderoso predictor de estos hechos y de mortalidad, en pacientes diabéticos y no diabéticos<sup>3</sup>. El estudio HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators) realizado en 9.541 individuos mayores de 55 años, con historia de enfermedad cardiovascular o diabetes y con al menos un factor de riesgo cardiovascular encontró que la MI aumenta el riesgo de sucesos cardiovasculares mayores, con un riesgo relativo de 1,83 en general y de 1,97 en los DM2 y DM1.

Los mecanismos que relacionan la MI con los sucesos cardiovasculares aún son desconocidos; sin embargo, se ha establecido que los factores aterogénicos como hipertensión, dislipidemia y aumento de la trombogénesis se encuentran con mayor frecuencia en los pacientes microalbuminúricos.

Durruty y cols, observaron en DM2 que el 50% de los microalbuminúricos eran hipertensos vs el 23% de los normoalbuminúricos ( $p < 0,05$ ). Al estudiar los perfiles lipídicos de pacientes DM2 coronarios y no coronarios, normo y microalbuminúricos, se encontró que los micro-coronarios tenían niveles significativamente más altos de triglicéridos, beta lipoproteínas, prebetalipoproteína, apolipoproteína B y lipoproteína (a); a su vez, eran más bajos los de apolipoproteína A y alfa lipoproteínas; concluyeron que en estos pacientes la MI estaba asociada a perfil aterogénico y cardiopatía coronaria<sup>4</sup>.

### Mecanismos patológicos de la albuminuria (Figura 1)

La hiperglicemia es el factor inicial más importante en la patogénesis de las complicaciones de la diabetes, incluida la MI. En pacientes diabéticos se ha descrito muy bien la asociación de la MI con la ND y la ECV, pero no así el mecanismo subyacente. Se ha propuesto un proceso fisiopatológico común que incluye disfunción endotelial generalizada, inflamación crónica de bajo grado<sup>5</sup> y/o anomalías del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Con estas observaciones se planteó en 1989 la "Hipótesis del Steno", según la cual, la relación entre MI y disfunción endotelial generalizada, sería por alteración en la regulación de una

serie de enzimas encargadas del metabolismo de la matriz extracelular<sup>6</sup>.

Existen condiciones asociadas a daño endotelial que predisponen a los individuos a presentar MI tanto en la población general como en la diabética.

La MI puede ser detectada en pacientes no diabéticos y normotensos con ECV, en individuos del sexo masculino y en mujeres en terapia de reemplazo hormonal<sup>7</sup>. En estos casos, la MI puede ser el resultado de una disfunción endotelial, además que puede existir daño en otros componentes de la pared del vaso, en la matriz extracelular o en la membrana basal.

En DM1 la MI se asocia estrechamente con microangiopatía en otros lugares (ej. retinopatía diabética), relación que es menos evidente en DM2<sup>8</sup>. La tasa de eliminación de albúmina se correlaciona con disfunción endotelial en DM1 y DM2. Los marcadores crónicos de inflamación, como la Proteína C Reactiva ultrasensible (PCRu) también se correlacionan con los niveles de MI en la población diabética<sup>10</sup>.

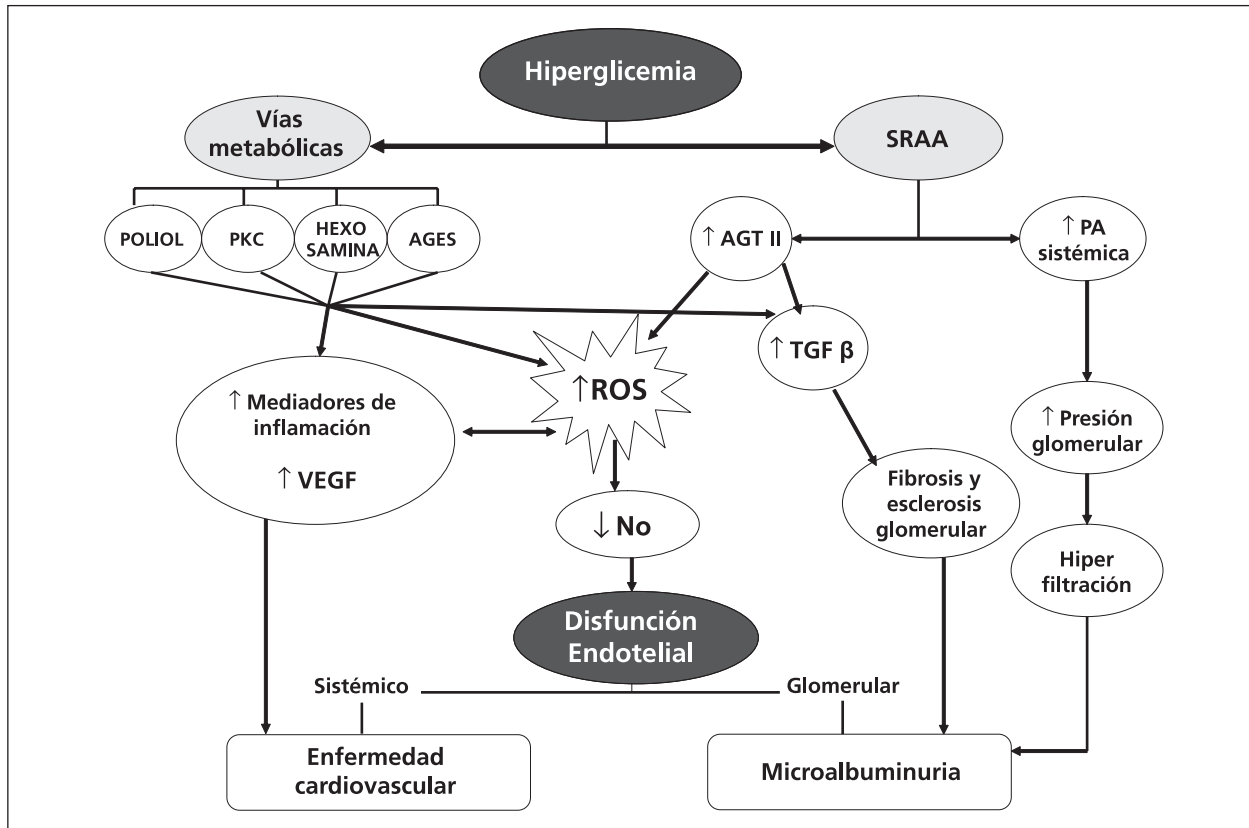
Existe evidencia de que la disfunción endotelial precede a la MI, ya que algunos marcadores de disfunción endotelial, tales como el factor de von Willebrand y la tasa de escape transciliar de albúmina, están presentes y elevados antes de la aparición de MI en DM1<sup>11</sup>. Lo anterior es más difícil de definir en paciente DM2, ya que existen asociados otros factores de riesgo de ECV.

La disfunción endotelial explicaría la relación existente entre MI y ECV en pacientes diabéticos. Si el endotelio sistémico está dañado, es probable que el endotelio glomerular también lo esté, ya que se encuentra expuesto al mismo medio hiperglicémico. Para entender cómo la disfunción del endotelio glomerular lleva a MI es necesario comprender la estructura y funcionamiento de la Barrera de Filtración Glomerular (GFB).

La GFB esta compuesta por tres capas: endotelio glomerular y su glicocálix, membrana basal glomerular (GBM) y epitelio glomerular (podocitos).

**Endotelio glomerular.** Es fenestrado y está cubierto por glicocálix tanto en los dominios fenestrados como en los no fenestrados. El glicocálix es una capa compuesta por glicoproteínas y proteoglicanos como el heparán sulfato (HSPG), de carga negativa, que le confiere las características de negatividad. La extracción del glicocálix aumenta la permeabilidad vascular a proteínas, evidenciando que su presencia e integridad impide el paso de macromoléculas<sup>12</sup> tanto en capilares sistémicos como glomerulares, de manera que el endotelio glomerular contribuye significativamente a formar la barrera a macromoléculas<sup>13</sup>. Usando técnica de microscopía electrónica ha sido demostrado que las especies reactivas de oxígeno (ROS) alteran el glicocálix, causando gran proteinuria sin una alteración estructural identificable en la GFB<sup>14</sup>.

**Membrana basal glomerular.** Es una red de laminillas y colágeno asociada a HPSG. También contribuye a la barrera de filtración.



**Figura 1.** Mecanismos patogénicos de la albuminuria. SRAA (sistema renina angiotensina aldosterona), PKC (proteína quinasa C), AGES (productos de glicosilación avanzada), AGT II (angiotensina II), PA (presión arterial), TGFβ (factor de crecimiento transformante), ROS (especies reactivas de oxígeno), VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), NO (óxido nítrico).

**Epitelio glomerular.** Los podocitos extienden su citoplasma en estructuras pedicelares que se interdigitan y forman los diafragmas de hendidura. Esta estructura molecular sería la capa más restrictiva de la GFB al paso de agua y moléculas. Así lo demuestra el efecto de mutaciones en proteínas específicas de los podocitos, como la nefrina, cuya alteración resulta en un Síndrome Nefrótico Congénito<sup>15</sup>.

Una vez que la microalbuminuria aparece, se producen cambios característicos en la estructura glomerular, aunque heterogéneos. Se describen inicialmente aumento en el tamaño del glomérulo, engrosamiento de GBM, expansión mesangial y eliminación de los podocitos.

La expansión mesangial y la multiplicación de capilares producto de la angiogénesis producen aumento del glomérulo. En relación con el glicocálix, los individuos DM1 tienen una disminución del volumen sistémico de glicocálix que se correlaciona con la MI y con episodios de hiperglicemia aguda<sup>16</sup>. Los cambios en la GBM o en los podocitos no se correlacionan con MI en diabetes. Se ha demostrado que el incremento en el flujo de albúmina por el glomérulo en DM es debido a un defecto en la selectividad de carga molecular

y no de tamaño, al menos inicialmente, lo que es consistente con un daño en el glicocálix<sup>17</sup>. Los cambios en la estructura glomerular son menos marcados en DM2.

Se ha explicado cómo se afecta el endotelio glomerular en la MI, pero es necesario comprender cómo la hiperglicemia produce esta alteración. La hiperglicemia ejerce sus efectos adversos a través de la activación de las siguientes vías: productos de glicosilación avanzada (AGES), polioliol, proteína quinasa C (PKC) y hexosamina, los que generan alteraciones en una serie de efectores intracelulares.

Existen algunos intermediarios para los cuales se ha identificado un rol en la producción de MI como son las ROS, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), sistema hormona de crecimiento (HG)/ factor de crecimiento insulino-similar (IGF) y citoquinas proinflamatorias. El factor transformante de crecimiento beta (TGFβ), mediador pro fibrótico, tiene un rol en la progresión de ND, no en el mecanismo de producción de MI<sup>18</sup>.

Se ha propuesto al estrés oxidativo como el mecanismo unificador mediante el cual las cuatro vías, dependientes de la hiperglicemia, ejercen su efecto celular.

## Artículo de Revisión

**ROS.** Aumentan en respuesta a la hiperglicemia, por sobreproducción en la cadena de transporte de electrones de la mitocondria. En situaciones normales la enzima superóxido dismutasa endógena es capaz de neutralizar el exceso de ROS, pero se ve sobrecargada en los episodios de hiperglicemia. La normalización de la producción de ROS bloquea las cuatro vías efectoras. Además, los ROS ejercen efectos celulares directos como disminución de la producción glomerular de HSPG, disrupción del glicocálix endotelial y activación del factor de necrosis kappa beta (NFκB), que es un regulador de inflamación. En modelos no-diabéticos, *in vivo* e *in vitro*, un mimético de la enzima superóxido dismutasa disminuye el aumento de la permeabilidad glomerular<sup>19</sup>. La sobreexpresión transgénica de la enzima atenúa la injuria renal produciendo disminución en la tasa de eliminación de albúmina<sup>20</sup>.

**VEGF.** Es un factor de angiogénesis y permeabilidad endotelial. En el glomérulo es producido por los podocitos y se cree mantiene las fenestraciones endoteliales. Tanto en modelos animales como humanos de DM1 existe evidencia de que los niveles séricos de VEGF están relacionados con hiperglicemia y MI. Asimismo, su inhibición disminuye la EUA<sup>21,22</sup>. VEGF tiene la potencialidad de alterar las características de permeabilidad del endotelio, existiendo evidencia que tanto la sobreproducción como la disminución de VEGF por los podocitos resulta en anormalidades glomerulares, incluyendo proteinuria<sup>23</sup>.

**Sistema GH/IGF.** Se pueden detectar alteraciones en el sistema GH/IGF en diabetes experimental, lo que se asocia a hipertrofia glomerular y microalbuminuria. Análogos de somatostatina atenúan el aumento de IGF-1 y por lo tanto la hipertrofia renal y disminuyen la tasa de eliminación de albúmina<sup>24</sup>. En DM1, los niveles séricos de GH y los niveles urinarios de IGF-1 se encuentran elevados y se correlacionan con MI. Pese a lo anterior, no está claro el rol a nivel estructural.

**TNFα.** Es una citoquina proinflamatoria con diversas acciones, entre ellas aumenta la producción de Interleukina-6 (IL-6), que regula la PCRu, incrementa la permeabilidad endotelial y altera directamente el glicocálix<sup>25</sup>. TNFα, IL-6 y PCRu se encuentran elevadas en DM1 y DM2. Los niveles de IL-6 se correlacionan con albuminuria y los de PCRu con ECV<sup>26,27</sup>.

El aumento de células grasas en la obesidad se ha relacionado con un estado proinflamatorio generalizado, ya que los niveles de TNFα, IL-6 y adipocitoquinas (con excepción de adiponectina) se encuentran elevados. Leptina (un tipo de adipocitoquina) induce permeabilidad vascular y trabaja sinérgicamente con VEGF para estimular la angiogénesis; además, sus niveles séricos se correlacionan con ND<sup>28</sup>.

**SRAA.** La relación de DM con HTA, retinopatía, nefropatía y enfermedad cardiovascular, ha involucrado al SRAA

en la iniciación y progresión de estos desórdenes. Se ha demostrado que los inhibidores del SRAA reducen significativamente la incidencia de las complicaciones vasculares de la DM. El SRAA favorece la disfunción endotelial por diferentes vías, entre ellas, aumentando el estrés oxidativo y manifestando actividad proliferativa y protrombótica<sup>29</sup>. Más específicamente, estimula la producción de radicales superóxido, TGF-β, endotelina y factor inhibidor del plasminógeno 1 (PAI-1) que finalmente interfiere con la función del óxido nítrico (NO)<sup>30</sup>. Por otro lado, estudios recientes han mostrado una interacción entre SRAA y las vías de señalización de la insulina, compartiendo una serie de mediadores río abajo e intercomunicándose en distintos niveles. La unión de insulina a su receptor activa una cascada de interacciones moleculares, activando la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), promoviendo la translocación de los receptores de glucosa GLUT-4 a la membrana para facilitar la entrada de glucosa a la célula. A su vez, mediante esta vía, la insulina en el endotelio estimula la fosforilación de la óxido nítrico sintetasa (NOs) lo que promueve la síntesis de NO y por consiguiente, produce vasodilatación aumentando la llegada de glucosa a las células<sup>31</sup>. Se ha visto que la angiotensina II, mediante la unión al receptor de angiotensina 1 (AT1), tiene un efecto inhibitorio en la señalización insulínica vía PI3K inhibiendo la captación de glucosa, produciendo un estado de resistencia a insulina, así como disminuyendo la producción de NO<sup>32</sup>. La inhibición de angiotensina II, tanto por inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) como por antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), aumenta la entrada de glucosa a la célula y mejora la vasodilatación mediada por NO.

La insulina puede activar la vía de la proteína quinasa activadora de mitosis (MAPK) promoviendo crecimiento celular, trombosis e inflamación. En estados de resistencia a insulina tales como DM e HTA, la sobreactivación del SRAA estimularía esta vía promoviendo las acciones antes mencionadas, llevando a complicaciones cardiovasculares<sup>33</sup>. Además, angiotensina II ejerce cambios hemodinámicos, ya que aumenta la presión sistémica y por tanto, la del capilar glomerular, lo que conlleva hiperfiltración y posterior proteinuria.

**Genética y complicaciones crónicas.** Las complicaciones crónicas se producen en los pacientes diabéticos genéticamente susceptibles, donde serían múltiples los genes posiblemente afectados por polimorfismos. Se ha buscado con SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) la asociación con enzima convertidora de angiotensina II (ECA), IL-6, TGF-β, VEGF y enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOs), sin embargo, ninguna ha sido validada. Se ha estudiado el SNP (AAT a AGT) de la nefrina, que cambia asparragina por serina; aunque la expresión de nefrina está disminuida en los nefrópatas, y en población chilena existe el polimorfismo, no se encontró asociación con ND, ni con su progresión<sup>34</sup>. En las investigaciones GWA (Genome Wide Association Studies) se ha encontrado que las regiones cromosomales relaciona-

## Artículo de Revisión

das con ND son: 7, 10, 14 y 18. En la región 7 se encuentra el gen de los AGE, de su receptor y de la eNOs.

Varios estudios han demostrado que la diabetes y la hipertensión son importantes factores de riesgo para desarrollar lesión cardiovascular y renal. La coexistencia de hipertensión y diabetes aumenta el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares; también han sido ampliamente estudiados los efectos del control de la presión arterial.

La asociación de diabetes con hipertensión arterial parece ejercer un efecto sinérgico en el desarrollo de la enfermedad coronaria, pues la hipertensión coexistente está asociada a la duplicación de las tasas de microalbuminuria, hipertrofia de ventrículo izquierdo, señales electrocardiográficas de infarto del miocardio e historia previa de otros sucesos cardiovasculares que pueden ocurrir incluso al momento del diagnóstico inicial de diabetes.

**Tratamiento de la albuminuria.** La detección de MI proporciona la posibilidad de evitar la progresión del daño renal, ya que es una señal temprana de nefropatía diabética. El grado de albuminuria se relaciona directamente con el avance del deterioro renal. Además, el hecho que la MI podría servir como marcador de daño orgánico cardiovascular subclínico y que la elevación leve o moderada de la creatinina se asocia con un riesgo aumentado de ECV o muerte y con la disminución de la filtración glomerular, hacen necesario considerar medidas terapéuticas antiproteinúricas y antihipertensivas.

Se ha demostrado que la reducción de la albuminuria, en pacientes DM1 y DM2, normotensos e hipertensos, por inhibición del SRAA por los IECA y los ARAII, protege del daño renal y de ECV.

**DM1.** Los estudios y sus citas se presentan en la Tabla 1. En DM1 microalbuminúricos normotensos se observó que 5 mg/d de enalapril disminuyen la EUA un 35-45%; el 18% de los normotensos con placebo elevaron la albuminuria al rango 30-300 mg/d, en el año de seguimiento; con el objeto de eliminar el factor individual, en un diseño cruzado, Durruty y cols, demostraron que la efectividad del IECA era

independiente del control metabólico y de la presión arterial. En 1994 Viberti y cols, en el estudio importante del "European Microalbuminuria Captopril Study Group" publicaron que el captopril redujo a los dos años en un 50% la MI y la presión arterial en forma significativa. Ravid, en un seguimiento a 5 años mostró que los tratados con IECA no tuvieron incremento en la MA, mientras que el grupo con placebo desarrolló proteinuria clínica. En 73 DM1 microalbuminúricos tratados con IECA, a 5 años, se redujo o retardó el daño glomerular estructural.

El estudio de Lewis en 1993 (Diabetic Nephropathy Study) encuentra en diabéticos nefróticos que el captopril reduce no sólo la progresión a insuficiencia renal o muerte, sino que también disminuye la MI, independiente del efecto sobre la presión sistémica.

**DM2.** En varios estudios (Tabla 2) se encuentra que la intervención inhibiendo el SRAA disminuye la albuminuria y preserva la función renal. En 1996, Durruty y cols<sup>35</sup>, demostraron, en un seguimiento a 18 meses en que en DM2 microalbuminúricos normotensos el enalapril 10 mg/d redujo los niveles de albuminuria en un 65%, logrando la normalización en un 20%; en los hipertensos la efectividad del enalapril fue superior al acebutolol. En esta experiencia, el éxito en frenar o incluso revertir la EUA fue mayor cuando se encuentra en los rangos inferiores (30-100 mg/24 h). Ravid en Israel (1996) demostró que el uso de IECA en DM2, en 7 años de seguimiento, puede prevenir la progresión de la microalbuminuria en pacientes normotensos e hipertensos. En el estudio MARVAL (The Microalbuminuria Reduction with Valsartan), la EUA se redujo en un 44% al tratarse con 80 mg/d de valsartan, durante 6 meses.

Aunque el bloqueo del SRAA es claramente benéfico en disminuir la albuminuria y mejorar los "outcomes", la dosis óptima de IECA y ARAII no se ha establecido. En el estudio IRMA-2 (The Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria), dosis mayores de irbesartan (300 mg/d) eran más efectivas en los resultados renales independiente de los cambios en la presión arterial y aunque ésta

**Tabla 1. Protección renal con tratamiento farmacológico en pacientes diabéticos tipo 1 con microalbuminuria**

Estudio	Pacientes	Fármaco y duración	Resultados
Durruty P y cols. Rev Med Chile 1990; 118: 1319-25	DM1 Normotensos n = 20	IECA Enalapril 1 año	EUA ↓ 35-45%
Viberti GC, et al. JAMA 1994; 271: 275-9 European Microalbuminuria Captopril Study Group	DM1 Normotensos n = 92	IECA Captopril 2 años	↓ Riesgo de ND 32% vs 10% p < 0,001
Ahmad J, et al. Diab Res Clin Pract 2003; 60: 131-8 Muslin University India	DM1 Normotensos n = 590	IECA Enalapril 5 años	Menor daño glomerular

EUA: eliminación urinaria de albúmina, ND: nefropatía diabética.

## Artículo de Revisión

**Tabla 2. Protección renal con tratamiento farmacológico en pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria**

Estudio	Pacientes	Fármaco y duración	Resultados
Durruty P, y cols. Rev Med Chile 1996; 124: 1036-1044 Proyecto Fondecyt 853/92	DM2 Normotensos n = 58	IECA Enalapril 18 meses	↓ 65% de Albuminuria
Ravid M, et al. Arch Intern Med 1996; 156: 186-189	DM2 Normotensos Hipertensos n = 94	IECA Enalapril 7 años	Prevenir progresión de EUA
Viberti G, et al. Circulation 2002; 106: 672-678 Estudio MARVAL	DM2 Normotensos Hipertensos n = 332	ARA II Valsartán 24 semanas	↓ 56% EUA Independiente de Presión Arterial
Andersen S, et al Diabetes Care 2003; 26:3296-3302 Estudio IRMA 2	DM2 Hipertensos n = 590	ARAII Irbesartan 2 años	10% ND 150 mg/día 5% ND 300 mg/d

EUA: eliminación urinaria de albúmina, ND: nefropatía diabética.

alcance un nivel estabilizado. En los hipertensos, según Ros-sing 2005, el usar 900 mg/d, disminuye en un 15% adicional la microalbuminuria (comparado con 300 mg/d), sin cambios en la presión arterial. Sin embargo, la tolerabilidad del tratamiento con altas dosis a largo plazo debe ser establecido.

En el estudio RENAAL, pacientes tratados con losartan, la reducción de un 50% de la albuminuria en los primeros 6 meses, se asoció con un 50% de disminución del riesgo de insuficiencia renal. En el trabajo IDNT con irbesartan, la disminución del riesgo de 71% (medido como aumento al doble la creatinina), era independiente del efecto sobre la presión arterial; sin embargo, una significativa disminución de la función renal también ocurre, mayor a 1 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, causado por el envejecimiento según las guías National Kidney Foundation.

Un aumento de la supresión del SRRA, con mayor protección renal, estaría dado por el tratamiento combinado de un IECA con ARAII, en el estudio CALM (The Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria Study) en DM2 hipertensos, el bloqueo dual redujo ( $p < 0,05$ ) la presión arterial y la albuminuria. También sería efectivo el adicionar un inhibidor de la aldosterona o un inhibidor de la renina, aunque no hay estudios que lo avalen.

**Consideraciones finales.** La determinación de MI en los pacientes diabéticos tendría una importancia clínica similar a la presión arterial y al perfil lipídico, en la pesquisa de enfermedad cardiovascular. La MI es expresión de daño renal y de disfunción endotelial vascular y predictor de la evolución de las complicaciones y de la mortalidad en pacientes diabéticos.

Las dos grandes razones que avalan la necesidad de detectar sistemáticamente la MI son: 1) es el marcador clíni-

co más temprano de la presencia de nefropatía asociada a diabetes, y 2) constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente y un marcador de mortalidad CV.

La presencia de MI persistente implicaría el inicio de un tratamiento farmacológico y una intervención más intensiva sobre los otros factores de riesgo cardiovascular.

En pacientes diabéticos la presencia de MA es la señal predictiva más importante de daño renal y cardiovascular; indicando daño vascular en el glomérulo y reflejando la enfermedad vascular de todo el organismo.

Los niveles aumentados de albúmina en la orina serían un “nuevo marcador” de riesgo cardiovascular y renal, independiente de los otros factores de riesgo; su disminución producida por las terapias es predictivo de protección de daño renal y vascular.

La identificación temprana y el manejo de los pacientes con MI es fundamental, ya que es más fácil de manejar que la proteinuria, porque la presión arterial suele ser más baja y la función renal está aún conservada.

En los pacientes diabéticos con diagnóstico de MI el tratamiento debe estar dirigido a disminuir la albuminuria o evitar que progrese, y además, a tomar las medidas necesarias para mantener la presión arterial, la glicemia y los lípidos en límites recomendados, para evitar complicaciones vasculares y renales a mediano y largo plazo. Es posible que el objetivo no se logre en todos los pacientes, habrá casos individuales “no respondedores”, pero en la mayoría de los pacientes diabéticos podrán prevenirse las complicaciones crónicas.

La MI permitiría identificar a aquellos DM1 y DM2 en mayor riesgo de desarrollar micro y macroangiopatía, por lo que deberán ser sometidos a un estricto control metabólico y a un eficaz tratamiento de la hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad.

## Referencias

1. Rachmani R, et al. 2000. Considerations about the threshold value of microalbuminuria in patients with diabetes mellitus. Lesson from an 8-year follow up study of 599 patients. *Diabetes Res Clin Pract*; 49: 187-194.
2. Mujica V, Durruty P, Pérez E, García de los Ríos M. 1996. Evaluación cardiovascular en diabéticos no insulino dependientes microalbuminúricos. *Bol Hosp S J de Dios*; 43: 14014-5.
3. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. 2001. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*; 286: 421-426.
4. Durruty P, Díaz J, Zanetti L, y cols. 1998. Microalbuminuria, alteraciones lipídicas y cardiopatía coronaria en diabéticos no insulino dependientes. *Rev Med Chile*; 126: 1425-1433.
5. Stehouwer CD, Smulders YM. 2006. Microalbuminuria and risk for cardiovascular disease: Analysis of potential mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 17: 2106-2111.
6. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. 1989. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 32: 219-226.
7. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA, et al. 2001. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 249:519-526.
8. Fioretto P, Stehouwer CD, Mauer M, et al. 1998. Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: studies of endothelial function and renal structure. *Diabetologia* 41: 233-236.
9. Schalkwijk CG, Poland DC, van Dijk W, et al. 1999. Plasma concentration of C-reactive protein is increased in type I diabetic patients without clinical macroangiopathy and correlates with markers of endothelial dysfunction: evidence for chronic inflammation. *Diabetologia* 42: 351-357.
10. Stehouwer CD, Fischer HR, van Kuijk AW, Polak BC, Donker AJ. 1995. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 44: 561-564.
11. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. 2002. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes* 51: 1157-1165.
12. Huxley VH, Williams DA. 2000. Role of a glycocalyx on coronary arteriole permeability to proteins: evidence from enzyme treatments. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H1177-H1185.
13. Ballermann BJ. 2007. Contribution of the endothelium to the glomerular permselectivity barrier in health and disease. *Nephron Physiol* 106: 19-25.
14. Yoshioka T, Ichikawa I, Fogo A. 1991. Reactive oxygen metabolites cause massive, reversible proteinuria and glomerular sieving defect without apparent ultrastructural abnormality. *J Am Soc Nephrol* 2: 902-912.
15. Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. 2003. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 83: 253-307.
16. Nieuwdorp M, van Haften TW, Gouverneur MC, et al. 2008. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia. *Diabetologia* 51: 714-725.
17. Deckert T, Kofoed-Enevoldsen A, Vidal P, Norgaard K, Andreasen HB, Feldt-Rasmussen B. 1993. Size- and charge selectivity of glomerular filtration in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetologia* 36: 244-251.
18. Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, et al. 2000. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 8015-8020.
19. Duann P, Datta PK, Pan C, Blumberg JB, Sharma M, Lianos EA. 2006. Superoxide dismutase mimetic preserves the glomerular capillary permeability barrier to protein. *J Pharmacol Exp Ther* 316: 1249-1254.
20. De Rubertis FR, Craven PA, Melhem MF, Salah EM. 2004. Attenuation of renal injury in db/db mice overexpressing superoxide dismutase: evidence for reduced superoxide-nitric oxide interaction. *Diabetes* 53: 762-768.
21. de Vriese AS, Tilton RG, Elger M, Stephan CC, Kriz W, Lameire NH. 2001. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 12: 993-1000.
22. Chiarelli F, Spagnoli A, Basciani F, et al. 2000. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in children, adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus: relation to glycaemic control and microvascular complications. *Diabet Med* 17: 650-656.
23. Eremina V, Sood M, Haigh J, et al. 2003. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 111: 707-716.
24. Gronbaek H, Vogel I, Osterby R, Lancranjan I, Flyvbjerg A, Orskov H. 1998. Effect of octreotide, captopril or insulin on renal changes and UAE in long-term experimental diabetes. *Kidney Int* 53: 173-180.
25. Friedl J, Puhlmann M, Bartlett DL, et al. 2002. Induction of permeability across endothelial cell monolayers by tumor necrosis factor (TNF) occurs via a tissue factor-dependent mechanism: relationship between the procoagulant and permeability effects of TNF. *Blood* 100: 1334-1339.
26. Navarro JF, Milena FJ, Mora C, et al. 2005. Tumor necrosis factor-alpha gene expression in diabetic nephropathy: relationship with urinary albumin excretion and effect of angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 68: S98-S102.
27. Moriwaki Y, Yamamoto T, Shibutani Y, et al. 2003. Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor-alpha in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: relationship with diabetic nephropathy. *Metabolism* 52: 605-608.
28. Cao R, Brakenhielm E, Wahlestedt C, Thyberg J, Cao Y. 2001. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 6390-6395.
29. Clark MA, Guillaume G, Pierre-Louis HC. 2008. Angiotensin II induces proliferation of cultured rat astrocytes through c-Jun N-terminal kinase. *Brain Res Bull* 75: 101-106.
30. Rodríguez A, Fortuño A, Gómez-Ambrosi J, et al. 2007. The inhibitory effect of leptin on angiotensin II-induced vasoconstriction in vascular smooth muscle cells is mediated

## Artículo de Revisión

- via a nitric oxide-dependent mechanism. *Endocrinology* 148: 324-331.
31. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. 1994. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 94: 1172-1179.
  32. Folli F, Kahn CR, Hansen H, Bouchie JL, Feener EP. 1997. Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels – A potential role for serine phosphorylation in insulin/angiotensin II crosstalk. *J Clin Invest* 100: 2158-2169.
  33. Velloso LA, Folli F, Perego L, et al. 2006. The multi-faceted cross-talk between the insulin and angiotensin II signaling systems. *Diabetes Metab Res Rev* 22: 98-107.
  34. González R, Tirado A, Rojas LA, Ossandon F, Alvo M, Wolff C, et al. 2009. Analysis of the putatively pathogenic intronic single nucleotide polymorphism rs#466452 of the nephrin gene in a pilot study of patients with diabetic nephropathy. *Biol Res* 42: 189-198.
  35. Durruty P, Tapia JC, Ugarte C, Pérez E, Krause P, Soto N, García de los Ríos M. 1996. Urinary albumin excretion in non-insulin-dependent diabetic patients. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Rev Med Chile* 124 (9): 1036-1044.

## Utilidad de la tiroglobulina sérica en el seguimiento del paciente con cáncer diferenciado de tiroides

René Díaz T.<sup>1</sup>, Jesús Véliz L.<sup>1,2</sup>, Nelson Wohlk<sup>1,2,3</sup>

### Thyroglobulin in the follow up of patients with Thyroid Carcinoma

*Serum thyroglobulin and cervical ultrasonography are the milestones of the follow up of patients with differentiated thyroid carcinoma. When levels of thyroglobulin, stimulated either by discontinuing thyroid hormone supplementation or by using human recombinant TSH are undetectable and cervical ultrasonography is negative for relapse, there is a 99% probability that the patient is free of disease. Twenty percent of patients with undetectable thyroglobulin levels under thyroid hormone supplementation, will have levels above 2 ng/ml when treatment is discontinued and in one third of them, a relapse will be detected. Pre ablative thyroglobulin levels below 27.5 ng/ml have a positive predictive value of 98% for a disease free survival in low risk patients. Anti thyroglobulin antibodies must be measured along with thyroglobulin determination. Any positive level of anti thyroglobulin antibodies can underestimate the real thyroglobulin value, rendering false negative results. Thyroglobulin determination in the needle washout is useful, when a suspicious cervical lymphadenopathy is aspirated. If this value is twice or higher than that of a simultaneous serum determination, it is suggestive of metastases even with a negative cytology.*

**Key words:** thyroglobulin, thyroid cancer, follow up, neck ultrasonography.

<sup>1</sup>Sección de Endocrinología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile.  
<sup>2</sup>Universidad de Chile, División Oriente.  
<sup>3</sup>Instituto de Estudios Médicos Avanzados.

Correspondencia a:  
Nelson Wohlk  
Rancagua 835, Providencia. Santiago.  
E-mail: nwohlk@gmail.com

Recibido: 07 de Junio de 2010  
Aceptado: 14 de Junio de 2010

### Introducción

La tiroglobulina (Tg) es una gran glicoproteína (~660 kDa) producida por las células foliculares tiroideas y almacenada en el coloide folicular. El tiroides constituye la única fuente de Tg, de manera que si un paciente con cáncer diferenciado del tiroides (CDT) es sometido a tiroidectomía total y ablación del remanente con yodo radioactivo, su nivel de Tg sérica (sTg) durante el seguimiento, debiera ser indetectable. Esta característica constituye el fundamento para usar la sTg como marcador tumoral en el CDT de tipo folicular<sup>1</sup>. Lo contrario, niveles detectables de sTg, señalarían persistencia o recidiva de tejido probablemente neoplásico. La ultrasonografía es altamente sensible en detectar adenopatías cervicales metastásicas y permite realizar punción para citología y medición de Tg en ganglios linfáticos<sup>2</sup>. La combinación de medir sTg y estudio de ultrasonografía cervical constituye el pilar fundamental para el seguimiento de estos pacientes<sup>3</sup>.

### Ensayos actualmente utilizados para medir Tiroglobulina

La Tg puede medirse en suero y en material obtenido por punción con aguja fina, especialmente de adenopatías cervicales y de fluidos corporales (pleura, quistes tiroideos y extratiroideos)<sup>2</sup>. La Tg fue determinada inicialmente usando métodos de radioinmuno ensayo (RIA); actualmente se usan los ensayos inmunométricos (IMA) de los cuales existen aquellos que utilizan radioisótopos (IRMA) y aquellos que no los incorporan (especialmente la quimioluminiscencia o ICMA). Las ventajas de los métodos IMA es que el período de incubación es más corto, la reacción con el anticuerpo (Ac) más estable y por sobre todo, la sensibilidad es 10 veces mayor (de 1 ng/mL a 0,1-0,2 ng/mL o aún más). Sin embargo, los métodos IMA son más propensos a la interferencia de los anticuerpos anti Tg (AcTg), los cuales causan una subestimación de los niveles de sTg y, consecuentemente, resultados falsos negativos. La medición del AcTg debe ser cuantitativa; su presencia es detectable en aproximadamen-

## Artículo por Invitación

te un 20% de los pacientes con CDT, pudiendo desaparecer hasta 3 años después de la ablación radioactiva. La medición seriada de los AcTg, puede servir también como marcador sustitutivo de tejido tiroideo residual normal o tumoral<sup>4</sup>. La sTg medida por RIA o IMA varía ampliamente de modo que debe ser estandarizada según la norma Europea CRM 457<sup>5</sup>.

### **Tiroglobulina en cáncer diferenciado del tiroides**

La medición positiva de sTg reconoce 3 causas principales: 1) presencia de tejido tiroideo diferenciado; 2) inflamación o injuria del tejido tiroideo que libere Tg; 3) el estímulo del receptor de TSH (por TSH-rhTSH, hCG, o TRAb)<sup>6</sup>. La principal utilidad de la medición de sTg es disponer de un marcador tumoral en el CDT. Modificaciones postoperatorias en los niveles de sTg reflejan cambios en la masa tumoral, siempre que el nivel de TSH se mantenga constante con la terapia con l-tiroxina (LT4). La Tg es producida en casi todos los tejidos tiroideos neoplásicos diferenciados, aún cuando ellos no sean capaces de concentrar yodo radioactivo. La producción de Tg es baja en el cáncer pobremente diferenciado y ausente en el cáncer anaplásico<sup>7</sup>. La medición de sTg, medida bajo estimulación con TSH (endógena o con TSH recombinante humana [rhTSH]), es más sensible para la detección de recurrencia del CDT que la medida bajo terapia con LT4. La inyección de rhTSH generalmente produce un pico de ascenso promedio en la sTg al tercer día de la segunda inyección, pero ello es variable. Los valores de sTg, obtenidos con las dos inyecciones de rhTSH son en general similares a los alcanzados con la suspensión de LT4. Se estima que un 1 g de tejido neoplásico incrementa la sTg en 1 ng/mL durante el tratamiento con LT4 y en 2-10 ng/mL después de la estimulación con TSH (aumento de 10 veces). En un paciente con CDT sometido a tiroidectomía total y I<sup>131</sup>, el aumento de sTg indica progresión de la enfermedad<sup>6</sup>.

### **Tiroglobulina sérica en el período inmediatamente anterior a la ablación radioactiva del remanente tiroideo**

En el campo de la patología neoplásica existe una búsqueda permanente de marcadores precoces, tanto para detectar persistencia de enfermedad como la enfermedad metastásica; el cáncer diferenciado de tiroides no es la excepción, más aún considerando que en muchas ocasiones los primeros indicios de enfermedad persistente se obtienen al año del tratamiento estándar, que incluye tiroidectomía total o casi total y ablación con I<sup>131</sup>.

En el desarrollo de marcadores de enfermedad recurrente o persistente el valor de sTg, medida en el postoperatorio de la tiroidectomía total o casi total y previo a la administración de I<sup>131</sup>, ha tenido un rol poco claro, principalmente por el hecho que remanentes tiroideos postquirúrgicos pueden contribuir de forma substantiva y variable a incrementar dichos niveles. Algunos autores consideran que sólo los valores post ablativos de sTg serían un marcador tumoral confiable, ya que la tiroglobulina producida por el remanente tiroideo nor-

mal es indistinguible de aquella producida por las células tumorales; esta ha sido la postura que por años se ha impuesto en la comunidad científica.

Independiente de lo anterior, los estudios han sido consistentes en mostrar que los pacientes con recurrencia o persistencia de enfermedad tienen valores de sTg preablativa más elevados que aquellos individuos que se mantendrán en el futuro libres de enfermedad<sup>8</sup>.

Con este antecedente se ha postulado que la sTg preablativa se podrían utilizar como un indicador precoz para predecir persistencia o recurrencia de enfermedad; en un estudio de 366 pacientes con cáncer diferenciado de bajo riesgo, se encontró que el VPP para sobrevida libre de enfermedad fue 98% cuando la sTg preablativa era < 27,5 ng/mL con un seguimiento promedio de 8,3 años<sup>9</sup>. Se ha postulado incluso que pacientes con sTg preablativa ≤ 1 ng/mL y con anticuerpos antiTg negativos, podrían manejarse sólo con cirugía, ya que la ablación con yodo radioactivo no agregaría un beneficio respecto al pronóstico y sobrevida libre de enfermedad. Esto ha sido estudiado en un reciente trabajo de Vaisman et al, donde se reclutaron 104 pacientes con CDT de bajo riesgo utilizando como criterio una sTg preablativa < 1 ng/mL, medida a los 3 meses después de la cirugía, para decidir no realizar ablación con I<sup>131</sup>; con una media de seguimiento de 3,3 años, sólo un paciente (3,5%) requirió tratamiento con I<sup>131</sup> por sospecha de recidiva; así estos datos aportan otro elemento de juicio acerca de la indicación de tratamiento con I<sup>131</sup> en pacientes con CDT de bajo riesgo<sup>10</sup>.

Con respecto a los valores de corte de la sTg obtenida en el tiempo preablativo, que otorguen una sensibilidad y especificidad aceptables para poder catalogar un paciente como de bajo riesgo de persistencia o recurrencia de enfermedad, los distintos trabajos han mostrado cifras variables, siendo el principal factor diferencial la cuantía del remanente tiroideo, que depende en forma importante de la técnica quirúrgica y también si se incluye o no en el grupo estudiado a pacientes con metástasis a distancia; así, encontramos valores de corte entre 2 y 27,5 ng/mL en estudios que no incluyeron pacientes con metástasis al momento del diagnóstico<sup>8,9,11,12</sup>.

Las guías clínicas actuales otorgan distinta relevancia a la determinación de sTg preablativa; en la de ATA, actualizada a fines del año 2009<sup>3</sup>, se menciona que valores bajos de sTg tienen un excelente valor predictivo negativo para enfermedad residual, pero sin incluir este criterio en ninguna recomendación específica. Por el contrario, las recomendaciones de la LATS sugieren su medición rutinaria cuando la estimulación de TSH ha sido alcanzada por suspensión de la hormona tiroidea, ya que no existe claridad respecto del momento en que debe ser medida cuando la estimulación es con rTSH<sup>13</sup>. El consenso europeo recomienda la medición de sTg, incluso cuando la estimulación de TSH ha sido realizada con rTSH, recomendando en este caso hacer la medición al tercer día después de la segunda inyección de rTSH<sup>14</sup>.

En conclusión, los valores de sTg en el tiempo preablativo con yodo radioactivo son de utilidad como marcador pronóstico independiente, con un excelente VPN y sin un valor

## Artículo por Invitación

de corte claramente definido, que depende en gran medida del remanente tiroideo postquirúrgico. Sin embargo, valores de sTg preablativa  $< 1$  ng/mL son muy sensibles como elemento de predicción de una sobrevida libre de enfermedad, y en base a ello, podrían ser utilizados como un elemento adicional al decidir indicar terapia ablativa con  $I^{131}$  en pacientes de bajo riesgo.

### Tiroglobulina sérica en el seguimiento de pacientes que recibieron $I^{131}$

Como se mencionó, la mayor especificidad se obtiene después de eliminar el tejido tiroideo normal mediante la tiroidectomía total y ablación con yodo radioactivo. En esta condición cualquier nivel detectable de sTg indica un foco de tejido neoplásico. En estos pacientes, la mayor sensibilidad se logra midiendo sTg después de suspender LT4 por 3 a 4 semanas o usando rhTSH. De esta manera, una sTg estimulada indetectable y una ecografía cervical sin evidencias de recidiva aseguran que hubo ablación total del tejido normal y no habrá necesidad de realizar rastreo corporal total<sup>3,13,14</sup>. Un nivel de sTg  $< 0,5$  ng/mL estimulada con rhTSH señala con un 98-99,5% de probabilidades que ese paciente está libre de enfermedad<sup>3</sup>. Cerca de un 20% de pacientes que están clínicamente libres de enfermedad y que tienen valores de sTg indetectables durante la terapia supresora con LT4, presentarán niveles  $> 2$  ng/mL después de la estimulación con TSH, ya sea por suspensión de ésta o uso de rhTSH<sup>15</sup>. En un tercio de estos pacientes se demostrará persistencia o recurrencia de la enfermedad con incremento en los niveles de sTg, mientras los dos tercios restantes se mantendrán libre de enfermedad clínica, con sTg estables o en disminución a lo largo del tiempo. En pacientes con adenopatías muy pequeñas o tumores menos diferenciados la medición de sTg no estimulada tiene muy baja sensibilidad<sup>13</sup>.

La Asociación Latinoamericana de Tiroides (LATS) reconoce un grupo de muy bajo riesgo, que corresponde a aquellos pacientes con cáncer papilar puro unifocal  $\leq 1$  cm, que no compromete la cápsula y no tiene extensión ganglionar o a distancia (T1N0M0). Este grupo de pacientes no requiere de tratamiento con yodo radioactivo. Estos pacientes podrían ser seguidos bajo tratamiento con LT4, con medición de sTg, AcTg y ecografía cervical, inicialmente a los 6 meses y después anualmente<sup>13</sup>. Para este grupo, no existiría un nivel de corte de sTg; cualquier aumento de sTg a través del tiempo (asegurándose que TSH se mantenga estable) haría sospechar crecimiento de tejido tiroideo normal o patológico<sup>3</sup>.

En pacientes de bajo riesgo es decir, aquellos con cáncer exclusivamente papilar y cuyo tumor fue reseado macroscópicamente, confirmando en la biopsia que es un T1-2, N0, M0, en quienes el rastreo posterior al tratamiento demostró sólo captación en el lecho tiroideo, la Asociación Americana y Europea de Tiroides (ATA y ETA, respectivamente) recomiendan control a los 3-6 meses con sTg bajo tratamiento con LT4 y ecografía cervical<sup>3,14</sup>. Si en esa oportunidad la sTg está indetectable se mide sTg estimulada a los 12 meses y se hace ecografía cervical. Aquellos que tengan sTg indetecta-

ble, AcTg negativo y ecografía cervical negativa, pueden ser seguidos anualmente con medición de sTg bajo LT4. Estos pacientes no requerirán de rastreos diagnósticos. El momento de cuándo realizar nuevas mediciones de sTg estimulada se desconoce, especialmente en el grupo de pacientes libres de enfermedad en quienes una nueva sTg estimulada probablemente señale valores no detectables<sup>16</sup>.

Pacientes de riesgo intermedio o alto (ATA, LATS) deberán ser sometidos a los 6 a 12 meses a rastreo diagnóstico (con la menor dosis posible de  $I^{131}$ ), sTg estimulada y ecografía cervical examen que es altamente sensible para la detección de metástasis ganglionares. La medición de Tg en el lavado de la aguja de una punción ganglionar aumenta la sensibilidad de la punción y muchas veces tiene mayor sensibilidad que la citología<sup>2</sup>.

Existe un grupo de pacientes que mantienen niveles de sTg  $> 10$  ng/mL (con o sin LT4) o  $> 5$  ng/mL (con rhTSH) y en quienes las imágenes convencionales obtenidas por ecografía o resonancia magnética cervical, TAC helicoidal de tórax y rastreo corporal diagnóstico no demuestran evidencia de enfermedad. En estos pacientes se podría realizar un  $^{18}$ FDG-PET SCAN en estado hipotiroideo<sup>17</sup>. Si éste es también negativo, estaría indicado el tratamiento empírico con  $I^{131}$  (100-200 mCi) y rastreo posterior al tratamiento. Esta aproximación permitirá detectar la enfermedad persistente en 50% de los pacientes<sup>18</sup>.

Un grupo de pacientes que muchas veces nos complican, son aquellos que después de haber sido tratados con tiroidectomía total, ablación con yodo radioactivo, mantienen niveles de sTg estimulada de 1-10 ng/mL lo cual señala la persistencia de un pequeño volumen tisular. Alguno de estos pacientes normalizan posteriormente los niveles de sTg mientras que en otros la sTg continúa subiendo. La conducta de muchos especialistas es ser agresivos quirúrgicamente y realizar la remoción por mínimo que sea el tejido residual. Sin embargo, no hay evidencias actuales que actuando de este modo mejore el resultado final. Hay que recordar aunque sólo el 5% de los pacientes con cáncer papilar del tiroides, fallecen por su enfermedad y que 15-20% de pacientes de bajo riesgo, mantendrán niveles detectables de sTg estimulada<sup>3</sup>.

### El problema de los anticuerpos anti tiroglobulina

En pacientes que tienen AcTg positivos, un nivel indetectable de sTg no debe ser interpretado como evidencia de remisión. Estos individuos deben ser monitorizados periódicamente con ecografía cervical y rastreo diagnóstico con  $I^{131}$  en vez de medir sTg. Si existe sospecha de enfermedad metastásica deberán evaluarse con otras técnicas de imagen como TAC, RM o FDG PET<sup>9</sup>. Algunos han preconizado el uso del ARN mensajero de tiroglobulina en sangre, pero su extracción es compleja y no bien estandarizada, además que varios grupos cuestionan la especificidad de este mar-

## Artículo por Invitación

cador molecular<sup>19</sup>. Como se mencionó, la negativización de los AcTg durante el seguimiento puede considerarse *per se* como evidencia de remisión en este grupo de pacientes.

### Determinación de Tiroglobulina de Tg en el lavado de la aguja de punción de un ganglio

Frente al aumento de CDT descrito en los últimos años y el riesgo de al menos un 20% de recurrencia local<sup>20</sup>, especialmente localizados en grupos ganglionares cervicales del compartimiento central (nivel VI) y yugular (nivel II, III, IV) se hace necesario tener métodos más certeros y específicos que permitan distinguir las adenopatías cervicales metastásicas de las adenopatías inflamatorias con técnicas no influenciadas por la presencia de AcTg y capaces de detectar mínimas cantidades de células tumorales lo cual no es posible con los métodos descritos.

Actualmente la determinación de Tg (gTg) en el lavado de la aguja de punción de adenopatías sospechosas es considerada la técnica más sensible para detectar una metástasis cervical; el estudio cito-histológico de esas muestras da un 22% de falsos negativos o hasta 38% cuando existen cambios quísticos<sup>20-22</sup>.

La ecografía cervical junto con la sTg y en ausencia de AcTg, logran una sensibilidad de hasta 96% con operadores entrenados, pero pueden mostrar una menor especificidad cuando hay adenopatías inflamatorias o metástasis de otros cánceres no tiroideos<sup>20,23,24</sup>.

La técnica para medir gTg consiste en efectuar una punción bajo visión ecográfica de una adenopatía sospechosa de metástasis de CDT y realizar el estudio citológico en la forma habitual; además, debe lavarse la aguja con 1 mL de solución fisiológica para medir con técnica de quimioluminiscencia la gTg y AcTg en ese diluido. En forma simultánea se toman muestras para medir en sangre sTg y AcTg. Se considera como un resultado positivo para Tg en ganglio cualquier valor sobre los niveles de sTg; cuando los valores exceden el límite superior del ensayo se diluye la muestra 1/100 para obtener el valor real<sup>2,20,21</sup>. En pacientes con tiroidectomía total o casi total y yodo radioactivo ablativo posterior, la sTg y gTg son negativas; cuando estamos frente a metástasis ganglionar por CDT tendremos valores más altos en el ganglio que en sangre, habitualmente cientos de veces superiores a lo medido en sangre<sup>25,26</sup>. Esta técnica tiene la ventaja de ser de bajo costo, fácil de instalar en cualquier servicio, requiriendo habilidad y experiencia del operador, sin mayor riesgo para el paciente y no necesita la suspensión del tratamiento supresor con LT4.

La sensibilidad del método para detección de metástasis ganglionares en un estudio nacional realizado por los autores fue de 93,7% mientras que para la citología fue sólo 56,2%<sup>2</sup>.

La presencia de AcTg ya sean valores bajos o altos, subestima los niveles de sTg; el efecto sobre la Tg ganglionar es menos conocido y aún es posible que la medición no sea

afectada por los AcTg, que son un factor de duda diagnóstica<sup>2,14,20,25</sup>. Se pueden encontrar falsos positivos en Tg medida en punción ganglionar en pacientes que tienen elevados niveles de sTg debido a la contaminación con sangre al momento de la punción; por ello se considera un valor positivo en ganglio cuando este es más alto (al menos duplica) que lo detectado en sangre<sup>14,21,27</sup>.

Esta técnica no sirve para la evaluación de tumores que no producen Tg como es el caso del cáncer indiferenciado de tiroides<sup>25</sup>.

En suma la medición de sTg en ausencia de AcTg junto con la ecografía cervical, han reemplazado al rastreo diagnóstico y consituyen los pilares fundamentales para un buen seguimiento del CDT. La medición de sTg, inmediatamente antes del tratamiento con yodo radioactivo es una herramienta que no se puede despreciar y dado que es barata podría ayudar predictivamente respecto de lo que pasará durante el seguimiento. Finalmente, la medición de gTg en el lavado de la aguja de punción ganglionar, es también una técnica sencilla, económica y de mejor rendimiento que la citología, factible de utilizar en el seguimiento del paciente con CDT.

### Referencias

1. Van Herle AJ, Uller RP, Matthews NL, Brown J. 1973. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *Journal of Clinical Investigation* 52: 1320-1327.
2. Véliz J, Brantes S, Ramos C, Aguayo J, Cáceres E, Herrera M, et al. 2008. Utilidad de la detección de tiroglobulina en el aspirado de punción ganglionar cervical en el seguimiento de pacientes con cáncer papilar de tiroides. *Rev Med Chile* 136: 1107-1112.
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. 2009. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 19: 1167-214.
4. Spencer CA. 2004. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3702-3704.
5. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, Black E, Bornet H, Bourdoux P, et al. 1996. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 2<sup>nd</sup> Part: physicochemical characterization and certification. *Annales de Biologie Clinique (Paris)* 54: 343-348.
6. Demers LM, Spencer CA. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. [accessed 7-13-2002], <http://www.nacb.org/lmpg/thyroid/LMPH.stm>.
7. Francis Z, Schlumberger M. 2008. Serum thyroglobulin determination in thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 22: 1039-1046.
8. Sawka AM, Orlov S, Gelberg J, Stork B, Dowar M, Shaytzig M, et al. 2008. Prognostic value of postsurgical stimulated thyroglobulin levels after initial radioactive iodine therapy in well-differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck* 30: 693-700.
9. Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corssmit E, Pereira AM, et al. 2007. Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66: 58-64.

## Artículo por Invitación

10. Vaisman A, Orlov S, Yip J, Hu C, Lim T, Dowar M, et al. 2010. Application Of Post-Surgical Stimulated Thyroglobulin For Radioiodine Remnant Ablation Selection In Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma. *Head Neck* 32: 689-98.
11. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, et al. 2004. Predictive Value for Disease Progression of Serum Thyroglobulin Levels Measured in the Postoperative Period and After <sup>131</sup>I Ablation Therapy in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *The Journal of Nuclear Medicine* 45: 988-994.
12. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, et al. 2005. Serum thyroglobulin levels at the time of <sup>131</sup>I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1440-1445.
13. Pitoia F, Ward L, Wohlk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A, et al. 2009. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 53: 884-887.
14. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. 2006. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid cancer of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154: 787-803.
15. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. 2003. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1107-1111.
16. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, et al. 2008. Limited value of repeat recombinant thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSHstimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 76-81.
17. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, Auperin A, Corone C, Jacene HA, et al. 2009. Assessment of the incremental value of recombinant TSH stimulation before 2-[<sup>18</sup>F]-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1310-1316.
18. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. 1997. 131-I Therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 7: 273-276.
19. Elisei R, Vivaldi A, Agate L, Molinaro E, Nencetti C, Grasso L, et al. 2004. Low specificity of blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid assay prevents its use in the follow-up of differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 33-39.
20. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M. 2003. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 97: 90-96.
21. Baskin HJ. 2004. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. *Thyroid* 14: 959-963.
22. Cignarelli M, Ambrosi A, Marino A, Lamacchia O, Campo M, Picca G, et al. 2003. Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. *Thyroid* 13: 1163-1167.
23. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G. 2004. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab*; 89: 3402-3407.
24. Üstün M, Risberg B, Davidson B, Berener A. 2002. Cystic change in metastatic lymph nodes: A common diagnostic pitfall in fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 27: 387-392.
25. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S 2006. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1364-1369.
26. Cunha N, Rodrigues F, Curadov F, Ilheu O, Cruz C, Naidenov P. 2007. Thyroglobulin detection in fine needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 157: 101-107.
27. Urano T, Miyauchi A, Shimizu K, Tomoda C, Takamura Y, Ito Y, et al. 2005. Usefulness of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens for diagnosing cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *World J Surg* 29: 483-485.

## Artículo por Invitación

# Utilidad e interpretación de la biopsia tiroidea por punción con aguja fina

Claudia Campusano M.<sup>1</sup>, Antonieta Solar G<sup>2</sup>, José Miguel Domínguez R-T<sup>1</sup> y Lorena Mosso G.<sup>1</sup>

## Use and interpretation of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules

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

Correspondencia a:  
Claudia Campusano M.  
Departamento de Endocrinología  
Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Lira 85, 5° piso  
Santiago, Chile.  
Fono: (562) 354 3095  
Fax: (562) 638 5675  
E-mail: ccampusam@med.puc.cl

Recibido: 27 de Mayo de 2010  
Aceptado: 15 de Junio de 2010

*Fine needle thyroid biopsy is a safe and cost effective diagnostic method for thyroid nodules. Its use has reduced the number of unnecessary thyroidectomies, performed to excise thyroid nodules. Since it is an invasive diagnostic method, its indications should be specified according to ultrasonographic criteria. The massive use of fine needle biopsies increase the number of unsatisfactory samples and indeterminate results. Although it is possible to obtain biopsies from exceedingly small nodules, the clinical significance of these small carcinomas is not yet defined. Ultrasonography, immunohistochemical markers such as cytokeratin, 19, HBME-1, galectin 3) and genetic determinants such as oncogene RET/PTC, 1, 2, 3, RAS oncogene and BRAF V600E mutation along with clinical follow up, will readily identify those patients that are benefited with fine needle biopsies.*

**Key words:** Biopsy thyroid, thyroid nodule, thyroid cancer, FNA.

### Introducción

Los nódulos tiroideos, únicos o múltiples, son un hallazgo frecuente; su prevalencia varía según el método con que se evalúan. En el gran estudio poblacional de Framingham, se diagnosticaron por palpación nódulos tiroideos en el 6,4% de las mujeres y 1,5% de los hombres; además, se observó la aparición de nódulos en 0,1% por año de observación. Si bien esto ya convierte a esta condición en muy prevalente, la masificación de la ecotomografía cervical hace que se encuentren nódulos tiroideos hasta en el 70% de la población femenina no seleccionada<sup>1</sup>.

Hay que destacar que en aquellos pacientes con hallazgo clínico de un nódulo, la ecografía detecta en 20 a 40% de los casos nódulos adicionales. Estos datos permiten entender por qué es difícil precisar la correcta incidencia de malignidad en los nódulos, ya que dependiendo de la fineza del método diagnóstico ésta varía sustancialmente, fluctuando entre el 4 y 8% de ellos<sup>2,3</sup>.

El estudio de los nódulos tiroideos está orientado principalmente a decidir qué casos deberán ser sometidos a cirugía. La indicación de tiroidectomía en nódulos tiroideos está dada principalmente por la posibilidad o certeza de malignidad y, en casos cada vez menos frecuentes, por el efecto de masa o

compresión de un bocio nodular benigno.

El estudio básico de los nódulos tiroideos incluye la evaluación de la funcionalidad tiroidea con medición de al menos TSH y el estudio histológico del nódulo. Esto se aplica a todos los nódulos mayores de 1 cm y a los menores con características que los hacen sospechosos de mayor riesgo. Condiciones sospechosas propias del paciente son el antecedente de radiación cervical, el pertenecer a una familia con cáncer tiroideo de tipo familiar y la presencia de adenopatías cervicales sospechosas. También deben considerarse las características ecográficas específicas del nódulo tal como se detalla más adelante. Se excluyen de ser "obligatoriamente" biopsiados los nódulos de menos de 1 cm que no tengan algunas de las características enunciadas antes, los quistes simples, algunos nódulos estables en un muy largo tiempo de observación y los de pacientes en cuyo caso no implique un cambio de conducta el conocer la histología de ese nódulo<sup>4-7</sup>.

Para la adecuada realización de este examen, se requieren operadores entrenados y expertos (se ha definido como experto a aquel operador que ha realizado más de 200 procedimientos). Es sabido que la tasa de muestras insuficientes es mayor en operadores menos experimentados; en los expertos este problema ocurre en menos del 10% de las punciones. Lo mismo se aplica al patólogo que analiza la muestra, en

especial en los centros donde se utiliza la técnica del frotis (citología) para el análisis de ella.

### Utilidad de la ecografía en el estudio de los nódulos tiroideos

El uso de la ecografía en patología nodular tiroidea permite identificar nódulos de hasta 2 mm de diámetro y es un valioso complemento de la clínica respecto del conocimiento de la estructura de los nódulos, para la estratificación del riesgo de cáncer, como guía para la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) en nódulos no palpables o estructuralmente heterogéneos y durante procedimientos como la inyección intranodular de etanol<sup>4-6</sup>.

Del total de información que aporta la ecografía de los nódulos tiroideos, destacan la cuantificación del tamaño, el poder determinar si la estructura es sólida y/o quística, la forma (relación alto/ancho), ecogenicidad, características de los bordes, presencia de calcificaciones y halo perinodular, patrón del flujo vascular al estudio con Doppler y detección de invasión local extratiroidea o compromiso de linfonodos vecinos<sup>6</sup>.

Todos los factores precedentes han sido evaluados en cuanto a su asociación con malignidad, encontrándose resultados diversos. Entre las características ecográficas asociadas a malignidad destacan la hipocogenicidad del nódulo, la presencia de microcalcificaciones que corresponden en gran medida a cuerpos de psamomma, altamente sugerentes de carcinoma papilar, bordes irregulares o poco definidos, ausencia de halo hipocogénico fino, predominio de flujo vascular central al estudio con Doppler color y la invasión de estructuras vecinas o ganglionares<sup>3,8,9</sup>.

Considerando la variedad existente de características ecográficas asociadas a malignidad, se ha intentado identificar a las más influyentes y desarrollar modelos predictores, que permitan concentrar el estudio con PAAF en los nódulos de mayor riesgo y disminuir el número de biopsias innecesarias. Entre ellos, destacan dos modelos desarrollados en nuestro país. Uno es el TIRADS, que clasifica los nódulos tiroideos en 6 categorías, definidas por la presencia o ausencia de las características ecográficas señaladas, que estiman el riesgo de cáncer tiroideo. Su aplicación prospectiva mostró mayor prevalencia de cáncer conforme se avanzó en las categorías definidas, con valor predictivo negativo y precisión diagnóstica de 88% y 94%, respectivamente<sup>10</sup>.

El segundo modelo considera sólo tres de las variables señaladas (hipocogenicidad, bordes irregulares y microcalcificaciones) y evalúa el riesgo de cáncer según su presencia<sup>11</sup>. Su aplicación prospectiva mostró que la presencia de las tres características ecográficas analizadas, era altamente sugerente de cáncer ("likelihood ratio"<sup>12</sup>), mientras que en ausencia de ellas sólo fue 0,01 (datos no publicados).

Pese al desarrollo de modelos predictores y escalas de puntaje, en la actualidad no existe consenso y las guías internacionales aún sugieren, una vez descartado el hipertiroidismo por nódulo hiperfuncionante, realizar PAAF en todos los

nódulos tiroideos de 1 cm o más de diámetro, y en aquellos más pequeños en pacientes de mayor riesgo<sup>3,8,9,12</sup>. Entre los factores de riesgo se encuentran las características ecográficas descritas, el antecedente personal de exposición a radiación cervical, historia de cáncer diferenciado de tiroides en familiares de primer grado y el antecedente de síndromes tumorales familiares, entre otros<sup>3</sup>.

### Técnica de la punción tiroidea

La realización de una biopsia tiroidea por punción es un procedimiento ambulatorio, relativamente simple y bien tolerado por los pacientes. De acuerdo a la complejidad del centro y de la disponibilidad de equipamiento, las biopsias podrán ser realizadas en base a la palpación o bajo la guía de la visión ecográfica. Puede realizarse con o sin anestesia local (anestesia de la piel, trayecto de aguja hasta la tiroides y cápsula tiroidea). En casos de nódulos palpables pequeños, la infiltración con anestesia local puede producir dificultades en la palpación del nódulo en el momento de realizar la punción para la obtención de la muestra. En los casos en que el procedimiento se haga bajo visión ecográfica no existe este problema y la anestesia local permite tomar varias muestras con menos molestias para el paciente.

La punción bajo visión ecográfica está indicada obligatoriamente en todos los nódulos no palpables o de difícil localización. En los palpables es ventajoso realizar también el procedimiento ya que permite seguridad en cuanto a la localización de la aguja e incluso tomar muestras diferenciadas de diferentes zonas de un mismo nódulo o de la parte sólida de una lesión sólido-quística. También facilita, en el caso de contar con un equipo con Doppler, evaluar la mejor zona de entrada, lejos de vasos sanguíneos y minimizando el riesgo de sangrado post punción.

Las 3 técnicas descritas para este procedimiento son:

**Biopsia por aspiración con aguja fina:** Es la técnica más usada; se trata de un procedimiento sencillo y de muy baja morbilidad. En la técnica clásica se utiliza una aguja 24 a 27 Gauge conectada a una jeringa de 10 ó 20 ml con algún dispositivo que permita realizar succión mantenida o intermitente. Se pueden llevar a cabo varias punciones dentro del mismo nódulo. En la actualidad se realiza también con agujas más gruesas 18 a 21 G, que permiten tomar muestras más grandes y según las características del nódulo, pequeños cilindros de tejido. La muestra obtenida puede ser extendida en placas para citología o centrifugada y examinada con técnica histológica de block celular. El riesgo de esta técnica es la hemorragia y la molestia del paciente. Desde el punto de vista de la anatomía patológica, con las agujas más gruesas se obtienen muestras más grandes pero con mayor cantidad de sangre, lo que empeora el rendimiento citológico, pero mejora el histológico.

**Punción con aguja fina por capilaridad:** Se utiliza una aguja 24 a 27 G y sin aplicar presión negativa se punciona

## Artículo por Invitación

repetidamente el nódulo (habitualmente 5 a 7 veces) y se obtienen células que se extienden para realizar estudio citológico. Esta técnica es usada en centros norteamericanos<sup>3</sup> con citólogos expertos, pero está en retirada por la mayor tasa de muestras insuficientes.

**Biopsia "core":** se realiza mediante el uso de agujas cortantes como el TruCut®. Permite tomar muestras más grandes de una sola zona del nódulo. Es una técnica de uso poco frecuente dado que tiene mayor riesgo de sangrado, menor control de profundidad de corte y es más dolorosa para el paciente<sup>13</sup>.

Entre los meses de Agosto de 2008 y Diciembre de 2009, en el Centro de Tiroides de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile se realizaron 1.108 punciones de nódulos tiroideos en 917 pacientes (edad  $51 \pm 15$  años, 88% sexo femenino). El tamaño de los nódulos puncionados fluctuó entre 3 y 57 mm; 33% de ellos tenían menos de 10 mm de diámetro mayor. El estudio histológico de la muestra obtenida por PAAF concluyó nódulo o quiste coloidal en 691 (62,4%), tiroiditis en 122 (11%), carcinoma papilar en 81 (7,3%), lesión folicular en 54 (4,9%), sospechoso o indeterminado en 40 (3,6%), carcinoma medular en 4 (0,4 %). Hubo 10% de muestras insuficientes para llegar a un diagnóstico, las que incluyen el análisis de líquido aspirado desde quistes simples. La prevalencia de muestras insuficientes fue significativamente superior entre los nódulos menores a 10 mm respecto a aquéllos de 10 o más mm de diámetro (17,8 vs 6,3%,  $p < 0,001$ ; OR (IC 95%): 3,2 (2,1-4,9). Entre los 77 casos en que el estudio histológico de la muestra obtenida por PAAF concluyó carcinoma papilar y que fueron sometidos a tiroidectomía total, el estudio de la pieza operatoria confirmó el diagnóstico en 76 (98,7%).

### Visión desde la anatomía patológica de la punción aspirativa con aguja fina del tiroides

Una biopsia hecha por punción con aguja fina corresponde a una microbiopsia. El material que se obtiene está constituido por fragmentos diminutos de tejido, células aisladas y células dispuestas en grupos y agregados. Los fragmentos de tejidos, la mayor parte de las veces, conservan la arquitectura de la lesión aspirada.

Una muestra adecuada se define por su calidad y cantidad y todo material obtenido por aspiración debe ser técnicamente útil, es decir, el tejido debe estar bien preservado y bien procesado.

Una muestra insuficiente es siempre no diagnóstica, pero un espécimen suficiente puede ser no diagnóstico porque tiene características que no son específicas o concluyentes respecto de una entidad en particular<sup>14</sup>.

Una muestra se considera no diagnóstica o insuficiente cuando contiene menos de 6 grupos de células foliculares

(bien teñidas, sin distorsión ni obstrucción), con al menos 10 células por grupo, idealmente en una sola lámina. Excepciones a estos requisitos son los nódulos sólidos con atipia citológica, nódulos en pacientes con tiroiditis que pueden contener sólo células inflamatorias y los nódulos coloides en cuyas muestras hay coloide espeso y abundante. En todos estos casos se puede dar un informe sin considerar un número mínimo de células.

No hay acuerdo en la forma de procesamiento óptimo del material de biopsia<sup>15</sup>. Aunque existen muchos estudios que han intentado determinar cuál es el mejor método, hasta el momento ninguno de estos aporta buena evidencia que apoye un método sobre otro, pues la mayoría tiene errores de sesgo en sus interpretaciones. Tratar de averiguar cuál es la mejor forma de procesar estas biopsias es muy difícil ya que cada patólogo al momento de decidir escoge el método que le es más familiar. Como cada método de procesamiento del espécimen produce artefactos distintos<sup>16</sup>, el patólogo debe estar habituado con los artefactos de procesamiento de su laboratorio. Un procesamiento óptimo es aquel que tiene por resultado un diagnóstico preciso. Cada laboratorio debiese analizar sus resultados y elegir la técnica que le permita alcanzar la mayor precisión diagnóstica.

Existen distintos métodos de recolección, fijación, procesamiento y tinción<sup>17</sup>. Para la recolección y preparación de la muestra, el material aspirado en la punción de un nódulo tiroideo puede analizarse como un frotis directo (la muestra aspirada se extiende directamente en el porta-objeto y luego se fija o se seca al aire) o un block celular. Para esto, la muestra se recolecta en un frasco o tubo con formalina neutra al 10%. Luego se examina el sedimento, coágulo de sangre y fragmentos diminutos de tejido, que son procesados e incluidos en parafina y teñidos con hematoxilina eosina u otras técnicas. Conserva la citomorfología y la arquitectura tisular.

También existen diversas alternativas para la tinción de la muestra. La tinción de Papanicolaou es la más utilizada en la práctica citopatológica. La hematoxilina eosina se utiliza en los blocks celulares y también en los frotis. Además, existe un gran número de técnicas especiales que están disponibles para propósitos específicos. Entre ellas está la inmunohistoquímica. Todas las lesiones tiroideas derivadas del epitelio folicular expresan el factor de transcripción TTF1 y tiroglobulina. Ambas tinciones son útiles para distinguir entre tumores tiroideos primarios *versus* tumores secundarios. El diagnóstico de carcinoma medular en las punciones de tiroides se puede realizar mediante tinciones inmunohistoquímicas para calcitonina y para el péptido asociado al gen de la calcitonina. El carcinoma medular también es positivo con el anticuerpo monoclonal contra el antígeno carcinoembrionario (CEA) y para cromogranina, sinaptofisina, marcadores neuroendocrinos generales y para TTF1<sup>18,19</sup>.

Se han descrito numerosos marcadores inmunohistoquímicos para distinguir entre carcinoma papilar y otras lesiones derivadas del epitelio folicular. De todos estos marcadores, los que han demostrado una sensibilidad y especificidad aceptables son la citoqueratina 19 (CK 19), HBME-1 y la ga-

## Artículo por Invitación

lectina-3. Sin embargo, ninguno de estos marcadores por sí solo, especialmente la CK 19 y la galectina, son lo suficientemente específicos como para ser usados como marcadores diagnósticos de carcinoma papilar ya que pueden estar positivos en tiroiditis linfocitaria crónica y en focos de epitelio reactivo post punción<sup>19,20,22-24</sup>. También ha sido propuesto el uso de HBME-1 y galectina 3 como marcador de neoplasias foliculares malignas.

La recomendación es que si para hacer el diagnóstico citológico de carcinoma papilar se necesita apoyo de inmunohistoquímica, ésta debe realizarse en material suficiente como es un block celular, debe constar de un panel que incluya los tres marcadores mencionados, ser interpretada con cuidado y correlacionar su resultado con la citomorfología<sup>19</sup>.

Además de los avances en relación a inmunohistoquímica, en la última década ha habido diversos hallazgos sobre eventos biológicos y determinantes genéticos que participan en la patogénesis de los tumores tiroideos. Los reordenamientos del gen RET, conocidos como oncogen RET/PTC, han sido identificados en el carcinoma papilar de tiroides<sup>20</sup>. RET/PTC 1, 2 y 3 son las formas más comunes en el carcinoma papilar esporádico<sup>21</sup>. Existen varios trabajos que han investigado su expresión en la punciones tiroideas con resultados que varían entre 6% y 25%<sup>25-27</sup>, pero la expresión de RET/PTC existe también en lesiones benignas como tiroiditis de Hashimoto, adenomas foliculares e hiperplasia folicular, entre otras<sup>19</sup>. Es por esto que sólo utilizar el análisis de RET/PTC para hacer el diagnóstico de carcinoma papilar en una PAAF tiroidea parece insuficiente y poco confiable.

La activación del oncogén RAS se considera parte importante en el desarrollo del cáncer. Este oncogén regula varias vías que contribuyen a la transformación celular. La mutación activante en el gen BRAF ha sido descrita en el cáncer papilar de tiroides<sup>26</sup>. Esta mutación se ha encontrado en 29 a 69% de carcinomas papilares, 13% de los carcinomas poco diferenciados y en 10% de los carcinomas anaplásticos<sup>26,27</sup>. Casi no existe concordancia entre el carcinoma papilar con reordenamiento del RET/PTC y las mutaciones de RAF o RAS. El análisis mutacional de BRAF en PAAF tiroideas ha demostrado ser de utilidad lo que apoya el rol del análisis mutacional de BRAF en los casos poco concluyentes de carcinoma papilar. Sin embargo, se sabe que las mutaciones de BRAF son más frecuentes en la variante clásica que en la variante folicular de carcinoma papilar; como esta última es la que causa mayor cantidad de diagnósticos poco concluyentes, el test para la mutación de BRAF puede ser de poca utilidad clínica. Algunos autores han sugerido que ya que las mutaciones de BRAF, los reordenamientos de RET/PTC y las mutaciones de RAS son independientes, podría ser útil analizar múltiples marcadores en una misma PAAF para hacer el diagnóstico de carcinoma papilar<sup>28</sup>.

Otra técnica nueva en este ámbito es la de los microarreglos de DNA. Estudios recientes han demostrado que distingue exitosamente entre la mayoría de las lesiones benignas y malignas del tiroides, pero las lesiones que mediante este tipo de análisis fueron clasificadas como indeterminadas

correspondían a casos de la variante folicular de carcinoma papilar<sup>29</sup>.

Todos los estudios mencionados muestran un gran potencial para mejorar la eficacia diagnóstica de las punciones tiroideas. Sin embargo, todavía falta que sean probados en más casos y por ahora la cito morfología se mantiene como el estándar de oro en la PAAF.

### Nomenclatura y terminología: Sistema de Bethesda para informar citopatología tiroidea

En octubre de 2007 se llevo a cabo en Bethesda, EEUU: "The National Cancer Institute thyroid fine needle aspiraton State of Science Conference" para unificar los criterios diagnósticos<sup>14,30,31</sup>.

De acuerdo a estas pautas, los resultados del análisis diagnóstico se expresan como:

- **No diagnóstico o Insuficiente:** Líquido de quiste, muestra virtualmente acelular y otros (precipitado hemorrágico, artefacto de coagulación, etc).
- **Benigno:** Nódulo benigno folicular (nódulo adenomatoide, nódulo coloideo, etc.), tiroiditis linfocitaria o granulomatosa en un contexto clínico adecuado.
- **Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto.**
- **Neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular:** Especificar si es de tipo oncocítico.
- **Sospechoso de malignidad:** Sospechoso de carcinoma papilar, medular o de carcinoma metastático o linfoma.
- **Maligno:** Carcinoma papilar del tiroides, carcinoma pobremente diferenciado, carcinoma medular del tiroides, carcinoma anaplástico, carcinoma espinocelular, carcinoma con características mixtas, carcinoma metastático, linfoma no Hodgkin y otros.

Una consideración especial merece el problema clínico que se plantea cuando la PAAF es informada como lesión folicular. El término folicular o patrón folicular se refiere a entidades que presentan arquitectura folicular y excluye lesiones con otros patrones morfológicos como el carcinoma papilar, entre otros. El mayor problema de la citopatología tiroidea es diferenciar entre los variados tipos de lesiones tiroideas con patrón folicular: nódulo hiperplástico adenomatoide, adenoma folicular, carcinoma folicular y la variante folicular del carcinoma papilar. La mayoría de estos casos caen en la categoría de lesiones indeterminadas y son diagnosticados como lesión o neoplasia folicular y se recomienda una resección completa de la lesión para el diagnóstico definitivo mediante el examen histopatológico.

La categoría indeterminada corresponde al 20% de los aspirados suficientes o adecuados. Se ha demostrado que 14 a 20% de estos casos corresponde a neoplasias malignas. La mayoría de los casos son adenomas foliculares y 5 a 20% son otras entidades no neoplásicas. Esta alta tasa de lesiones be-

## Artículo por Invitación

nignas que son operadas ocurre porque la PAAF no es capaz de distinguir entre adenoma folicular y carcinoma folicular. La diferencia se hace demostrando en el examen histopatológico invasión capsular o vascular<sup>32</sup> lo que es imposible de conseguir a través de una muestra muy parcelar obtenida por una aguja.

Las lesiones con patrón folicular también incluyen la variante folicular de carcinoma papilar, dada su arquitectura folicular. Los criterios citológicos específicos para carcinoma papilar permiten diferenciarlos de los adenomas y carcinomas foliculares. En la ausencia de características nucleares específicas en una muestra citológica, este tipo de lesión debe ser interpretada como neoplasia folicular con características sospechosas de carcinoma papilar<sup>32</sup>.

El diagnóstico "Atipia de significado incierto o lesión folicular de significado incierto", se reserva para las muestras que contienen células (foliculares, linfoides u otras) con atipia nuclear y/o arquitectural que no es suficiente para ser clasificada como sospechosa, pero es más marcada de lo que se puede adjudicar a cambios benignos. En términos generales, la conducta clínica recomendada en estos casos es repetir la biopsia después de un intervalo adecuado. En esta categoría se incluyen los siguientes hallazgos o situaciones: a) muestra con población prominente de microfoliculos, pero que no alcanza a satisfacer los criterios de neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular; b) predominio de células oncocíticas en un aspirado hipocelular, con escaso coloide; c) cuando la interpretación de la atipia citológica es dificultada por un artefacto de preparación; d) muestra moderada o marcadamente celular compuesta casi exclusivamente de células oncocíticas, pero el contexto clínico sugiere un nódulo oncocítico benigno (tiroiditis linfocítica o bocio multinodular); e) características focales sugerentes de carcinoma papilar en una muestra que sin estos hallazgos sería benigna (tiroiditis de Hashimoto o muestras con abundante coloide y células normotípicas); f) células que supuestamente revisten un quiste, con atipias nucleares; g) pequeña proporción de las células de la muestra con núcleos grandes y nucléolo prominente, infiltrado linfoide atípico pero con un grado de atipia insuficiente para caer en la categoría de sospechoso de malignidad (se sugiere repetir la punción para obtener material para citometría de flujo).

El diagnóstico de "Neoplasia folicular o sospechoso de neoplasia folicular" corresponde a células foliculares, la mayoría con un patrón arquitectural alterado por superposición celular significativa y/o formación de microfoliculos; los casos con características de carcinoma papilar son excluidos de esta categoría. Específicamente, los criterios morfológicos son: muestra moderada o marcadamente celular, alteración significativa de la arquitectura folicular (agrupamiento celular, microfoliculos y células foliculares dispersas), núcleos redondeados y levemente hiperromáticos, con nucléolo no aparente atipia nuclear (núcleos grandes de tamaño variable y nucléolo prominente), coloide escaso o ausente<sup>31</sup>.

Debe hacerse una consideración especial respecto de pacientes que han sido tratados con radioyodo, cabimazol,

metimazol, propiltiouracilo y otros agentes farmacológicos que pueden inducir un aumento del tamaño nuclear. Cuando estos cambios son leves y están acompañados de una historia clínica característica, contando con el antecedente del tratamiento, se puede dar una interpretación benigna ya que es raro encontrar aumento aislado del tamaño nuclear, con nucléolo prominente, en nódulos tiroideos benignos; el hecho, por si solo, no es indicador de malignidad. Sin embargo, en algunos pacientes los cambios pueden ser extremos y plantean la posibilidad de un carcinoma papilar u otra neoplasia maligna; estos casos deben ser diagnosticados como atipia de significado incierto<sup>33</sup>.

## Conclusiones

La biopsia con aguja fina es una técnica simple y de costo razonable que posee una alta sensibilidad y especificidad en manos expertas y es el método más seguro y costo efectivo en la evaluación del nódulo tiroideo. Su uso ha permitido disminuir el número de tiroidectomías innecesarias en una condición clínica de altísima prevalencia como lo es el nódulo tiroideo. Pese a lo anterior, debemos tener siempre presente que es una técnica invasiva y su uso debe idealmente racionalizarse y focalizarse mediante el avance de las técnicas y criterios radiológicos.

Debemos tener presente que la masificación de la PAAF, sin un criterio adecuado, aumentará el número de muestras insatisfactorias, así como de resultados indeterminados. Por otra parte, aunque técnicamente sea posible efectuar PAAF de nódulos muy pequeños, el significado clínico de los cánceres muy pequeños es aún un tema por definir.

La mejoría que está ocurriendo con las técnicas nos puede llevar a diagnosticar cánceres tiroideos de la misma manera en que los encontramos en los ya clásicos estudios de autopsias, en que se describen focos de carcinoma papilar en hasta un 30% de los tiroides estudiados dirigidamente, dependiendo del número de cortes realizados.

El avance en las técnicas de estudio ecográfico así como en los marcadores moleculares, unido al seguimiento clínico de los pacientes, nos permitirá identificar a los individuos que estamos realmente beneficiando con la PAAF y no someterlos a tiroidectomías o riesgos innecesarios.

## Referencias

1. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. 1985. The Aging Thyroid: Thyroid Deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 145: 1386-1388.
2. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. 1994. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 154: 1838-1840.
3. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. 2009. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 19: 1167-1214.

## Artículo por Invitación

4. De Fiori E, Rampinelli C, Turco F, Bonello L, Bellomi M. 2010. Role of operator experience in ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. *Radiol Med* [Epub ahead of print]
5. Hegedus L. 2004. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 351: 1764-1771.
6. Gharib H, Papini E. 2007. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36: 707-735, vi.
7. Campusano MC, et al. 2004. Consenso de diagnóstico y manejo de los nódulos tiroideos no palpables. *Rev Med Chile* 132: 1249-1255.
8. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. 2005. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 237: 794-800.
9. Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini ME, et al. 2006. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 12: 63-102.
10. Horvath E, Majlis S, Rossi R, Franco C, Niedmann JP, Castro A, et al. 2009. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1748-1751.
11. Domínguez JM, Baudrand R, Arteaga E, Campusano C, González G, Mosso L, et al. 2009. An ultrasound score to predict the presence of papillary thyroid carcinoma. [Preliminary report]. *Rev Med Chile* 137: 1031-1036.
12. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. 2006. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154: 787-803.
13. Polyzos SA, Anastasilakis AD. 2009. Clinical complications following thyroid fine-needle biopsy: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 71: 157-165.
14. Baloch ZW, Cibas ES, Clark DP, et al. 2008. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. *Cytojournal* 7: 5-6.
15. Scott L, Boerner SLA. 2010. En: *Biopsy interpretation of the thyroid*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, USA.
16. Afify AM, Liu J, Al-Khafaji BM. 2001. Cytologic artifacts and pitfalls of thyroid fine-needle aspiration using ThinPrep: a comparative retrospective review. *Cancer* 93: 179-186.
17. Kini SR. 2008. En: *Thyroid cytopathology an atlas and text*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins USA.
18. Collins BT, Cramer HM, Tabatowski K, Hearn S, Raminhos A, Lampe H. 1995. Fine needle aspiration of medullary carcinoma of the thyroid. Cytomorphology, immunocytochemistry and electron microscopy. *Acta Cytol* 39: 920-930.
19. Baloch ZW, LiVolsi VA. 2008. Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 22: 929-939.
20. Nikiforov YE. 2002. RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. *Endocr Pathol*. Spring 2002; 13: 3-16.
21. Fischer AH, Bond JA, Taysavang P, Battles OE, Wynford-Thomas D. 1998. Papillary thyroid carcinoma oncogene (RET/PTC) alters the nuclear envelope and chromatin structure. *Am J Pathol* 153: 1443-1450.
22. Cheung CC, Ezzat S, Freeman JL, Rosen IB, Asa SL. 2001. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Mod Pathol* 14: 338-342.
23. Sapio MR, Guerra A, Posca D, et al. 2007. Combined analysis of galectin-3 and BRAFV600E improves the accuracy of fine-needle aspiration biopsy with cytological findings suspicious for papillary thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 14: 1089-1097.
24. Barroeta JE, Baloch ZW, Lal P, Pasha TL, Zhang PJ, LiVolsi VA. 2006. Diagnostic value of differential expression of CK19, Galectin-3, HBME-1, ERK, RET, and p16 in benign and malignant follicular-derived lesions of the thyroid: an immunohistochemical tissue microarray analysis. *Endocr Pathol* Fall17: 225-234.
25. Domingues R, Mendonca E, Sobrinho L, Bugalho MJ. 2005. Searching for RET/PTC rearrangements and BRAF V599E mutation in thyroid aspirates might contribute to establish a preoperative diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Cytopathology* 16: 27-31.
26. Cohen Y, Xing M, Mambo E, et al. 2004. BRAF mutation in papillary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 95: 625-627.
27. Begum S, Rosenbaum E, Henrique R, Cohen Y, Sidransky D, Westra WH. 2004. BRAF mutations in anaplastic thyroid carcinoma: implications for tumor origin, diagnosis and treatment. *Mod Pathol* 17:1359-1363.
28. Pizzolanti G, Russo L, Richiusa P, et al. 2007. Fine-needle aspiration molecular analysis for the diagnosis of papillary thyroid carcinoma through BRAF V600E mutation and RET/PTC rearrangement. *Thyroid* 17: 1109-1115.
29. Lubitz CC, Ugras SK, Kazam JJ, et al. 2006. Microarray analysis of thyroid nodule fine-needle aspirates accurately classifies benign and malignant lesions. *J Mol Diagn* 8: 490-498; quiz 528.
30. Syed Z, Ali ESC. 2010. En: *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*. New York: Springer, USA.
31. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. 2008. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 36: 425-437.
32. Deveci MS, Deveci G, LiVolsi VA, Baloch ZW. 2006. Fine-needle aspiration of follicular lesions of the thyroid. Diagnosis and follow-up. *Cytojournal* 7: 3- 9.
33. Smejkal V, Smejkalová E, Rosa M, Zeman V, Smetana K. 1985. Cytologic changes simulating malignancy in thyrotoxic goiters treated with carbimazole. *Acta Cytol* 29 (2): 173-178.

## Artículo por Invitación

# Atrofia urogenital: seguridad del tratamiento con estrógenos vaginales

Paulina Villaseca D.<sup>1</sup>

## Safety of vaginal estrogens for urogenital atrophy

<sup>1</sup>Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a:  
Dra. Paulina Villaseca D.  
Dpto. Endocrinología  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Fono: 3543095  
E-mail: pvillase@med.puc.cl

Recibido: 14 de Junio de 2010  
Aceptado: 15 de Junio de 2010

*Urogenital atrophy is characterized by dryness, inflammation, and thinning of the epithelial lining of the vagina and lower urinary tract due to estrogen decline. Local estrogen therapy is effective to relieve signs and symptoms of vaginal atrophy without causing an elevation of serum estrogen levels. Although there are no big studies addressing the safety of this type of treatment, it can be maintained over long periods to avoid annoying symptoms. Special care must be taken with women with breast cancer in whom the effective dose must be titrated to avoid an increase in serum estrogens over the levels usually observed in postmenopausal women.*

**Key words:** urogenital atrophy, vaginal estrogen, the female climacteric.

La sintomatología urogenital por atrofia es de gran prevalencia en la mujer postmenopáusica, es progresiva y no se resuelve en el tiempo<sup>1</sup>; constituye la principal causa de consulta ginecológica en la mujer senescente.

Entre un 10 y 40% de las mujeres se quejan de síntomas relacionados a la atrofia urogenital, que son: sequedad vaginal, prurito vulvo vaginal, dispareunia, disuria e infecciones vaginales y urinarias recurrentes. En el proceso de atrofia urogenital ocurre pérdida de los pliegues vaginales, adelgazamiento de la mucosa y de la pared muscular, y pérdida de las terminaciones sensitivas de la mucosa y disminución de la vascularización, con la consecuente pérdida de la capacidad de respuesta excitatoria sexual. Por otro lado, la pérdida de glicógeno en la mucosa, sustrato de los bacilos de Doderlain, hace a ese tejido vulnerable a infecciones<sup>2,3</sup>.

La salud y conservación urogenital es un factor determinante para la calidad de vida y la función sexual de la mujer. Este hecho fue objetivado en un estudio latinoamericano multicéntrico en 7.243 mujeres de edades entre 40 y 59 años, que reveló en ellas una alta prevalencia de disfunción sexual (56,8%), siendo el principal factor de riesgo la sequedad vaginal (OR 3,86; 95% IC 3,37 – 4,43)<sup>4</sup>. La terapia hormonal (TH) sistémica disminuye la sintomatología urogenital, si bien un 27% de mujeres en tratamiento sistémico se mantienen sintomáticas. Todos los preparados de estrógenos de uso local son efectivos para mejorar los signos y síntomas de atrofia urogenital<sup>5</sup>:

- Estradiol, en presentación de uso vaginal como tabletas de 25 ug y 10 ug o de anillo vaginal.

- Estrógenos conjugados de equino en la forma de crema 1,25 mg y 0,3 mg/d.
- Estriol: óvulos vaginales y crema.

La administración vaginal de estrógenos se indica en la atrofia urogenital sintomática cuando el efecto de la TH sistémica es insuficiente<sup>6</sup> y en caso de existir alguna contraindicación para ésta: en la mujer añosa, antecedente de enfermedad cardiovascular, de tromboflebitis venosa profunda, de cáncer de mama.

No existen grandes estudios que establezcan la seguridad para el uso de estrógenos locales, pero una manera de acercarnos a esta respuesta es con el análisis de la absorción del estrógeno vaginal a la circulación sanguínea. Cabe hacer notar que la mucosa atrófica ha demostrado una mayor absorción sistémica de los estrógenos administrados vaginalmente, la que disminuye cuando mejora el trofismo vaginal<sup>7</sup>.

### Estradiol vaginal en tabletas

La frecuencia de administración sugerida de la tableta vaginal es de 1 tableta diaria durante 2 semanas, para luego seguir en un ritmo bisemanal, frecuencia con la que se han hecho los estudios fármaco-cinéticos. La tableta que entrega 10 ug de estradiol ha demostrado alcanzar concentraciones plasmáticas de nivel postmenopáusico desde el inicio de la administración, con una mediana de 10,28 pg/mL de estradiol en el día 1 de administración, y 4,31 pg/mL en el día 83

## Artículo por Invitación

(y un máximo de 16,61 pg/mL en el día 1)<sup>8</sup>. Con este régimen los efectos colaterales fueron iguales a los del grupo placebo. En Chile aún no se dispone de la tableta de 10 ug.

La tableta de 25 ug, disponible en nuestro país, alcanza alrededor de un 50% más en la concentración de estradiol plasmático, excediendo el rango postmenopáusico en las primeras 2 semanas, con una mediana de 20,2 pg/mL en el día 1 de administración, y similar en el día 14 (y un máximo de 35,8 pg/mL en el día 14). Sin embargo, a los 83 días de tratamiento la mediana es 9,82 pg/mL con 26,67 de máximo<sup>8</sup>.

### Estrógenos conjugados de equino (ECE) en crema

La dosificación sugerida clásicamente ha sido 2 g/día de crema (equivalente a 1,25 mg de ECE) durante 21 días, alternando con 7 días de descanso cada mes. Con este régimen de tratamiento se ha demostrado obtener concentraciones plasmáticas de estradiol más altas que las que ocurren en mujeres postmenopáusicas sin tratamiento estrogénico, en alrededor de un 65% de las pacientes en la segunda semana de tratamiento, y en un 40% de ellas a las 12 y 24 semanas de iniciada la terapia<sup>9</sup>. En 6 meses de seguimiento, el 34% de las pacientes presentó con este régimen sangrado uterino y/o mastalgia, *versus* 9% en las usuarias de tableta vaginal de 25 ug. La mayor actividad sistémica observada puede deberse por un lado a la frecuencia de administración de la crema, como también a la alta dosis diaria de ésta.

Recién el 2009 se publicó un estudio con dosis bajas de 0,3 mg ECE/día (0,5 g de crema) administrada 2/sem, lográndose un buen efecto clínico sobre la atrofia, y con efectos colaterales similares a las del grupo placebo<sup>10</sup>. Este estudio no evaluó las concentraciones plasmáticas de estrógenos. Por otro lado, por primera vez se sugiere la administración de estrógenos locales en forma bisemanal desde el inicio y no diaria, lográndose un efecto igualmente eficaz, sin el estímulo inicial tan significativo.

### ¿Qué significan estos valores de concentración plasmática de estrógenos en mujeres con cáncer de mama?

Las mujeres con cáncer de mama constituyen un grupo con especial necesidad de tratamiento de la atrofia urogenital debido a que las terapias adyuvantes para el cáncer de mama (tamoxifeno, inhibidores de aromatasa) tienen un impacto negativo sobre la salud urogenital. Sin embargo, existen escasos estudios que analicen la seguridad del uso local de estrógenos en estas pacientes.

Un estudio de cohorte en 1.472 mujeres previamente tratadas por cáncer de mama, no mostró diferencia en el intervalo libre de enfermedad con respecto a un subgrupo de 69 mujeres que usaron diversas formas de estrógenos vaginales<sup>11</sup>. Sin embargo, la pequeña muestra de usuarias de estrógenos no permite conclusiones definitivas.

Por otro lado, existen estudios de "The Endogenous Hor-

mones and Breast Cancer Collaborative Group", que señalan que mujeres postmenopáusicas sanas con estrógenos endógenos en concentraciones plasmáticas en el quintil superior, tuvieron un riesgo significativamente más alto de desarrollar un cáncer de mama en los años siguientes<sup>12</sup>. Los márgenes extremos de las concentraciones plasmáticas de estradiol en las mujeres analizadas fueron 15,6 y 172,5 pmol/l (36,7 pmol/l = 10 pg/mL de estradiol).

Sin embargo, el estudio en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama (historia familiar, factores reproductivos de riesgo, número de biopsias, antecedente de presencia de atipias), no mostró relación entre los niveles plasmáticos de estradiol endógeno y el riesgo de desarrollar cáncer de mama, ni tampoco interferencia con la protección mamaria otorgada por el tratamiento profiláctico con tamoxifeno<sup>13</sup>.

De todas maneras, sería prudente en el caso de mujeres con cáncer de mama y atrofia vaginal, el mantener concentraciones plasmáticas mínimas si se requiere terapia estrogénica local.

Atención especial merecen las pacientes en tratamiento con inhibidores de la enzima aromatasa. Aquéllos de última generación inhiben la actividad de la aromatasa en más del 97%, y son más efectivos en el tratamiento del cáncer de mama que los que la logran inhibir sólo en un 90%, sugiriendo que en estas pacientes, un aumento discreto en los estrógenos sistémicos sería nocivo para el curso de la enfermedad. Existe una comunicación de 7 mujeres en tratamiento con inhibidores de aromatasa, que recibían en forma concomitante estradiol como tableta vaginal de 25 ug para tratar su atrofia urogenital. Se encontró en ellas aumento inicial de la concentración plasmática de estradiol, con disminución de la misma luego del mes de tratamiento, y además con gran variabilidad de absorción intersujeto<sup>14</sup>. Los autores de este reporte sugieren que las pacientes en tratamiento con inhibidores de aromatasa no debieran tratarse con estrógenos vaginales, excepto en casos muy especiales en que deben controlarse midiendo el estradiol plasmático.

### Estriol y cáncer de mama

La contribución del estriol al cáncer de mama debe evaluarse por completo. El estriol tiene un comportamiento biológico diferente a los otros estrógenos. En primer lugar tiene un 10% de la actividad biológica del estradiol, no se convierte a estradiol, y su tiempo de unión al receptor de estrógenos es breve. Además, en su interacción con el receptor estrogénico posee un efecto dual agonista/antagonista: ocurre una acción inhibitoria sobre la dimerización del complejo Estradiol/RE, y además la formación de dímeros de conformación distorsionada Estradiol-Estriol/RE, incapaces de actuar como respondedores estrogénicos<sup>15</sup>. Estos y otros efectos biológicos inhibitorios de la proliferación de células mamarias cancerosas, permiten la hipótesis que el estriol pudiera ser una alternativa estrogénica más segura en pacientes con cáncer de mama<sup>16</sup>, pero aún no hay estudios clínicos que avalen esta hipótesis.

## Artículo por Invitación

### Referencias

1. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. 2004. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas* 10: 292-303.
2. Bachman GA, Ebert GA. 1999. Burd ID: Vulvovaginal complaints. En: Lobo RA, Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 195-201.
3. Milsom I, Arvidsson L, Ekelund P, et al. 1993. Factors influencing vaginal cytology, pH and bacterial flora in elderly women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 72: 286-291.
4. Blumel JE, Chedraui P, Baron G, et al. 2009. Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause* 16: 1139-1148.
5. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 (4): CD001500.
6. Palacios S, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Vázquez F. 2005. Low-dose, vaginally administered estrogens may enhance local benefits of systemic therapy in the treatment of urogenital atrophy in postmenopausal women on hormone therapy. *Maturitas* 14: 98-104.
7. Nilsson K, Heimer G. 1992. Low-dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency-a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Maturitas* 15: 121-127.
8. Eugster-Hausmann, Waitzinger J, Lehnick D. 2010. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 ug 17 $\beta$ -estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 13: 219-227.
9. Rioux JE, Devlin MC, Gelfand MM, et al. 2000. 17 $\beta$ -estradiol vaginal tablet *versus* conjugated equine estrogen vaginal cream to relieve menopausal atrophic vaginitis. *Menopause* 7: 156-161.
10. Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, et al. 2009. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause* 16: 719-727.
11. Dew JE, Wren BG, Eden JA. 2003. A cohort study of vaginal topical estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 6: 45-52.
12. The Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. 2002. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: Reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 94: 606-616.
13. Beattie MS, Costantino JP, Cummings SR, et al. 2006. Endogenous sex hormones, breast cancer risk, and tamoxifen response; an ancillary study in the NSABP breast cancer prevention trial (P-1). *J Natl Cancer Inst* 98: 110-115.
14. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. 2006. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated on postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Annals of Onc* 17: 584-587.
15. Melamed M, Castaño E, Notides AC, Sasson S. 1997. Molecular and kinetic basis for the mixed agonist/antagonist activity of estradiol. *Mol Endocrinol* 11: 1868-1878.
16. Lappano R, Rosano C, de Marco P, et al. 2010. Estradiol acts as a GPR30 antagonist in estrogen receptor-negative breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 320: 162-170.

## Talla baja idiopática y uso de hormona de crecimiento: Documento de Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

Hernán García B.<sup>1</sup>, Alejandro Martínez A.<sup>1</sup>, Verónica Mericq G.<sup>2</sup>,  
Gabriela Sepúlveda R.<sup>4</sup>, Patricio Romero M.<sup>1</sup> y Francisca Ugarte P.<sup>3</sup>

### Consensus recommendations of The Chilean Society of Endocrinology and Diabetes on Growth Hormone use in Idiopathic short stature

*The diagnosis of idiopathic short stature (ISS) is common among patients with short stature, especially those with a height lower than 2 standard deviations (SD) of the mean. The diagnosis of ISS is considered in children with short stature in whom no recognizable causes are found after a proper evaluation by pediatric endocrinologists. The professional must perform a complete personal and family history, appropriate anthropometry and physical examination and confirm that general and specific laboratory studies including supraphysiological stimuli to measure growth hormone, are normal. Growth hormone (GH) treatment is safe and effective in patients with ISS. Its effects are very similar to those observed in other conditions that affect growth as Turner Syndrome and Small for Gestational Age Short Children. However, treatment is still controversial because ethical, psychological, social, cultural and economic issues, which are difficult to evaluate, must be taken into account. Individual patient differences and their family environment must also be considered. The hormone is more often indicated to fulfill parent or social environment needs rather than the wish of the patients. Although the treatment is safe, it is not free of complications and its results are often poorer than those expected by patients or their parents. The Chilean Society of Endocrinology and Diabetes commissioned a panel of experts among its members, to generate a consensus document on ISS and the use of growth hormone, to provide information and recommendations to the Chilean community.*

**Key words:** Idiopathic short stature, Growth hormone therapy.

<sup>1</sup>Pontificia Universidad Católica de Chile. Departamento de Pediatría. Sección de Endocrinología Infantil.  
<sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Universidad de Chile y Depto. de Pediatría, Clínica las Condes.  
<sup>3</sup>Endocrinología Infantil, Hospital Exequiel González Cortés. Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.  
<sup>4</sup>Psicóloga Clínica Infanto-Juvenil, PhD. Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Chile y Clínica Alemana de Santiago.

Correspondencia a:  
Hernán García Bruce  
Lira 85, 5to piso.  
E-mail: hgarciab@med.puc.cl

Recibido: 25 de Mayo de 2010  
Aceptado: 14 de Junio de 2010

### Metodología del Consenso

La Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes preocupada por múltiples preguntas de sus socios encargó el año 2008 a 4 de ellos, endocrinólogos pediatras, la realización de un Consenso sobre Talla Baja Idiopática y su tratamiento con Hormona de Crecimiento (HC).

Inicialmente las tareas se dividieron en: a) revisión de la literatura disponible bajo el diagnóstico de TBI; b) recabar información sobre el uso de HC como tratamiento de la TBI; c) ahondar sobre los aspectos psicológicos asociados

a la talla baja, con especial mención a TBI y d) revisar los posibles efectos asociados al uso de HC como tratamiento de la TBI. El tema se centró en el diagnóstico de TBI, haciendo mención de otros diagnósticos sólo cuando era necesario al objetivo general.

El grupo se reunió periódicamente para exponer lo estudiado y consensuar la evidencia científica disponible. Dispusimos de la valiosa colaboración de una psicóloga para revisar los aspectos psicológicos asociados a la TBI y su posible tratamiento; hacia el final contamos con la colaboración de un médico becario de la especialidad, quien ayudó a integrar

## Documento

todos los aspectos, reunir la bibliografía, y ayudar a terminar este documento. Estamos concientes que hemos hipertrofiado el área referente a los aspectos psicológicos, pero decidimos dejarlo en extenso, dada la poca información disponible sobre el tema.

### Aspectos a considerar en el diagnóstico de Talla Baja Idiopática

La estatura muestra una herencia multifactorial. Tanto la estatura final como el “tempo” de crecimiento son altamente dependientes de factores genéticos.

Talla baja se define como estatura menor al percentil 3 o menor en 2 desviaciones estándar (DS) de la mediana para la edad y sexo según tablas apropiadas a esa población. En la clasificación actual se reconocen 3 grupos de causas de talla baja, las primarias, secundarias y la idiopática, en la cual su origen permanece desconocido después de una evaluación completa que en muchas ocasiones incluye pruebas de estímulo para HC<sup>1</sup>. En algunos casos la TBI puede estar asociada a baja talla familiar o constitucional.

Esta definición fue recientemente confirmada por una revisión del Cochrane Database<sup>2</sup>, por la European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE)<sup>3</sup> y ratificada actualmente por un comité internacional de expertos<sup>4</sup>.

La talla adulta de los pacientes con TBI no tratados puede ser menor a la pronosticada, especialmente cuando se asocia a retraso constitucional<sup>1,2</sup>, aunque se debe considerar que el cálculo del pronóstico de talla en niños con TBI es poco preciso.

Los niños con TBI corresponden a un grupo heterogéneo en los cuales el origen del compromiso de su talla no puede ser explicado completamente con los métodos disponibles a la fecha. Para consolidar el diagnóstico de TBI se deben cumplir los siguientes criterios<sup>4</sup>: a) haber presentado peso y talla adecuados para su edad gestacional al nacer; b) tener proporciones corporales normales; c) no existir evidencias de patologías sistémicas crónicas, endocrinológicas ni de orden psiquiátrico incluyendo algún trastorno emocional acentuado y e) debe tener una adecuada ingesta de alimentos. La velocidad de crecimiento en estos casos suele estar en nivel normal-bajo. En los pacientes catalogados como TBI no se considera necesario realizar RN cerebral excepto en los que se certifique un déficit de GH o exista sospecha de tumor cerebral<sup>4</sup>.

En ausencia de patologías o alteraciones detectables en la historia clínica y el examen físico, los exámenes bioquímicos están orientados a descartar enfermedad celiaca<sup>5,7</sup>, hipotiroidismo, anemia, enfermedades inflamatorias crónicas, renales, y deficiencia de HC<sup>6</sup>. En menores de 3 años de edad se debe descartar además acidosis tubular renal<sup>8</sup> y fibrosis quística. El porcentaje de patología médica que se encuentra en la mayoría de las series de pacientes es de alrededor de 5%<sup>9-11</sup>.

Otra patología endocrina a descartar es el exceso de glucocorticoides, ya sea endógeno u exógeno. La deficiencia de

HC puede resultar en ocasiones difícil de sustentar. Muchos expertos plantean que la deficiencia de HC es un espectro, que varía desde una carencia total como el denominado “enanismo hipofisiario” hasta deficiencias muy marginales, difíciles de evidenciar, a pesar de estudios complejos. La deficiencia de HC debe ser sospechada en el período de la infancia ante la presencia de hipoglicemia, micropene o defectos de línea media, y en etapas posteriores, en pacientes con talla baja proporcionada, mala velocidad de crecimiento, IGF-I e IGFBP3 bajas. En estos pacientes se utilizan pruebas de estímulo para evaluar la secreción de HC y precisar el diagnóstico. Sin embargo, este es un método diagnóstico altamente cuestionado por varios motivos. Primero los valores son muy diferentes dependiendo del ensayo para determinar HC; actualmente se recomiendan técnicas del tipo de RIA con anticuerpos monoclonales o Inmunoquimioluminiscencia (ICMA) o inmunoradiométrico (IRMA), lo que es importante para analizar los resultados. Otro aspecto importante es que los métodos de estímulo podrían no remedar la secreción fisiológica del individuo. En pacientes que posean niveles bajos de IGF-I e IGFBP3, pero con niveles normales de HC se puede sospechar algún grado de resistencia a la acción de la HC, situación en las que pueden estar algunos pacientes catalogados como TBI. En aquellos individuos que posean niveles bajos sólo de IGF-I y normales de IGFBP3 como de HC, debe descartarse patología nutricional y hepática.

Las patologías endocrinológicas que producen talla baja se asocian a tallas más bajas, menor velocidad de crecimiento, peso aumentado y talla menor a la talla diana<sup>12</sup>. La deficiencia de HC se descarta con pruebas de estímulo. El pico de HC varía con la edad de modo que en adolescentes es < 7 ng/mL<sup>13</sup>, en niños < 5 ng/mL<sup>14</sup>, y en recién nacidos < 10 ng/ml. Sin embargo, existen pacientes con niveles normales de HC que presentan alteraciones en la neurosecreción de esta hormona<sup>15,16</sup>.

Existen algunas patologías del eje HC-efector, de difícil diagnóstico e inicialmente catalogadas como TBI: mutaciones heterocigotas del receptor de HC<sup>17,18</sup>, déficit de STAT5b<sup>22</sup>, (anomalía post receptor de HC), mutaciones de la molécula de HC que la hacen poseer menor actividad biológica<sup>19,20</sup>. Lo más probable es que algunos pacientes con TBI posean algún grado de resistencia a la acción de HC debido a mutaciones aún no identificadas de algunos de los factores de la vía de señalización intracelular<sup>21</sup>, HC con menor actividad biológica<sup>19,20,21</sup> o mutaciones a nivel de segundos mensajeros como STAT5b<sup>22</sup>.

Cuadros genéticos que afecten el receptor de IGF-1<sup>23,24</sup> o a su receptor, y mutaciones en el gen de la Unidad Ácido Lábil<sup>25</sup>, no se consideran en el diagnóstico de TBI, pues producen retardo de crecimiento uterino y bajo peso al nacer, lo que es un criterio excluyente del diagnóstico de TBI.

Estos casos ilustran como en la medida que aumenta el conocimiento médico ha sido posible identificar la etiología de la talla baja en pacientes considerados previamente como TBI.

La maduración ósea no es de gran ayuda en los pacien-

tes con TBI ya que estos pueden tener edad ósea normal, atrasada, o inclusive levemente aumentada. La radiografía de carpo, de la mano no dominante, se utiliza extensamente para determinar la edad ósea de los pacientes estudiados por talla baja, ya que permite obtener información útil sobre la existencia o no de retardo en la maduración del cartílago de crecimiento. Se considera atraso de la edad ósea cuando ésta se sitúa -2 DS de la edad cronológica<sup>26</sup>. Sin embargo, este método presenta limitaciones. Estas se pueden resumir en las opiniones de un grupo de expertos publicadas el año 1995<sup>2</sup>, quienes concluyeron lo siguiente: “La maduración del cartílago de crecimiento no es exactamente equivalente con el grado de madurez biológica de un individuo; existe gran variabilidad al determinar la edad ósea de los pacientes; no se disponen de patrones actualizados de edad ósea y no existe una estricta correlación entre la talla final y la madurez esquelética”.

Después de considerar lo anterior y antes de clasificar a un paciente como TBI aún es necesario realizar el diagnóstico diferencial con algunos síndromes o alteraciones cromosómicas que pueden estar asociados a talla baja, para lo cual hay que extremar la observación y acuciosidad clínica ya que su fenotipo no siempre es evidente. Existe consenso que en mujeres con talla baja cuya causa no es aparente, se debe realizar cariograma para descartar síndrome de Turner.

En el caso de los varones con TBI, sólo se recomienda realizar cariograma en caso de alteraciones dismórficas, retraso del desarrollo psicomotor o alteraciones en los genitales. En aquellos niños sin dismorfias es controvertida la necesidad de este examen.

Se han descrito también mutaciones en distintos genes implicados en la talla que deben tenerse presente para el diagnóstico de TBI, como el gen Short Stature Homeobox (SHOX; OMIM \*312865), presente en algunas series en 1% de los casos de TBI. En este caso puede asociarse a síndrome de Leri Weil con malformación de Madelung en el antebrazo. Es importante que esta alteración, al igual que las deformidades del carpo presentes en esta anomalía, pueden ser más evidentes durante la pubertad y no estar presentes en la infancia. El aumento de masa muscular y acortamiento mesomérico es un indicador de alta sospecha.

Otros síndromes, a veces no tan evidentes, son el síndrome de Noonan (OMIM, #163950); deleción del 22q11 (OMIM, # 163950); pseudohipoparatiroidismo (OMIM, # 103580), así como algunas displasias esqueléticas proporcionadas, entre otros.

### Aspectos psicosociales a considerar en niños con talla baja y uso de HC

El impacto de la talla baja en el funcionamiento psicosocial del niño y adolescente ha motivado múltiples estudios con resultados muy controvertidos.

Tradicionalmente la talla baja se ha percibido como una desventaja desde el punto de vista psicosocial; sin embar-

go, los estudios que dieron origen a esta visión se realizaron entre los años 60 y 80 del siglo pasado en pacientes portadores de panhipopituitarismo<sup>27</sup>, acondroplasia<sup>28</sup> y otras enfermedades<sup>27,29-31</sup>; algunos tienen importantes defectos metodológicos con claros sesgos en la selección de la muestra, heterogeneidad de patologías incluidas, metodología basada habitualmente en encuestas dicotómicas que suelen inducir respuestas, ausencia de valoración de aspectos familiares y psicosociales concomitantes, así como carencia de entrevista personal.

Preguntas tales como: ¿es la talla baja una enfermedad que requiera ser tratada?<sup>32</sup>, o frases como “tratar o no tratar, ese es el dilema”<sup>33,34</sup>, o “el tratamiento de la talla baja en niños sanos: aspectos éticos y endocrinología cosmética”<sup>35</sup>, hechas por distintos autores, demuestran lo complejo y no resuelto del tema.

Hemos revisado la literatura existente respecto al impacto psicosocial de la talla baja idiopática en niños y adolescentes, la motivación de padres y pacientes por recibir tratamiento y los efectos del tratamiento con HC en ellos, resaltando algunos aspectos sociales y culturales actuales que inciden en esta área.

La mayoría de los estudios realizados para evaluar el impacto psicosocial de la talla baja, utilizan cuestionarios dirigidos a evaluar aspectos como apariencia física, habilidades y talentos, bienestar psicológico, relaciones con familiares y sus pares, y problemas conductuales o emocionales; otros usan escalas dicotómicas con adjetivos bipolares (ej: alerta o lento, vital o pasivo, torpe o ágil, etc) y otros, entrevistas semiestructuradas o cuestionarios de calidad de vida, perfiles de autopercepción o pruebas perceptivas, utilizando figuras y siluetas. Muchas de estas evaluaciones han sido aplicadas a padres y pacientes, en busca de aclarar el real impacto de la talla baja. En algunas de ellas se puede adivinar el interés de la industria farmacéutica en las conclusiones positivas de estos estudios.

### Autopercepción e imagen corporal en el niño y adolescente con talla baja

Los estudios de Erling A y cols<sup>36</sup>, al comparar la autopercepción mediante encuestas autoadministradas en niños con insuficiencia de HC, talla baja idiopática vs grupo control sano, encontraron que los con déficit de HC tenían una percepción más negativa de su apariencia corporal en relación a la muestra normal; sin embargo, los niños con TBI no presentaban esta evaluación negativa, por lo que los resultados no podrían atribuirse a la baja estatura per se, planteando que la constitución corporal con menor masa muscular y distribución centrípeta de la grasa, así como mayores experiencias de matonaje y/o rechazo, podrían explicar esta percepción negativa. Kranzer<sup>37</sup>, al comparar niños que consultaron por talla baja vs aquellos con talla baja no referidos y niños normales, encontró que los niños referidos tenían significativamente mayores problemas de conducta que los no referidos,

## Documento

quienes, a su vez, no se diferenciaban del grupo control; esto nuevamente demuestra que la talla en sí no es el elemento central y que otros factores estarían participando. Otros estudios concuerdan en que los niños con talla baja idiopática presentan funcionamiento psicosocial normal y que las alteraciones en esta área han sido inapropiadamente atribuidas a la estatura<sup>35,31,40</sup>.

Visser-van Balen<sup>38</sup>, demuestra que los padres de niños con talla baja que consultan y solicitan tratamiento, perciben a sus hijos bajos con problemas de sociabilización, de atención y problemas de internalización (ansiedad, depresión); asimismo, la mayoría de los padres demuestra preocupación por el futuro de sus hijos bajos especialmente en cuanto a encontrar trabajo y a casarse; sin embargo, la autopercepción de los adolescentes bajos de este mismo estudio, revela en cambio que ellos se perciben como más persistentes, tranquilos, diligentes y concentrados. La evaluación de estos pacientes no mostró diferencias en cuanto a inteligencia respecto de la media normal y que los problemas de internalización eran reactivos a estresores psicosociales y no a características estables de la personalidad. Los estudios de Hunt<sup>41</sup> por otra parte, confirman que la talla en sí no es el factor determinante, sino que la satisfacción personal con la talla actual, sería lo que más se asocia con el desarrollo psicosocial.

### Aspectos socioculturales y talla baja

A la estatura se le ha asignado importancia en el estatus y expectativas de trabajo, especialmente en USA, en que incluso la intención de voto ha sido relacionada con la percepción de altura de los políticos<sup>42</sup>. Sin embargo, si bien la primera impresión está influenciada por la estatura al momento de buscar trabajo, esta tiene poco efecto en el desempeño laboral posterior<sup>43</sup>. Otros autores señalan que los adultos, respecto de la estatura, piensan que los sujetos más altos disfrutaban de ventajas sociales<sup>44</sup> y asignan a los bajos características negativas como ser más inseguros, sumisos e incompetentes y refieren que los altos se sienten cómodos en todas las situaciones vs los bajos que en situaciones de inicio se perciben disconformes; sin embargo, hay estudios que revelan que la autoestima no aumenta en hombres con la altura y que incluso disminuye en mujeres<sup>45</sup>. Asimismo, se ha comunicado una relación positiva entre salario y estatura en USA, con US \$600 por cada 2,5 cm<sup>46</sup>. Sin embargo, la mayoría de estos estudios tienen fallas metodológicas, son realizados en poblaciones reducidas y no son extrapolables a otras culturas.

En niños y adolescentes con talla baja idiopática hay estudios que revelan que se ven a sí mismos como más altos que lo que son en realidad<sup>47</sup>, asignan como altura promedio ideal a valores inferiores a los que asignan los altos, lo que demuestra que el juicio de altura está determinado por la estatura de quien está juzgando. Un estudio<sup>38</sup> demuestra que los niños y adolescentes que optan por tratarse por talla baja, presentan grandes expectativas respecto de la ganancia de talla con el tratamiento, sin esperar cambios en su funcionamiento psicosocial, a diferencia de sus padres que al perci-

birlos con desventajas psicosociales y dudas respecto de su desempeño futuro, esperan mejorar sus oportunidades.

Las expectativas de los padres y de los propios adolescentes, respecto de su estatura se ha visto afectada por los cambios culturales observados durante los últimos 20 años, en que la imagen corporal ha adquirido una importancia desproporcionada. Lasch<sup>48</sup>, ha señalado que el impacto de la denominada cultura postmoderna del narcisismo, ha dado lugar a un hombre que es producto del individualismo, centrado en sí mismo, competitivo, con fuertes necesidades de aprobación y aclamación centradas en el valor del propio cuerpo. Asimismo, Gergen<sup>49</sup> señala que el individuo se ha visto despojado de las huellas tradicionales de la identidad (basadas en la reflexión, la intencionalidad, el reconocimiento y la coherencia de la persona a través del tiempo y los cambios corporales evolutivos), lo que lo lleva a modelar y cambiar su cuerpo en forma artificial en busca de una gratificación sin trascendencia.

### Factores de riesgo y protectores de alteraciones psicosociales en niños con talla baja

Al preguntarse ¿por qué algunos niños y adolescentes con talla baja tienen un adecuado desarrollo psicosocial y otros tienen problemas?, se analizan los factores de riesgo y protectores.

Los principales factores de riesgo de alteraciones en el desarrollo psicosocial en niños con TBI, señalados por varios autores<sup>39,40,50,51</sup>, son coexistencia de enfermedad y/o discapacidad, rechazo social, "bullying", culto del rejuvenecimiento, sobreprotección y falta de autonomía. Sin embargo, muchos de estos factores de riesgo psicosocial podrían tener más que ver con la valoración social negativa de la baja estatura que con las conductas específicas señaladas<sup>40</sup>.

Los factores protectores se relacionan con elementos personales como la satisfacción individual con la estatura, el temperamento y la personalidad, factores sociales como un apoyo familiar adecuado con padres afectuosos y que se muestran satisfechos con la altura de sus hijos y con las estrategias desarrolladas por el niño para defenderse de eventos adversos. Estos factores permitirían una mejor adaptación, resiliencia, y desarrollo psicosocial<sup>50</sup>.

La organización de la personalidad parece ser un factor central en niños y adolescentes expuestos a situaciones de riesgo. Si bien los estresores y factores de riesgo para niños con talla baja son conocidos, el ajuste psicológico es el resultado de un interjuego de factores de riesgo, protectores, y otras variables<sup>40</sup>.

### Efectos del tratamiento con HC en el funcionamiento psicosocial

Visser-van Balen<sup>52</sup>, en un estudio con cuestionarios y entrevista semiestructurada, comparó un grupo de adultos jóvenes con talla baja idiopática o secundaria a PEG, después

de 5 años de la suspensión del crecimiento, con un grupo no tratado, encontrando que la ganancia en talla había sido en promedio 2,3 cm y que no había diferencias en los aspectos psicosociales evaluados (circunstancias sociales, estresores relacionados a la estatura, cuestionario de funcionamiento psicosocial, de competencias y bienestar global, escala de ansiedad). En el grupo tratado, en forma inesperada, encontraron que una talla final más baja se asoció en forma significativa con mayor autopercepción de bienestar y menos rasgos de ansiedad.

Ross y cols<sup>53</sup>, en un estudio controlado y doble ciego de tratamiento con HC en niños de 9 a 16 años, con talla baja idiopática, durante 4 años, encontró que al inicio del estudio no tenían alteraciones psicosociales detectables por los instrumentos utilizados, que en los primeros 2 años no habían diferencias en conducta ni en el perfil del concepto de sí mismo, pero, sin embargo, los problemas en internalización (ansiedad/depresión) y externalización (agresividad/oposición) disminuyeron a los años 3 y 4 en el grupo tratado vs el grupo placebo; no encontraron diferencias entre los grupos en competencias sociales o académicas o autoestima en ningún momento del estudio.

Los resultados de las investigaciones son coincidentes en no otorgar ventajas psicosociales comparativas a los pacientes tratados con HC por TBI, vs los que no se trataron. Esto plantea consideraciones éticas en relación al tratamiento médico, que estaría determinado más por necesidades de los padres, que por necesidades de los niños y por excesivas expectativas de logros en una talla adulta que podrían no cumplirse, lo que puede generar importantes frustraciones y favorecer la falta de integración de una imagen corporal realista respecto a la propia identidad.

### Organización de la personalidad en el niño y adolescente con talla baja

Los elementos centrales a considerar en la organización de la personalidad son la adaptación y la identidad, aspectos que permiten equilibrio y estabilidad a pesar de las permanentes transformaciones a las cuales la persona se enfrenta a través del proceso evolutivo, y en su interacción con el medio. El proceso de adaptación<sup>54</sup> implica la incorporación de elementos externos a las imágenes de sí mismo, de la realidad y de otros, las cuales deben transformarse y acomodarse en relación a las experiencias en la realidad, permitiendo un desarrollo personal coherente.

Por otra parte, la construcción de la identidad personal es un proceso activo que nos da la posibilidad de ser reconocidos y de reconocer a otros como seres únicos, inmersos en un contexto social y cultural, con continuidad en el tiempo<sup>55-57</sup>.

Los factores estresores, externos o internos, frente a situaciones adversas tales como la valoración personal y/o social negativa de la talla baja, pueden llevar a dificultades en la organización de la personalidad en niños y adolescentes, dando lugar a percepciones poco realistas de sí mismos y a

alteraciones en los procesos de diferenciación e integración de la identidad. Si bien los estresores y factores de riesgos para niños con talla baja son conocidos, el ajuste psicológico es el resultado de un interjuego de factores de riesgos, protectores, vulnerabilidad y otras variables.

Las experiencias individuales en las respuestas de enfrentamiento inmediato pueden ser conceptualizadas en términos de: la definición de la experiencia (como un reto, una oportunidad o una amenaza), la respuesta al desafío (en términos de planificación y de adaptación frente a la resignación o la aceptación) y de la adaptación *versus* desadaptación<sup>58</sup>.

### Tratamiento con HC en pacientes con TBI

Ya en 1983 un comité de expertos apoyados por el NI-CHD enfocado a usos y abusos de HC concluyó lo siguiente "...existe la necesidad urgente de protocolos que determinen el efecto de la HC en niños con baja estatura que no poseen deficiencia de HC, comparado con un grupo control tratado con placebo, los cuales deberían ser seguidos hasta que alcanzasen su estatura final". Ya en 1987 se aprobó el uso de HC biosintética para deficiencia de HC pediátrica en dosis creciente, inicialmente 0,18 mg/kg/sem (3 días por semana), luego en 1994 de 0,30 mg/kg/sem (3 a 6 días por semana), luego en 1997 fue 0,30 mg/kg/sem (6 ó 7 días por semana). Después se han aprobado por la FDA, en base a beneficios variables pero demostrables en estatura, las siguientes indicaciones: en 1996 para ser utilizada en el síndrome de Turner y posteriormente las siguientes indicaciones pediátricas: insuficiencia renal crónica, síndrome de Prader Willi, Pequeño para la edad gestacional no recuperado, síndrome de Noonan y traumatismos craneanos. En el 2003 la FDA aprobó el uso de HC en el tratamiento de la TBI.

Desde ese momento han surgido numerosas interrogantes, no todas ellas respondidas, tales como: esta nueva indicación, ¿va a obviar el estudio de un niño con talla baja; ¿podría abrir una puerta a usos inapropiados? y también sobre los aspectos éticos involucrados en torno a la estatura necesaria para indicar el tratamiento. En definitiva surge la duda razonable sobre la validez de tratar a pacientes cuya baja estatura no está relacionada con una enfermedad definida, especialmente en los casos asociados a talla baja familiar. Por ello su uso en TBI aún no es universal y se continúa el estudio de riesgos y beneficios asociados a la terapia.

### Argumentos utilizados para indicar el tratamiento de la baja estatura

Independiente de la causa de la talla baja se arguye que esta presentaría en la niñez desventajas potenciales en el área psicológica como burlas, "bullying", exclusión, pérdida de independencia y sobreprotección, todas las cuales son situaciones que, de existir, carecen de una repercusión psicológica real como se ha señalado en el capítulo de aspectos psicológicos en este documento. Se ha llegado a mencionar que en la vida adulta los sujetos bajos presentan aislamiento

## Documento

social, disminución en tasas de matrimonios, percepción de baja competencia, límites de estatura para ciertos trabajos, impacto en tareas diarias y de seguridad en automóviles, todo lo cual sólo tiene bases anecdóticas y no se sustenta en evidencia científica.

### ¿Por qué razón los pacientes con TBI podrían ser candidatos a terapia con GH?

La magnitud de la deficiencia de crecimiento en ellos suele ser equivalente a la de otros desordenes de crecimiento sin deficiencia de HC, como síndrome de Turner o PEG no recuperado, en los cuales la indicación del tratamiento es más universalmente aceptada.

Sin tratamiento estos niños no alcanzan la estatura que genéticamente les corresponde (talla diana). Los pacientes con TBI asociado a talla baja familiar terminan con pérdida de talla final con respecto a su talla diana de  $> 2$  cm en varones y  $> 1$  cm en mujeres afectadas. En TBI asociado a maduración tardía la pérdida es aún mayor, siendo en promedio 8,1 cm en varones y 6,9 cm en mujeres.

Ha sido bien demostrado que la respuesta al tratamiento con HC en niños con TBI es similar a la de otras causas de baja estatura con gravedad similar y que esta respuesta es clínicamente significativa. El hecho de no identificar una etiología no debiera justificar exclusión del tratamiento.

Como se ha señalado, algunos pacientes con TBI corresponden a cierto tipo de deficiencias del eje HC-IGF-1 no detectadas con los actuales exámenes disponibles, pero que se pueden beneficiar con el tratamiento.

### Resultados del tratamiento con HC en Talla Baja Idiopática

Las investigaciones realizadas para probar la eficacia de HC en TBI tienen larga data y se inician entre los años 1964 a 1971. Varios protocolos han demostrado su efectividad en TBI para mejorar estatura adulta. El aumento de velocidad de crecimiento y estatura final es influenciado por la dosis (se han utilizado entre 0,17- 0,47 mg/kg/sem)<sup>59-64</sup> duración de la terapia, frecuencia de administración y factores moleculares individuales que modulan la absorción, metabolización y respuesta a HC. El grado y predictibilidad de respuesta para el caso individual es incierto. Dos estudios de la década de los noventa, comunicaron estaturas finales mayores que las calculadas al inicio del tratamiento y sólo un estudio reportó una mayor proporción de sujetos con estaturas finales mayores que la talla diana<sup>32</sup>. Otro, más reciente, en 80 niños con TBI, no deficientes, tratados con HC mostró un incremento de la estatura calculada vs la final de  $5,0 \pm 5,1$  cm en varones y  $5,9 \pm 5,2$  cm en mujeres, aunque muy pocos sujetos alcanzaron su estatura diana<sup>65</sup>. Es importante recordar que en estudios no controlados como estos, la ganancia estatural atribuida a HC puede estar sobreestimada ya que la mayoría de los niños no tratados con TBI puede mostrar un aumento espontáneo de crecimiento en el curso de los años. Un meta

análisis de estudios controlados y no controlados sugiere un promedio de ganancia de  $\approx 1$  cm por año de terapia con HC<sup>59</sup>.

Un estudio importante, el único con un grupo control tratado con placebo por una duración promedio de 4,4 años, a pesar de administrar una dosis baja y una frecuencia menor de HC (0,22 mg/kg/semana 3 veces/semana) demostró un aumento promedio de la estatura final de  $3,7 \pm 1,2$  cm equivalente a 0,5 DS<sup>66</sup>. Otro estudio, más reciente, utilizando distintas dosis de HC, observó mayor respuesta con dosis mayores (0,24 vs 0,37 mg/kg/semana) con mejoría en la estatura adulta sobre la calculada al inicio de la terapia que fue desde 5,4 a 7,2 cm, dependiendo de la dosis; este estudio sirvió como base para que la Food and Drug Administration (FDA) en EE.UU. en el 2003 aprobara el uso de rhHC en el tratamiento de la TBI. Los autores, en forma arbitraria, proponen tratar sólo individuos con estatura menor a  $-2,25$  DS bajo el promedio para edad y sexo o con predicción estatural menor a 150 cm en mujeres y 160 cm en varones.

En una investigación controlada, realizada en Suecia<sup>63</sup> se compara un grupo control histórico con 2 grupos de talla baja idiopática en que se administra HC en diferentes dosis: 33 vs 67 microgr/k/día (equivalente a 0,23 y 0,47 mg/k/sem); después de un promedio de  $5,9 \pm 1,1$  años se observó una ganancia en estatura final en los controles de  $0,2 \pm 0,7$  DS, vs los tratados que ganaron  $1,3 \pm 0,7$  DS ( $\approx 8$  cm) con una diferencia entre las dos dosis de 0,3 DS a favor de la dosis mayor.

Podemos concluir que existen suficientes evidencias de la utilidad de HC para aumentar la talla adulta en niños con TBI, semejante a lo observado en otras condiciones que afectan el crecimiento, pero con amplia variabilidad en la respuesta.

Aún así, su uso en esta situación permanece siendo controvertido. Existe debate sobre la necesidad de tratar niños con padres bajos, cuya velocidad de crecimiento es normal; o niños cuyo pronóstico de talla está sobre la estatura señalada. Asimismo, se debe aclarar si el objetivo del tratamiento con HC es lograr una estatura adulta normal o la máxima alcanzable. A su vez, el umbral para definir candidatos a terapia es bastante aleatorio y las dosis recomendadas son variables.

### Potenciales dificultades de la terapia con rhHC

Un tratamiento a largo plazo con administración parenteral diaria puede tener dificultad para lograr una buena adherencia. Un tratamiento breve de HC o una terapia interrumpida por mala adherencia no son efectivos. La falta de factores pronósticos claros de respuesta a la terapia y la variabilidad individual en la respuesta requieren de reevaluación costo-beneficio periódica. Por ello la decisión de tratamiento y la mantención del mismo debe ser individualizada.

### Sugerencias de vigilancia y seguimiento a pacientes con TBI en terapia con rhHC

Existe consenso en que la evaluación de seguridad en estos pacientes no es diferente a las de otros pacientes en terapia con HC<sup>65</sup>. Se recomienda:

Evaluación clínica cada 3-6 meses para determinar estatura y velocidad de crecimiento; se considera una buena respuesta cuando en el primer año de tratamiento encontramos un delta de talla de 0,3-0,5 DS, aumento de velocidad de crecimiento  $> 3$  cm/año respecto a la previa al tratamiento o  $>$  de  $+ 1$  DS<sup>4</sup>. Si esto no se cumple en el primer año de tratamiento se considera al individuo con TBI como no respondedor y habría que reevaluar la indicación de tratamiento.

Realizar monitorización semestral o al menos anual de IGF-1, IGFBP-3, T4 libre, TSH, glicemia e HbA1C; Monitorizar y ajustar dosis de HC de acuerdo a los valores de IGF-1, procurando que estén en rangos normales. Disminuir dosis, y ajustar dieta según los valores de glicemia, más aún en presencia de antecedentes familiares de Diabetes tipo 2. Es importante recordar que la HC induce resistencia a insulina por su efecto gluconeogénico, a pesar de lo cual su efecto final en la composición corporal es beneficioso al disminuir la masa grasa.

Es habitual encontrar niveles de insulina mayores a los previos al comenzar el tratamiento, debido a esta resistencia fisiológica a la misma, facilitada por la HC, pero si el paciente tiene una adecuada capacidad secretora de las células beta no debiera significar riesgo y no necesitaría controlar sistemáticamente los niveles de insulina, aunque sí los de glicemia.

Controlar la edad ósea para efectos comparativos y predicción de talla con frecuencia de acuerdo a la necesidad.

### Manejo de riesgos farmacológicos con el uso de rhHC

Resulta importante establecer un programa adecuado de información y educación para el paciente y su familia; que incluya farmacovigilancia y cumplimiento de las indicaciones médicas.

Indicar y monitorear cuidadosamente cuando existen condiciones preexistentes como: escoliosis; lesiones de piel, tumores, hipotiroidismo, resistencia a insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión intracraneana, otitis media u otros desordenes auditivos y antecedentes de epifisiolisis de cadera, entre otros.

### Factores que pueden afectar la respuesta

Desgraciadamente no existen factores predictivos de la respuesta a corto plazo. A largo plazo los mayores beneficios se relacionan con la dosis, duración del tratamiento y estatura media parental.

### Impacto de la HC sobre el hueso

Estudios realizados en la década pasada en niños con retraso constitucional del crecimiento (RCC) comparados con otros con talla baja familiar sin tratamiento, mostraron que adultos con historia de RCC presentaban osteopenia, medida por DMO radial y de columna<sup>66</sup>, planteando que el tiempo en que ocurre la pubertad es un factor determinante en la mine-

ralización ósea en la etapa adulta.

Un estudio español realizado por Moreira-Andres y cols<sup>67</sup> también comparó niños con RCC con un grupo con talla baja familiar, encontrando que la mineralización ósea de columna lumbar, medida por densitómetro DEXA, tanto al analizar por edad cronológica como al corregir por edad ósea era significativamente menor en los RCC, diferencia que se manifestó en ambos sexos. Ellos plantean que los pacientes con RCC tendrían una predisposición inherente a presentar osteopenia que se manifestaría incluso antes del inicio puberal.

El efecto del tratamiento con HC en la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar en niños con RCC (talla  $\leq -2$  DS, y valores normales de IGF-1 e IGFBP-3 y HC), ha sido estudiado. La DMO previa al inicio de tratamiento con HC es significativamente menor en RCC vs el grupo control de talla normal; con el tratamiento la DMO lumbar aumenta significativamente durante el primer año alcanzando los valores normales al año de tratamiento y aumentando posteriormente a ritmo normal.

Estos antecedentes son válidos en los casos de TBI asociada a retardo constitucional del crecimiento, sin embargo no se ha demostrado lo mismo en la TBI sin esta asociación. Estudios con tratamientos a corto plazo no demuestran estos efectos en mejoría de DMO lumbar. Otros autores han descrito aumento transitorio de fosfatasas alcalinas óseas con el inicio de tratamiento HC en adultos. Estudios de seguimiento hasta la edad adulta en pacientes con talla baja idiopática, sin déficit hormonal, tratados con HC, demuestran que al suspender el tratamiento entre los 16 y 21 años, la DMO de columna lumbar no difiere de la de grupos controles sanos ni de los pacientes con TBI que no recibieron tratamiento.

### Efectos secundarios de la HC

La HC hipofisiaria humana durante 25 años se consideró segura hasta que en 1985 se comprobó que fue agente de transmisión de la encefalopatía esponjiforme mortal (Creutzfeldt Jacob)<sup>68,69</sup>. Afortunadamente este riesgo no existe con la HC derivada de ADN recombinante (rhHC), cuya amplia experiencia durante más de 30 años ha sido alentadora<sup>70-74</sup>. Han surgido preocupaciones sobre las complicaciones latentes que claramente requieren seguimiento y valoración. Éstos seguimientos han sido facilitados por las bases de datos establecidas por los fabricantes de HC, en particular Genentech (NCGS) y Pharmacia (KIGS)<sup>71,75,76</sup>.

Los efectos adversos más comunes reportados en KIGS y otros registros con más de 40.000 pacientes enrolados como NCGS, que representan en conjunto más de 119.000 años/tratamiento, en general corresponden sólo a coincidencias temporales, como infección respiratoria alta (n: 1100), cefalea (n: 537), otitis media (n: 483), faringitis, infección viral, influenza, convulsiones/epilepsia (n: 274) gastroenteritis, fiebre y fracturas óseas, todos ellos con la misma prevalencia que la población normal.

## Documento

Dentro de los efectos adversos cuyo origen podría relacionarse o atribuirse al uso de HG estos mismos registros señalan: cefalea: 0,7%, convulsiones: 0,34%, artralgias: 0,22%, edema: 0,02%, Osgood Schlatter: 0,02%, escoliosis: 0,05%, desplazamiento de epífisis femoral: 0,03%, todos con prevalencia similar o muy discretamente mayor a la de la población general.

Analizando en grueso lo comunicado en estas 2 grandes series (NCGS y KIGS) la HC aparece como un medicamento muy seguro.

### **Posibles efectos más graves del tratamiento con HC**

Para analizar los posibles efectos más deletéreos del uso de HC, nos centraremos en Cáncer, Resistencia a insulina y Diabetes.

**Cáncer:** Hay algunas evidencias de mayor incidencia de cáncer en ciertas condiciones asociadas con aumento de HC o de IGF 1 en seres humanos. Como ejemplo clínico, los pacientes con acromegalia presentan más tumores especialmente Ca de colon; también, adultos con IGF 1 elevada presentan mayor incidencia de cáncer de próstata, colorectal y mama<sup>77,78</sup>, y los individuos más altos tienen mayor incidencia de cáncer epitelial. Por otra parte, se ha demostrado que un polimorfismo en el gen de la HC con reducción de HC e IGF 1 está inversamente asociado con cáncer de colon<sup>81</sup>. Experimentos *in vitro* muestran que células tumorales de cáncer de próstata en cultivo expresan receptores de IGF-1 y se replican en respuesta a IGF-1<sup>82</sup>. La pregunta es entonces: ¿pueden los altos niveles de IGF-1 que acompañan las dosis más altas de HC durante un período de la vida ser responsables o aumentar el riesgo de tumores en el largo plazo? Hay acuerdo en considerar que el riesgo dependerá de la magnitud de la elevación así como del tiempo de exposición. Dado que los pacientes deficientes de HC tienen niveles bajos de IGF-1 y con el tratamiento estos se normalizan, probablemente el riesgo sea muy bajo en ellos, pero podría ser algo más alto en niños con TBI cuyos niveles de IGF-1 iniciales son normales. La evidencia epidemiológica otorga un aumento del riesgo con valores de IGF-1 sobre el tercer cuartil con una exposición acumulativa a IGF-1 en una media de 60 años. En los pacientes con TBI la exposición es mucho más breve. Por otra parte, los individuos mantienen sus percentiles de IGF-1 durante la vida, no así los niños tratados con HC cuyos niveles vuelven a lo normal al suspender el tratamiento.

Aun considerando que el aumento de IGF-1 por períodos más bien breves pudiera influir en el desarrollo de ciertos tumores malignos, con la monitorización de los niveles de IGF-1 durante el tratamiento, como actualmente se aconseja, se evitaría esta situación.

La cantidad de neoplasias de novo reportadas en KIGS, no difiere de la propia de la población general, y algunas de ellas ocurrieron en individuos portadores de síndromes genéticos con mayor propensión a tumores.

Respecto de la recurrencia de tumores del Sistema Nervioso Central en pacientes tratados con HC, se observa que

ésta no es mayor que la de no tratados, pero se describe un Riesgo Relativo de 2,2 (IC: 1,3-3,5) de desarrollar un segundo tumor sólido principalmente meningioma, en especial en sujetos que reciben irradiación craneal<sup>83</sup>.

Respecto a la leucemia se ha visto que excluyendo pacientes con riesgo conocido de ella, la incidencia de la enfermedad es comparable a la de la población general<sup>84</sup>.

Hay sólo un estudio que demuestra una mayor incidencia de cáncer en 1.848 pacientes que recibieron HC de origen pituitario durante su infancia entre 1959 y 1985<sup>85</sup>, en el Reino Unido. Comparados con la incidencia de cáncer en la población general se observó un mayor riesgo de cáncer de colon que sólo correspondía a 2 casos (esperado: 0,25). Aún así, se recomienda aumentar la vigilancia de grandes cohortes de niños tratados con HC, y de hecho se han sugerido algunas estrategias para optimizar el uso de HC en relación al riesgo de cáncer tales como averiguar previamente la historia de cáncer familiar (ej: mutación BRCA1), considerar la duración esperada de la exposición; sopesar los beneficios para la estatura; periódicamente replantearse la ecuación riesgo/beneficio y monitorización individual de la dosis de HC para mantener concentraciones de IGF-1 e IGFBP-3 en niveles medios normales para la edad y sexo.

### **Riesgo de Diabetes o Intolerancia a la Glucosa**

Otro riesgo planteado en el tratamiento con HC es la elevación de insulina y la potencial elevación ulterior de la glicemia. En un estudio de 23.333 niños tratados con HC en UK<sup>86</sup>, 43 presentaron alteraciones del metabolismo de la glucosa, 11 con Diabetes tipo 1, 18 con Diabetes tipo 2 (DM2) y 14 con Intolerancia a la Glucosa. Se concluyó que sólo en DM2 la incidencia fue 6 veces mayor que la de la población normal y esta no mejoró al suspender la HC. Por lo tanto, se puede suponer que la HC tiene el potencial de acelerar el debut de DM2 en individuos predispuestos. Sin embargo, los casos de prediabetes o intolerancia a la glucosa mejoran al suspender la HC.

Recomendaciones del tratamiento con HC y vigilancia de los efectos adversos en TBI:

1. En lo posible no usar HC en pacientes con tumores previos. Suspender ante la evidencia de cáncer activo.
2. Suspender el tratamiento ante cefalea, vómitos o alteraciones visuales y evaluar fondo de ojo y/o imagen del SNC para descartar hipertensión endocraneana.
3. Vigilar tolerancia a la glucosa, especialmente en niños obesos o con antecedentes familiares de DM2.
4. Ajustar la dosis según los niveles de IGF-1.
5. Prestar atención a cojera o dolor de rodillas o caderas. (epifisiolisis de cadera) más frecuente de ver en crecimientos muy rápidos.
6. Vigilar la aparición de escoliosis; a pesar que HC no aumentaría su incidencia, es posible que la mayor velocidad de crecimiento acelere su aparición.

Después del total de la evidencias comentadas las recomendaciones para el uso de HC en TBI son las siguientes:

1. La HC es un buen tratamiento; en las dosis aprobadas tiene muy pocas complicaciones, pero un alto costo.
2. Su efecto sobre el crecimiento en niños sin deficiencia de HC como es TBI está bien demostrado y es de alrededor de 1 cm/año de uso, aunque con respuesta individual variable.
3. Los efectos adversos son escasos, pero potencialmente podrían aumentar a mayores dosis empleadas en las nuevas indicaciones como síndrome de Turner, PEG, insuficiencia renal y TBI.
4. Evaluación cada 3 a 6 meses para estatura y velocidad de crecimiento, monitorización semestral de IGF-1, IGFBP-3, T4 libre, TSH, glicemia, y HbA1C. En individuos con susceptibilidad familiar y/o obesidad, con mayor riesgo de desarrollar Diabetes tipo 2, agregar Test de tolerancia a la Glucosa oral.
5. Controlar edad ósea para efectos comparativos y predicción de talla.
6. Los efectos adversos sobre el sistema ortopédico se pueden vigilar y detectar precozmente, lo mismo que la hipertensión endocraneana benigna.
7. A pesar que no se ha demostrado un mayor riesgo de cáncer en niños tratados con HC se recomienda vigilarlos durante el tratamiento con niveles de IGF 1 (e IGFBP 3), los cuales deben estar en nivel normal.
8. Abstenerse de promover falsas expectativas que pueden frustrar más al paciente y su familia.
3. Weedon MN, Lettre G, Freathy RM, Lindgren CM, Voight BF, Perry JR, et al. 2007. A common variant of HMG2 is associated with adult and childhood height in the general population. *Nat Genet* 39: 1245-1250.
4. Cohen P, Rogol AD, Deal CL, Saenger P, Reiter EO, Ross JL, et al, on behalf of the 2007 ISS Consensus Workshop participants. 2008. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop *J Clin Endocrinol Metab* 93 (11): 4210-4217.
5. Price DA. 1996. Spontaneous adult height in patients with idiopathic short stature. *Hormone Research* 45: 59-63.
6. Preece MA. 2000. Disorders of Growth. In: Ledingham JGG; Warell DA; editors. *Concise Oxford textbook of medicine*. Oxford: Oxford University Press.
7. Van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W, Wit JM. 2004. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child* 89: 882-883.
8. Adedoyin O, Gottlieb B, Frank R, Vento S, Vergara M, Gauthier B, et al. 2003. Evaluation of failure to thrive: diagnostic yield of testing for renal tubular acidosis. *Pediatrics* 112: e463.
9. Donaldson MDC, Paterson W. 1998. Abnormal growth: definition pathogenesis, and practical assessment. In: C.J.H. Kelnar, M.O. Savage, H. Stirling and P. Saenger, Editors, *Growth Disorders. Pathophysiology and Treatment*, Chapman & Hall, London.
10. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. 1994. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr*. 125: 29-35.
11. Voss LD, Mulligan J, Betts PR, Wilkin TJ. 1992. Poor growth in school entrants as an index of organic disease: the Wessex growth study. *BMJ* 305: 1400-1402.
12. Ahmed ML, Allen AD, Sharma A, Macfarlane JA, Dunger DB. 1994. Evaluation of a district growth screening programme: the Oxford Growth Study. Comment in: *Arch Dis Child* 7: 354.
13. Grote FK, van Dommelen P, Oostdijk W, Muinck Keizer-Schrama SM de, Verkerk PH, Wit JM, et al. 2010. Developing an evidence-based guideline for the referral of short stature. *Arch Dis Child* (in press).
14. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M. 2005. Consensus statement on the management of the growth hormone treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 152: 165-170.
15. Walenkamp MJE, Wit JM. 2006. Genetic disorders in the growth hormone-IGF-I axis. *Horm Res* 66: 221-230.
16. Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB. 1984. Growth hormone neurosecretory dysfunction, A treatable cause of short stature. *JAMA* 251: 2223-2230.
17. Bercu BB, Shulman D, Root AW, Spiliotis BE. 1986. Growth hormone (GH) provocative testing frequently does not reflect endogenous GH secretion *J Clin Endocrinol Metab* 63: 709-716.
18. Goddard AD, Dowd P, Chernauek S, Geffner M, Gertner J, Hintz R, et al. 1997. Partial growth-hormone insensitivity: the role of growth-hormone receptor mutations in idiopathic short stature. *J Pediatr* 131: S51-55.

## Conclusiones

El uso de HC en Talla Baja Idiopática sigue siendo un tema controvertido que requiere prudencia y evaluación caso a caso para su indicación, sin crear falsas expectativas al paciente y su entorno.

Existe mucha evidencia que apoya su uso y seguridad, pero no debe ser indicado en forma indiscriminada. Uno de los principales inconvenientes que tiene este tratamiento es su alto costo económico. La evidencia científica, en este momento, sólo nos permite concluir lo que hemos señalado. No podemos aventurar juicios más definitivos hasta disponer de estudios controlados con seguimiento a largo plazo que permitan conocer la talla final y las posibles complicaciones tardías del tratamiento con HC.

El tratamiento con HC en TBI, en el futuro nos debería permitir conocer nuevos métodos diagnósticos para predecir mejor cuales son los pacientes con TBI que responderán y más se beneficiarán con este tratamiento.

## Referencias

1. Ranke MB. 1996. Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res* 45 (Suppl. 2): 64-66.
2. Bryant J, Baxter L, Cave C, Milne R. 2007. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007, p. CD004440.

## Documento

19. Goddard AD, Covello R, Luoh SM, Clackson T, Attie KM, Gesundheit N, et al. 1995. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. The Growth Hormone Insensitivity Study Group. *N Engl J Med.* 333: 1093-1098.
20. Takahashi Y, Kaji H, Okimura Y, Goji K, Abe H, Chihara K. 1996. Short stature caused by a mutant growth hormone with an antagonistic effect. *Endocr J* 43: S27-32.
21. Lewis MD, Horan M, Millar DS, Newsway V, Easter TE, Fryklund L, et al. 2004. A novel dysfunctional growth hormone variant (Ile179Met) exhibits a decreased ability to activate the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Clin Endocrinol Metab.* 89: 1068-1075.
22. Kofoed EM, Hwa V, Little B, Woods KA, Buckway CK, Tsubaki J, Pratt, et al. 2003. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *N Engl J Med.* 349: 1139-1147.
23. Abuzzahab MJ, Schneider A, Goddard A, Grigorescu F, Lautier C, Keller E, et al. 2003. Intrauterine Growth Retardation (IUGR) Study Group. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med.* 349: 2211-2222.
24. Kawashima Y, Kanzaki S, Yang F, Kinoshita T, Hanaki K, Nagaishi J, et al. 2005. Mutation at cleavage site of insulin-like growth factor receptor in a short-stature child born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab.* 90: 4679-4687.
25. Domené HM, Bengolea SV, Martínez AS, Ropelato MG, Pennisi P, Scaglia P, et al. 2004. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. *N Engl J Med* 350: 570-577.
26. Greulich WW, Pyle SJ. 1959. *Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist* (2nd ed.), Stanford University Press, California.
27. Abbott D, Rotnem D, Genel M, Cohen DJ. 1982. Cognitive and emotional functioning in hypopituitary short-statured children. *Schizophr Bull* 8: 310-319.
28. Holmes CS, Hayford JT, Thompson RG. 1982. Personality and behavior differences in group of boys with short stature. *Child Health Care* 11: 61-64.
29. Holmes CS, Karlsson JA, Thompson RG. 1985. Social and school competencies in children with short stature: longitudinal patterns. *J Dev Behav Pediatr* 6: 263-267.
30. Pollitt E, Mopney J. 1964. Studies in psychology of dwarfism. I Intelligence quotient and school achievement. *J Pediatr* 64: 415-421.
31. Money J, Pollitt E. 1966. Studies in the psychology of dwarfism. II Personality maturation and response to growth hormone treatment in pituitary dwarfs. *J Pediatr* 66: 381-390.
32. Sandberg DE, Brook AE, Campos SP. 1994. Short stature: a psychosocial burden requiring growth hormone therapy? *Pediatrics* 94: 832-840.
33. Lantos J. 1994. Ethic and GH: where have we seen and where are we going? In: Stabler B, Underwood LE, editors. *Growth, stature and adaptation*. Chapel Hill: University of North Carolina.
34. Rosenbloom AL, Alves C, Cleveland WW, Eidson M, González-Mendoza LE, Pérez-Rodríguez JE, et al. 1990. Height screening in the community. The commercialization of growth. The role of the pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)*. 29 (5): 288-292.
35. Voss L, Sandberg D. 2004. The psychosocial burden of short stature: evidence against. *Eur J Endocrinol* 151 S29-33.
36. Erling A, Wiklund I, K Albertsson Wikland. 2002. Psychological functioning in boys of short stature: effects of different level of growth hormone secretion. *Acta Pediatr* 91: 966-971.
37. Kranzler JH, Rosenbloom AL, Proctor B, Diamond FB Jr, Watson M. 2000. Is short stature a handicap? A comparison of the psychosocial functioning of referred and non-referred children with normal short stature and children with normal stature. *J Pediatr* 136: 96-102.
38. Visser-Van Balen H, Geenen R, Kamp G, Huisman J, Wit J, Sinnema G. 2005. Motives for choosing growth-enhancing hormone treatment in adolescents with idiopathic short stature: a questionnaire and structured interview study. *BMC Pediatr* 5: 15.
39. Sandberg DE, Bukowski WM, Fung CM, Noll RB. 2004. Height and social adjustment: Are extremes a cause for concern and action?. *Pediatrics* 114: 744-750.
40. Voss L. 2001. Short normal and psychosocial disadvantage: a critical review of the evidence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 14: 701-711.
41. Hunt L, Hazen RA, Sandberg DE. 2000. Perceived *versus* measured height. Which is the strongest predictor of psychosocial functioning? *Horm Res* 53: 129-138.
42. Kassarian HH. 1963. Voting intentions and political perception. *J Psychol* 56: 181-213.
43. Gowin EB. 1927. *The executive and his control of men*. New York: Macmillan.
44. Martel LF, Biller HB. 1987. *Stature and stigma: The biopsychosocial development of short males*. Lexington, MA: DC Heath.
45. Hensley WE. 1963. Gender, self-esteem and height. *Percept Mot Skills* 56: 235-238.
46. Frieze JH, Olson JE, Good DC. 1990. Perceived and actual discrimination in the salaries of males and female managers. *J Appl Soc Psychol* 20: 46-67.
47. Ward CD. 1967. Own height, sex and liking in the judgement of heights of others. *J personality* 35: 381-401.
48. Lasch C. 1999. *La cultura del narcisismo*. Editorial Andrés Bello, Santiago.
49. Gergen Kenneth J. 2003. *El yo saturado*. Editorial Paidós Ibérica, Barcelona.
50. Erling A. 2004. Why do some children of short stature develop psychologically well while others have problems?. *Eur J Endocrinol* 151: S36-39.
51. Voss L, Mulligan J. 2000. Bullying in school: are short pupils at risk? Questionnaire study in a cohort. *Br Med J* 320: 612-613.
52. Visser-van Balen H, Geenen R, Kamp GA, Huisman J, Wit JM, Sinnema G. 2007. Long-term psychosocial consequences of hormone treatment for short stature. *Acta Paediatr* 96: 715-719.
53. Ross J, Dandberg D, Rose S, Leschek EW, Baron J, et al. 2004. Psychosocial adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4873-4878.
54. Piaget J. 2000. *La equilibración de las estructuras cognitivas. Problema central del desarrollo*. Siglo veintiuno editores, México.
55. Sepúlveda G. 2006. *Desarrollo psicológico en la edad juvenil: Construcción de la identidad personal hacia la autonomía*. En

- Psiquiatría del adolescente, Editores Mario Valdivia, M. Isabel Condeza. Editorial Mediterraneo Ltda., Santiago.
56. Erickson E. 1971. *Identidad, Juventud y crisis*. W. W. Norton and Company, Inc. New York.
  57. Ricoeur P. 1996. *Si mismo como otro*. Siglo veintiuno España editores, SA, España.
  58. Michael R. 2006. Chapter 2: "The Promotion of Resilience in the Face of Adversity", pages 26-52. In: "Families Count: Effects on Child and Adolescent Development". Edited by Alison Clarke-Stewart & Judy Dunn. The Jacobs Foundation Series on Adolescence. Cambridge University press. USA.
  59. Finkelstein BS, Imperiale TF, Speroff T, Marrero U, Radcliffe DJ, Cuttler L. 2002. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156: 230-240.
  60. Hintz RL, Attie KM, Baptista J, Roche R. 1999. Effect of Growth Hormone Treatment on Adult Height of Children with Idiopathic Short Stature. *N Engl J Med*. 340: 502-507.
  61. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle J, Quigley ChA, Chipman J, et al. 2004. Effect of Growth Hormone Treatment on Adult Height in Peripubertal Children with Idiopathic Short Stature: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3140-3148.
  62. Wit JM, Rekers-Mombarg L, Cutler GB, Crowe B, Beck TJ, Roberts K, et al. 2005. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: Evidence for a dose effect. *The Journal of Pediatrics* 146, Issue 1, Pages 45-53.
  63. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenäs L, Ivarsson SA, Jonsson B, et al. 2008. Dose-Dependent Effect of Growth Hormone on Final Height in Children with Short Stature without Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 4342-4350.
  64. Keni J, Cohen P. 2009. Optimizing Growth Hormone Dosing in Children with Idiopathic Short Stature. *Horm Res* 71 (Suppl 1): 70-74.
  65. Wilson TA, Rose SR, Cohen P, et al. 2003 Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee. *J Pediatr* 143: 415-421.
  66. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BMK, et al. 1992. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 326: 600-604.
  67. Moreira-Andrés MN, Cañizo FJ, De la Cruz FJ, Gómez-de la Cámara A, Hawkins FG. 1998. Bone mineral status in prepubertal children with constitutional delay of growth and puberty. *European Journal of Endocrinology* 139: 271-277.
  68. Fradkin JE. 1993. Creutzfeldt-Jacob disease in pituitary growth hormone recipients. *Endocrinologist* 3: 108-114.
  69. Buchanan CR, Preece MA, Milner RDG. 1991. Mortality, neoplasia, and Creutzfeldt-Jacob disease in patients treated with human pituitary growth hormone in the United States. *BMJ* 302: 824-828.
  70. Maneatis T, Baptista J, Connelly K, Blethen S. 2000. Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13: 1035-1044.
  71. Wilton P. 1999. Adverse events during GH treatment: 10 years experience in KIGS, a pharmacoepidemiological survey. In Ranke MB, Wilton P (eds). *Growth Hormone Therapy in KIGS: 10 Year's Experience*. Heidelberg-Leipzig, Johann Ambrosius Barth Verlag, pp 349-364.
  72. Grumbach MM, Bin-Abbas BS, Kaplan SL. 1998. The growth hormone cascade: progress and long-term results of growth hormone treatment in growth hormone deficiency. *Horm Res* 49 (suppl 12): 41-57.
  73. Blethen SL, Allen DB, Graves D, et al. 1996. Safety of recombinant DNA-derived growth hormone (rhGH): the National Cooperative Growth Study experience. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1704-1710.
  74. Cowell CT, Dietsch S. 1995. Adverse events during growth hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 8: 243-252.
  75. Wilton PM. 1999. *Growth Hormone Therapy in KIGS: 10 Years Experience*. Heidelberg-Leipzig, Johann Ambrosius Barth Verlag.
  76. Blethen SL. 1995. Complications of growth hormone therapy in children. *Curr Opin Pediatr* 7: 466-471.
  77. Orme SM, McNally Richard JQ, Cartwright RA, Beltchev PE. 1998. Mortality and Cancer Incidence in Acromegaly: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 2730-2734.
  78. Pollak M. 2001. Insulin-like Growth Factors and Prostate Cancer. *Epidemiol Rev* 23: 1: 59-66.
  79. Shalet SM, Brennan BM, Reddingius RE. 1997. Growth Hormone Therapy and Malignancy. *Horm Res* 48 (Suppl 4): S29-32.
  80. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, et al. 1998. Circulating concentrations of insulin-like growth factor I and risk of breast cancer. *Lancet* 9113: 1393-1396.
  81. Marchand LL, Donlon T, Seifried A, Kaaks R, Rinaldi S, Wilkens LR. 2002. Association of a Common Polymorphism in the Human GH1 Gene with Colorectal Neoplasia. *J Nat Cancer Inst* 94: 454-460.
  82. Khandwala HM, Cutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend K. 2000. The Effects of Insulin-Like Growth Factors on Tumorigenesis and Neoplastic Growth. *Endocr Rev* 21 (3): 215-244.
  83. Rutter, Meilan M, Rose Susan R. 2007. Long-Term endocrine sequelae of childhood cancer. *Current Opinion in Pediatrics* 19 (4): 480-487.
  84. Allen DB, Rundle AC, Graves DA, Blethen SL. 1997. Risk of leukemia in children treated with human growth hormone: Review and reanalysis. *J Pediatr* 131: Issue 1, Supplement: 32-36.
  85. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P, Preece MA. 2002. Risk of Cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959 a 1985 a cohort study. *Lancet* 27; 360: 273-277.
  86. Demiroglu H, Özcebe O, Barista I, Dündar S, Eldem B. 2000. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment. *Lancet* 355: 610-613.

## Ética, Humanismo y Sociedad

# Un canto a la libertad. El sistema inmunitario psico-espiritual

Dr. José Carlos Bermejo

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

## *A song to freedom. The psycho-spiritual immune system*

La resiliencia es un canto a la libertad, una forma de negación del determinismo y del pesimismo, un modo esperanzado de situarse ante las crisis, tanto propias como ajenas. Es un “olé” a la vida en medio de las dificultades, un brindis a las posibilidades a veces escondidas en las personas en medio del sufrimiento. Pero, si es mal entendida, hasta podría caer en puro voluntarismo, o incluso en dolorismo.

¡Qué bien que estamos hablando de resiliencia! ¡Qué bien que pensemos en positivo en medio de las crisis! Es posible. Nos está influyendo favorablemente la psicología positiva de Seligman, con sus aplicaciones al mundo de la intervención en salud y en acción social. Nos están ayudando los estudios de Boris Cyrulnik, uno de los máximos expertos en el tema.

Este constructo psicológico nos está ayudando a caer en la cuenta de que los fatalistas, quienes se refugian en la pasividad de “es el destino”, tienen un recorrido corto de posibilidades. Nos invita a promover el optimismo. La esperanza, la libertad, la responsabilidad, en medio de las dificultades.

### Admiración realista

Mirar a los huesos que se rompen y que tienen esa capacidad –resiliencia– de crecer correctamente después de haberse producido la fractura, y sentirnos por ello interpelados a trasladar la misma potencialidad de crecimiento al nivel psico-espiritual, es hermoso.

Mirar a los metales, que tienen esa capacidad de resistir los golpes, deformándose y recuperando su estructura, y sentirnos interpelados en las crisis personales, es hermoso.

Considerar a la persona como capaz de preservar la integridad en los momentos difíciles y madurar tras la adversidad, utilizando todos los recursos personales y ambientales de los que cada uno puede disponer, es esperanzador.

Pero no nos equivoquemos. Hablar de resiliencia no es hablar de mero voluntarismo. La resiliencia no depende

exclusivamente de la disposición voluntariosa de quien se encuentra en medio del dolor o de la adversidad. No es la simple decisión de no instalarse ni perpetuar el sufrimiento en actitud victimista.

Hablar de resiliencia ha de ser hacer un pacto, ante todo, con la realidad, no negando que el sufrimiento es sufrimiento y la persona es la que es. En una cierta medida la resiliencia es innata, en cierta medida es aprendida a través de las experiencias vitales en las que hemos aprendido a dar significados a las dificultades, y en cierta medida depende del entorno social, del apoyo que recibimos.

Por eso, quizás convenga ser prudentes y ecuanímenes ante el mismo concepto. No puede tratarse de una mera reducción a la mirada positiva ante la crisis, a la actitud ante lo inevitable, al deseo de crecer con ocasión de la adversidad. De hecho, es sabido que los factores potenciadores de resiliencia tienen que ver, ciertamente, con el temperamento y la actitud de la persona, pero también con la significación cultural que le atribuimos a la dificultad, sufrimiento o crisis, así como con el apoyo social con que la persona cuenta. La resiliencia, por tanto, no es una cuestión voluntarista, no responde sólo a la disposición en que la persona desea, quiere o consigue ponerse en medio del sufrimiento. Hay un importante influjo del entorno, que nos afecta en el modo como interpretamos la crisis y en el modo como somos acompañados o lo que se conoce como el “tutor” de resiliencia. Y de aquí las posibilidades de relación de ayuda para potenciar la resiliencia.

Así como sería un límite interpretar, por ejemplo, la enfermedad como algo estático ocasionado únicamente por un elemento externo o por causas exclusivamente bioquímicas, olvidándonos de la dimensión antropológica del enfermar y del sanar, con sus implicaciones sociales, sería también un límite considerar la resiliencia únicamente como una característica de la voluntad que algunos son capaces de desplegar en medio de las crisis. Podríamos decir que la resiliencia es como el sistema inmunitario psico-espiritual con el que respondemos en la adversidad.

**Resiliencia y destino**

Una de las expresiones espontáneas que utilizamos con personas que sufren, como intentando hacer la paz con lo inevitable, es precisamente esta: “Es el destino”, o bien: “Estaba cantado”. Naturalmente, es lo opuesto a la resiliencia. Detrás de estas expresiones hay una especie de conformismo con las cosas tal como son, un fatalismo ante el que no queda más que la actitud pasiva y la resignación. Si algo deja claro Boris Cyrulnik es que no necesariamente un niño maltratado se convertirá en maltratador.

En efecto, hay diferentes caminos para no resignarse a un escepticismo frente a la incertidumbre. Entre otros, el convencimiento de que lo que hacemos, de alguna manera vuelve a nosotros, por lo que el ejercicio de la responsabilidad estará siempre presente en el decurso de los hechos. Asimismo, pensar la resiliencia como categoría para explorar las posibilidades en medio de la adversidad, dispone en actitud confiada en relación a la realidad, así como en disposición de esperanza.

No es, pues, el destino el que nos dibuja nuestra trayectoria vital. Tampoco estamos determinados definitiva y exclusivamente por nuestros genes. La construcción interior y la relación con el entorno pueden propiciar el cambio del decurso de la vida, incluso allí donde todos augurarían nada bueno.

Así, la resiliencia no es absoluta, ni una capacidad que se adquiere o se despliega de una vez para siempre, sino que resulta ser un proceso dinámico y evolutivo, que varía según las circunstancias, las características del trauma, el contexto, la etapa de la vida en que la persona se encuentra, la cultura y el aprendizaje que hemos hecho en ella.

**Resiliencia y dolorismo**

Entendemos por dolorismo esa tendencia caracterizada por la exaltación del valor del dolor, que tuvo una repercusión social, sobre todo en el período entre las dos guerras mundiales, al ser aceptada por un gran número de intelectuales y una amplia variedad de grupos sociales. Se considera al dolor, y sobre todo al dolor físico, un medio de autodescubrimiento, un camino para entender la verdad básica en relación a uno mismo, un medio de purificación y liberación del individuo de las ataduras terrestres que podría hacerle más compasivo hacia los demás y más lúcido hacia uno mismo.

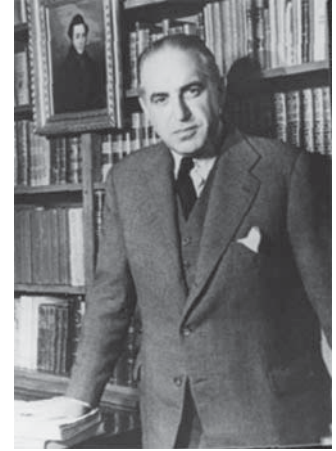
La tendencia dolorista persiste todavía, pero no sólo en el ámbito intelectual, sino que con frecuencia encontramos personas que a nivel espiritual identifican el sufrimiento con virtud y el placer con pecado. Asimismo, quien sufre este síndrome es capaz de realizar sacrificios en términos de intercambios con el Dios de dolores (ofrecimiento), con objeto de conseguir alguna ventaja. Es un intento de convertir en positivo lo que en realidad es negativo.

Pues bien, la resiliencia no es una exaltación o renovación de ninguna forma de dolorismo. No es una conversión en positivo de lo que es negativo, ni es una vacuna contra el sufrimiento, ni un estado adquirido, sino un proceso, un camino que se puede recorrer. Así lo muestra, por ejemplo, la logoterapia, que reclama la potencialidad de dar un sentido y vivir libremente lo que no podemos cambiar.

En buena medida, pues, la resiliencia depende del arte de tender el brazo para pedir ayuda y del arte de procurarla con relaciones significativas para ayudar a subirse sobre la barca que se ha dado la vuelta en la vida de tantas personas.

## Personajes de la Endocrinología

### Gregorio Marañón y Posadillo



Este eminente personaje, considerado una de las grandes figuras de la intelectualidad española del siglo XX, perteneció a la generación del 14, médico endocrinólogo, escritor, historiador, humanista, ensayista y liberal. Nació en Madrid, España, el 19 de Mayo de 1887 en el seno de la familia constituida por Dn. Manuel Marañón, Dña. Carmen Posadillo y 5 hermanos. Nació en condición de gemelo, pero su hermano falleció a los 3 meses de vida, como también su madre, tres años después, a consecuencia de una complicación obstétrica del parto de un nuevo hermano. Los niños se criaron bajo la tutela de su padre, su abuela y una tía materna. Viajaban frecuentemente a Santander, lugar de origen de la familia y desde corta edad conoció en su casa, a personajes amigos de su padre de la talla de Menéndez Pelayo, Pereda y Galdós. Estudió en la Facultad de Medicina de Madrid titulándose de médico en 1910. De sus profesores el que más lo marcó fue el Dr. Santiago Ramón y Cajal a quien agradeció públicamente en su discurso de incorporación a la Academia de Ciencias en 1947, homenaje que más tarde se transformó en el libro “Cajal, su tiempo y el nuestro”. Al año siguiente de recibirse de médico se casó con Doña Dolores Moya, teniendo 3 hijas y un hijo.

En 1918, en relación a la epidemia de gripe española, viaja a Francia donde conoce a Edward Babinsky, Alexander Fleming y Harvey Cushing, entre otras notabilidades de la época.

Desde temprano tuvo un protagonismo muy particular en un período turbulento de la historia de España. Acabó en la cárcel durante la dictadura de Primo de Rivera (1923-1930) por defender el sistema parlamentario liberal; junto a Pérez de Ayala y Ortega y Gasset impulsó una agrupación de intelectuales para apoyar al régimen de la segunda república (1931-1939) y se manifestó en desacuerdo con el comunismo. Llegada la guerra civil, al peligrar su vida, se exilió luchando desde allí por la reconciliación nacional para construir una nueva España. Regresó a su tierra en 1942. Sus declaraciones en el extranjero, críticas al régimen de Franco, expresaban su talante liberal y de búsqueda de la libertad sin renuncias ni concesiones.

Era un lector voraz; dominaba el inglés, francés y alemán. En el aspecto médico fue uno de los precursores de la endocrinología española y contribuyó a establecer la relación entre la sicología y la endocrinología. Conoció personalmente a Freud y fue uno de los pocos biólogos considerados por los psicoanalistas. A la libido, un componente central en el pensamiento de Freud, Marañón la llamó “hambre sexual”, y aunque para ambos era un impulso primario para el endocrinólogo esta energía específica era producida originalmente por un fenómeno químico: la irrupción en la sangre de las secreciones internas de las gónadas. Freud admitió tal posición, pero puntualizó que los orígenes químicos de la libido eran irrelevantes para su sicología. En este aspecto psicoendocrinológico Marañón creó un género literario llamado “ensayo biológico”, donde describe las pasiones y conductas humanas a través de personajes históricos y sus características síquicas y fisiopatológicas. (ejs.: “Ensayo biológico sobre Enrique IV de Castilla y su tiempo” (1930), “Las ideas biológicas del Padre Feijoo” (1934), “Don Juan” (1940).

En lo propiamente médico escribió, con el Dr. Hernando, el primer Tratado de Medicina Interna en España, en un espíritu abierto y colaborativo en que solicitó el aporte de todos los clínicos importantes de esa época. Además, su libro “Manual de Diagnóstico Etiológico” (1946) fue uno de las obras más difundidas en Europa por su novedoso enfoque de las enfermedades y por sus aportaciones personales. En lo endocrinológico escribió un “Tratado de Endocrinología” (1930) y otro sobre “La evolución de la sexualidad y los estados intersexuales” (1931). En esos años de comienzo de siglo XX la Endocrinología clínica en España estaba recién en sus albores con los Drs. Medinaveitia y Sañudo dedicados al estudio de los síndromes tiroideos el primero y los síndromes pluriglandulares el segundo. A ellos se adosó Marañón para partir luego a Alemania en 1910. A su vuelta, en 1912, empezó a trabajar en el Hospital General de Madrid donde afianzó su pensamiento que postulaba que la endocrinología era una especialidad autónoma, hasta darle sustento en su obra “La doctrina de las secreciones internas”, nacida de un curso que dio en 1915.

## Personajes de la Endocrinología

Hacia 1920 los fisiólogos europeos, que usaban la experimentación animal para develar la fisiología hormonal, entraron en pugna con los endocrinólogos, Marañón principalmente, quienes usaban procedimientos terapéuticos basados en la teoría de las secreciones internas. Así, el fisiólogo francés Eugène Gley acusó la falta de rigor científico de esta teoría (1922) y poco después hizo otro tanto el inglés Suale Vincent (1924). En España también recibió fuertes ataques. Marañón por ej. defendió con ahínco que la tiroides era una glándula de secreción interna, contra el pensamiento de Gley que postulaba que el tiroides no cumplía con los criterios imperantes para considerarla como tal. Otro foco de polémica era el papel asignado a la adrenalina que la escuela de Gley y Vincent lo veía restringido en su campo de acción, mientras Marañón le daba un enfoque mucho más amplio en su capacidad de acción hormonal. Incansable en la defensa de su pensamiento publicó el libro "Problemas actuales de la doctrina de las secreciones internas" (1922), y en forma clarividente escribió sobre los "Estados prediabéticos" (1927) donde esboza el diseño de la prueba de tolerancia a la glucosa, que sería puesta en boga un cuarto de siglo después.

Su interés por el envejecimiento en relación al declive de la función sexual lo plasmó en un libro sobre el climaterio femenino: "La edad crítica" (1919). A raíz de esta faceta es considerado también como el iniciador de la Geriátrica en España.

En respuesta a estas pugnas Marañón creó en 1925 el Departamento de Endocrinología en Madrid quedando como su primer director. En 1926 junto al cirujano León Cardenal hicieron trasplantes de tejido suprarrenal, hipofisiario y gonadal.

Fue tan polivalente que ingresó y fue un activo participante de 5 de las 8 Reales Academias de España. Ingresó a la Academia de Medicina en 1922, a la de Lengua en 1934, a la de la Historia en 1936 a la de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales en 1947 y a la de Bellas Artes de San Fernando en 1956. Sin embargo, privilegió siempre su condición de médico, según lo atestiguan las esquelas que comunicaron a los españoles su fallecimiento y que por expresa disposición suya decían "Gregorio Marañón y Posadillo. Médico".

En 1922 adquiere su casa de descanso en Toledo, "el cigarral de menores" donde escribiría gran parte de sus obras.

En 1931 es elegido diputado, en cuya condición protesta por la quema de conventos, y es elegido como catedrático de endocrinología en la Facultad de Medicina de Madrid. En 1932 fue investido como Doctor Honoris Causa por la Universidad de la Sorbona (París) y luego por Universidades de Portugal.

Comenzada la guerra civil pasa a residir en Francia desde donde hizo repetidas acusaciones contra los sucesivos gobiernos. A partir de 1937 inicia un periplo por países de América del Sur, entre ellos Chile. En 1942 obtiene permiso para regresar a Madrid y se reincorpora a su trabajo hospitalario en la Facultad de Medicina

Falleció en Madrid a la edad de 72 años habiendo dejado tras si una pléyade de 150 colaboradores y discípulos europeos y 7 latinoamericanos.

La simbiosis perfecta del médico, escritor y humanista quedan a la vista en algunos de sus pensamientos: - "el médico ante el enfermo actúa sabiendo que trabaja con instrumentos imperfectos y con medios de utilización inseguros, pero con la conciencia cierta de que hasta donde no puede llegar el saber, llega siempre el amor"... "en el lenguaje científico la claridad es la única estética permitida"... "aunque la verdad de los hechos resplandezca, siempre se batirán los hombres en la trinchera sutil de las interpretaciones".

Escribió 37 libros de Medicina, 18 libros y ensayos de historia y 11 sobre sicología y sociología. Además de su erudición destacó por su elegante estilo literario.

Marañón fue en la práctica un hombre del renacimiento de visita en el Siglo XX.

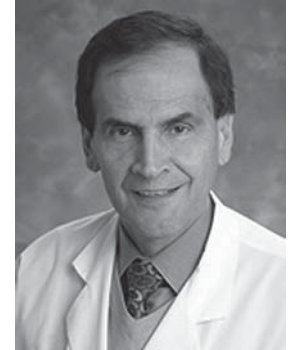


*Dr. José Manuel López M.*

## Entrevista

### Entrevista con el Dr. Guillermo Umpiérrez

*Profesor de Medicina  
Director Asociado del Centro de investigaciones Clínicas  
Universidad de Emory, Atlanta, Georgia, USA*



#### **1. En el último tiempo la información acerca de las ventajas de un tratamiento intensificado de la Diabetes Tipo 2 ha sido sometida a datos contradictorios, que introducen confusión y poca claridad sobre cuál debe ser la mejor conducta frente a nuestros pacientes.**

La diabetes es la causa principal de insuficiencia renal, ceguera, amputaciones no traumáticas de las extremidades; además, es una causa importante de enfermedad cardiovascular y mortalidad de ese origen. La prevalencia de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular en las personas con diabetes es tres a cuatro veces mayor que en la población general. Un gran número de estudios prospectivos aleatorios han comunicado que el tratamiento intensivo de la glucemia disminuye en 25% a 75% el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares (neuropatía, nefropatía, y retinopatía). Sin embargo, la relación entre control glucémico y prevención de enfermedad cardiovascular es controversial y no bien establecida. Varios estudios epidemiológicos y meta-análisis han reportado una relación directa entre niveles de hemoglobina A1C (A1C) y enfermedad cardiovascular. El estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) en personas con diabetes tipo 1, no encontró diferencias entre el grupo de tratamiento intensivo (A1C ~7%) y el grupo convencional (A1C ~9%) durante un promedio de seguimiento de 6,5 años. Sólo después de un seguimiento a los 9 años de finalizado el DCCT, se encontró que el tratamiento intensivo disminuyó 42% la enfermedad cardiovascular y 57% el infarto del miocardio y la muerte cardiovascular. El estudio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) en personas con diabetes tipo 2 de reciente comienzo, seguidos por 10 años señaló una reducción de 25% de complicaciones microvasculares y de 16% (no significativa) de complicaciones cardiovasculares en el grupo intensivo (A1C 7,0%) comparado con el grupo de tratamiento convencional (A1C 7,9%).

Tres estudios recientes: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE), and the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) estudian la relación entre control glucémico y enfermedad cardiovascular. El estudio ACCORD estudió

aleatoriamente 10.251 participantes con enfermedad cardiovascular o con factores de riesgo para recibir tratamiento intensivo (A1C < 6,0%) y a un grupo no-intensivo (A1C 7,0-7,9%). Los pacientes recibieron una combinación de insulina y múltiples medicamentos orales para el control glucémico; así también los factores de riesgo cardiovascular (presión arterial y lípidos) fueron agresivamente tratados. El grupo intensivo alcanzó una A1C promedio de 6,4%; en el grupo control fue de 7,5%. Después de 3,5 años de tratamiento, el grupo intensivo tuvo mayor mortalidad que el grupo control (257 vs 203 muertes), lo que llevó a la terminación temprana del estudio.

El ADVANCE fue un estudio internacional de 11.140 participantes con diabetes tipo 2, tratados con sulfonilureas y otros medicamentos orales o insulinas, y distribuidos aleatoriamente en un grupo intensivo o un grupo control. La A1C alcanzada fue 6,3% en el grupo intensivo y 7,0% en el control. Este estudio no demostró una reducción significativa de los eventos macrovasculares (0,94, 95% CI: 0,84-1,06;  $p = 0,32$ ) incluyendo infarto del miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular.

El estudio VADT incluyó 1.791 pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. La diabetes en estos pacientes estaba mal controlada con insulina o medicamentos orales. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir tratamiento intensivo (A1C < 6,0%) o tratamiento convencional (A1C 1,5% mayor que el grupo intensivo). La A1C al final del estudio fue 6,9% y 8,5% en los dos grupos, respectivamente. Durante un seguimiento promedio de 6,5 años, hubo más muertes cardiovasculares en el grupo intensivo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. En este trabajo, una duración de la diabetes menor de 12 años se asoció con disminución de complicaciones cardiovasculares y el desarrollo de hipoglucemia menor de 40 mg/dL se correlacionó con mayor mortalidad cardiovascular.

*Es muy importante señalar, que a pesar de estos resultados recientes, los médicos y profesionales de la salud no deben descuidar el control metabólico de los pacientes. Las recomendaciones actuales basadas en evidencia, indican que el tratamiento intensivo de la glucemia disminuye las complicaciones microvasculares en la personas con diabetes*

*tipo 1 y tipo 2; sin embargo, tiene un impacto menor en la prevención de enfermedad cardiovascular. Para disminuir la enfermedad y muerte cardiovascular, las personas con diabetes deberán recibir tratamiento de todos los factores de riesgo (presión arterial, lípidos, obesidad y hiperglucemia).*

### Referencias

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. 1998. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853.
2. Diabetes Control and Complication Trial Research Group. 1993. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986.
3. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. 2005. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643-2653.
4. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Buse JB, Cushman WC, et al. 2008 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559.
5. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572.
6. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. 2009 Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 360: 129-139.
7. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. 2008. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 580-591.

### 2. ¿Cuál es su opinión acerca del límite de nuestros esfuerzos para lograr un control lo más cercano a la normalidad en el paciente hospitalizado? Para sistematizar su respuesta y la aplicación práctica de sus ideas, le pido se sitúe en el paciente agudo, hospitalizado y en el control ambulatorio a largo plazo.

Numerosos estudios observacionales han demostrado una relación casi lineal entre los niveles de glucosa y un peor pronóstico en pacientes hospitalizados con hiperglicemia, tanto en diabéticos como no diabéticos. El estudio multicéntrico Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) y el Proyecto de Diabetes de Portland (Portland Diabetic Project) comunicaron que la terapia con insulina intravenosa comparada con insulina subcutánea, disminuyó significativamente la tasa de mortalidad. Del mismo modo, el clásico estudio de Van den Berghe en 2001 en UCI, la terapia intensiva de insulina con un objetivo de glucosa entre 80 y 110 mg/dL, redujo la mortalidad hospitalaria un 34%, sepsis un 46%, insuficiencia renal aguda que

requiere hemodiálisis un 41% y la necesidad de transfusiones sanguíneas en 50%.

En contraste con estos resultados iniciales positivos, estudios clínicos controlados recientes han planteado dudas sobre la seguridad y la eficacia del control estricto de la glucosa (80 a 110 mg/dL) con el objetivo de mejorar el pronóstico clínico (disminución de complicaciones y mortalidad hospitalaria) sin un aumento del riesgo de hipoglucemia severa. El estudio DIGAMI 2 incluyó a 1.253 pacientes con infarto agudo de miocardio, con historia de diabetes o valores de glucosa al ingreso mayores a 198 mg/dL, reportó que no hubo ninguna diferencia en el índice de mortalidad entre los pacientes distribuidos aleatoriamente a terapia intensiva con infusión de insulina-glucosa en comparación con el manejo local convencional. El ensayo de Van den Berghe en la UCI médica no pudo reproducir los resultados del estudio en la UCI quirúrgica. En este estudio, 1.200 pacientes adultos que requerían de UCI médica por  $\geq 3$  días fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento intensivo con insulina, con un objetivo de glucosa de 80 a 110 mg/dL comparados con un grupo control. No hubo diferencias en la mortalidad hospitalaria (40% en el grupo de tratamiento convencional contra 37,3% en el grupo intensivo). Sin embargo, entre los pacientes que permanecieron en la UCI por tres o más días, el tratamiento intensivo con insulina (TII) redujo la mortalidad hospitalaria (de 52,5 a 43,0%,  $p = 0,009$ ). Los eventos hipoglucémicos graves aumentaron en 6 veces (18,7 contra 3,1%), y la hipoglucemia fue identificada como factor de riesgo independiente para la mortalidad.

El estudio Glucontrol, prospectivo realizado en una población mixta (médicos y quirúrgicos) de enfermos críticos, comparó un tratamiento intensivo (80 y 110 mg/dL) vs Control (140 y 180 mg/dL) en 1.082 pacientes en la UCI. Durante el tratamiento, la glucosa promedio fue de 118 mg/dL vs 144 mg/dL. No hubo diferencias en la mortalidad en la UCI (16,97 vs 15,20%), la mortalidad hospitalaria (24,6 vs 20,7%), la mortalidad a los 28 días (19,8 vs 16,1), o en la duración de estadía en UCI (6 días vs 6 días). El índice de hipoglucemia fue mayor en el régimen de TII, 8,6% vs 2,4%.

El estudio VISEP, en 600 sujetos con sepsis, ingresados aleatoriamente a manejo convencional (180-220 mg/dL) o terapia intensiva de insulina (80-110 mg/dL) no encontró una disminución en la mortalidad a los 28 días (26% vs 24,7%) o 90 días (35,4% vs 39,7%), pero reportó más hipoglucemia en el grupo intensivo (17% vs 4,1%).

El estudio NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation), el más grande hasta el momento, comparó en 6.104 pacientes de UCI seleccionados al azar a un control intensivo de glucosa (81-108 mg/dL) vs un tratamiento convencional (144-180 mg/dL). Los autores comunicaron un aumento de muerte a los 90 días en el control intensivo (27,5%, contra 24,9% en el grupo de control convencional; OR: 1,14). El índice de hipoglucemia grave (glucosa  $< 40$  mg/dL) fue significativamente más alto en el grupo de manejo intensivo comparado con el grupo de manejo convencional (6,8% vs 0,5%).

## Entrevista

En pacientes médicos y quirúrgicos fuera del ambiente de terapia intensiva hay poca evidencia a favor del control intensivo de glucosa sobre mortalidad y otros parámetros clínicos en pacientes hospitalizados. Sin embargo, varios estudios observacionales señalan una asociación fuerte entre la hiperglucemia y peor pronóstico clínico, incluyendo duración de la hospitalización, tasa de infecciones, incapacidad prolongada después del alta y mortalidad.

El resultado de estos estudios multi-céntricos motivó una reciente revisión de las recomendaciones para el manejo del paciente hospitalizado. Las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Americana de Endocrinología (AACE) incluyen el mantener los niveles de glucosa en la UCI bajo 180 mg/dL. Concentraciones entre 140-180 mg/dL son recomendables para la mayoría de los pacientes en la UCI. Sólo en ciertos pacientes como en aquellos sometidos a cirugía y en centros de referencia con experiencia en el manejo de infusión de insulina, se recomiendan valores entre 110 mg/dL y 140 mg/dL. En el paciente no crítico, se recomienda un nivel de glucosa entre 100 mg/dL y 140 mg/dL antes de las comidas. El uso de insulina rápida según escala (tabla pre establecida) no es recomendable y es preferible el manejo del paciente fuera de la UCI con insulina basal y prandial.

### Referencias

1. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. 2002. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 978-982.
2. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. 2001 Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-1367.
3. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. 2004 Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 27: 553-597.
4. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, et al. 2003 Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125: 1007-1021.
5. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. 2008 Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358: 125-139.
6. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. 2009. Intensive *versus* conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360: 1283-1297.
7. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Melot C, Annane D, Groeneveld J, et al. 2009 A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 35 (10): 1738-1748
8. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. 2009. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus

statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 32: 1119-1131.

9. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. 2007. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care* 30: 2181-2186.
10. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, Temponi A, Umpierrez D, Ceron M, et al. 2009. Comparison of Inpatient Insulin Regimens: DEtemir plus Aspart vs. NPH plus regular in Medical Patients with Type 2 Diabetes (DEAN Trial). *J Clin Endocrinol Metabol* 94: 564-569.

### 3. Uno de los problemas de salud pública actual, es el diagnóstico tardío de la Diabetes Tipo 2. ¿Cuál es su opinión acerca del papel que puede jugar la medición de la hemoglobina glicosilada en el diagnóstico de la Diabetes?

La asociación Americana de Diabetes (ADA) recomendó el uso de hemoglobina A1C para el diagnóstico de diabetes. Durante los últimas décadas, el diagnóstico de diabetes se ha basado en la medición de la concentración de glucosa plasmática en ayunas (umbral de 126 mg/dL) o después de una prueba oral de tolerancia a la glucosa (200 mg/dL). Basados en la recomendación de un comité internacional de expertos integrado por miembros de la Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, y la Federación Internacional de Diabetes se aceptó el uso de la A1c. El Comité declaró que se hace diagnóstico de diabetes tipo 2 a cualquier persona con un valor de HbA1C confirmado de 6,5%, con o sin medición de glucosa. Los niveles de glucosa en ayunas o en la curva de tolerancia siguen siendo criterios diagnósticos de diabetes.

#### Criterios diagnósticos de diabetes mellitus Recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes, 2010

1	A1C ≥ 6,5%*	<input type="radio"/>
2	Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl	<input type="radio"/>
3	Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl durante la prueba de tolerancia a la glucosa (75-gramos)	<input type="radio"/>
4	En pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o con crisis de hiperglucemia, o con un valor en el día ≥ 200 mg/dl	<input type="radio"/>

\*El test deberá ser realizado en un laboratorio certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP).

Es importante tener presente que las recomendaciones actuales no excluyen el uso de glucosa sanguínea para el diagnóstico de la diabetes. Si bien es cierto que el uso de

A1C tiene las ventajas de: a) no requerir ayuno, ya sea se solicite como primer examen o después de prueba de tolerancia a la glucosa y b) tiene una alta especificidad (99%). La sensibilidad del test A1C no es tan buena como la glucosa sanguínea. La sensibilidad de A1C para el diagnóstico de diabetes es de ~50-60%, lo cual limita su uso en el tamizaje de la diabetes. Otras limitaciones de la A1C son el costo (mayor que la medición de glucosa), y el hecho que el test no es muy efectivo en presencia de hemoglobinopatías y otros tipos de anemia.

### Referencia

1. American Diabetes Association. 2010. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care, 33, Supplement 1: S11-61.

### 4. El tratamiento de la Diabetes Gestacional es un tema de controversia. ¿Qué piensa Ud sobre la utilidad y futuro de la Metformina en su tratamiento?

Diabetes mellitus gestacional (DMG) es el estado de intolerancia a los carbohidratos más común durante el embarazo. DMG afecta alrededor del 1-5% de todas las mujeres embarazadas y está asociada con la presencia de múltiples complicaciones materno-fetales entre las cuales están la macrosomía, muerte fetal intrauterina, aumento de complicaciones obstétricas y de parto por cesárea, y con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial después del parto. Entre los factores de riesgo más importantes están la presencia de obesidad, historia previa de DMG y de embarazos macrosómicos, historia familiar de diabetes, y ser mujeres de raza negra, latinas y asiáticas. La mayoría de las mujeres con DMG son asintomáticas y el diagnóstico se establece al encontrar niveles elevados de glucosa en ayunas o durante una curva de tolerancia a la glucosa. La mayoría de las complicaciones materno-fetales puede ser prevenida mediante un programa de tratamiento intensivo basado en dieta, ejercicios y medicamentos antidiabéticos.

El tratamiento de la mujer embarazada con diabetes ha mejorado muchísimo con una reducción de más de 20 veces en la mortalidad perinatal en las últimas décadas. El control de la glucosa materna ha sido el factor más importante para la disminución de las complicaciones fetales y maternas en pacientes embarazadas. Es imperativo que todas las pacientes con DMG reciban educación en diabetes con enfoque en complicaciones de diabetes, dieta y ejercicios, monitoreo de glucosa ambulatoria, prevención, detección de complicaciones, y manejo farmacológico.

La dieta es la base primordial en el manejo de una mujer con DMG. Si es posible, la instrucción dietética debe de ser dada por un especialista en nutrición. Un programa nutricional efectivo debe de ser individualizado, tomando en consideración el peso corporal, hábitos alimenticios y nivel de actividad física. El programa nutricional debe proveer suficientes calorías y nutrientes para suplir las necesidades del embarazo, pero sin causar hiperglicemia postprandial. No

existe un acuerdo generalizado en los requerimientos dietéticos durante el embarazo. Una dieta que provee los nutrientes necesarios y que usualmente no resulta en aumento de peso en exceso o hiperglicemia es la administración de 25 a 30 kcal/kg de peso actual en mujeres con peso normal; 20-25 kcal/kg para mujeres con sobrepeso. Es necesario controlar el peso corporal durante el embarazo, especialmente en personas con sobrepeso.

Los ejercicios aeróbicos han demostrado que disminuyen la concentración de glucosa en ayunas y postprandial en mujeres embarazadas. Lamentablemente no existen estudios prospectivos que establezcan el tipo de ejercicio ideal y la cantidad de actividad física recomendable durante el embarazo. Estudios clínicos han demostrado que el ejercicio físico, realizado con regularidad durante el embarazo es beneficioso para mantener la euglicemia sin afectar el desarrollo fetal. Además, el ejercicio ayuda a prevenir el aumento de peso, y en mujeres hipertensas disminuye las presiones arterial sistólica y diastólica ~ 5-10 mm Hg.

**Tratamiento farmacológico.** Si los niveles de glucosa en sangre en ayunas son > 95 mg/dL, después de una hora de comer > 140 mg/dL, o después de dos horas > 120 mg/dL, el uso de agentes farmacológicos es indicado. Insulina es el agente farmacológico más recomendable durante el embarazo. No existe un consenso en cuál es la terapia ideal de insulina en mujeres con DMG. Diferentes combinaciones de insulina [e.g., insulina NPH + Regular, NPH + insulina Lispro, o NPH + insulina Aspart] divididas en 2 a 3 dosis por día son las combinaciones más utilizadas. Los nuevos análogos de insulina de acción corta (Lispro, Aspart) son preferibles a la insulina regular debido a su rápido comienzo de acción (< 20 minutos) y su corta vida media (< 3 horas). La dosis diaria promedio de insulina en DMG es de 0,8 a 0,9 unidades/kg de peso corporal o alrededor de 70 a 90 unidades/d. Este autor prefiere la administración de 3 inyecciones al día de insulina con una combinación de insulina NPH y análogos de insulina de acción corta (Lispro o Aspart o glulisina). Antes del desayuno el paciente recibe una combinación de NPH y de insulina Lispro o Aspart; antes de la cena, se inyecta insulina Lispro o Aspart, y alrededor de las 9-10 de la noche, se inyecta la insulina NPH. En caso de hiperglucemia antes del almuerzo, la paciente podría inyectarse una dosis adicional de insulina rápida (Lispro o Aspart).

El uso de sulfonilurea para el manejo de diabetes durante el embarazo no ha sido recomendado debido al riesgo de hipoglucemia y anomalías fetales. Pero un estudio aleatorizado en 404 mujeres con DMG, comunicó que el uso de sulfonilurea (glibenclamida) durante el embarazo fue eficaz sin estar asociado con aumento del riesgo de anomalías congénitas. En este trabajo, el nivel promedio de glucosa antes de empezar el tratamiento fue de 116 mg/dL en el grupo que recibió insulina y de 114 mg/dL en el grupo que recibió glibenclamida. Durante el tratamiento, la concentración de glucosa fue de 105 mg/dL en ambos grupos. Sólo 8 mujeres tratadas con glibenclamida necesitaron la administración de insulina durante el embarazo. En este estudio, no hubo diferencias

## Entrevista

en la incidencia de macrosomía, complicaciones obstétricas, pulmonares, hipoglicemia fetal, o malformaciones congénitas entre las dos formas de tratamiento.

Estudios recientes han reportado que en mujeres con alto riesgo, el uso de metformina disminuye el desarrollo de DMG, y su uso en 724 mujeres con DMG es efectivo. En mujeres con enfermedad poliquística ovárica y resistencia a la insulina, el uso de metformina disminuyó la prevalencia de DMG, número de abortos, y la resistencia a la insulina. En el Metformin in Gestational Diabetes (MiG) trial, mujeres con DMG fueron distribuidas aleatoriamente a recibir metformina o insulina durante el embarazo. En este estudio, el nivel de control metabólico (niveles de A1C y glucosa sanguínea) correlacionaron con las complicaciones materno-fetal, pero no con el tipo de tratamiento.

En otros estudios, el uso de metformina no aumentó el riesgo de malformaciones congénitas o de complicaciones maternas durante el embarazo. Aunque la evidencia médica en el uso de medicamentos orales es satisfactoria, muchos especialistas consideran todavía como prematuro el uso de agentes orales en el manejo de DMG. Es importante recalcar que la FDA (Food and Drug Administration) no ha aceptado

el uso de medicamentos orales en el manejo de la diabetes gestacional.

### Referencias

1. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. 2009. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *N Engl J Med* 361 (14): 1339-1348.
2. Reece EA, Leguizamón G, Wiznitzer A. 2009. Gestational diabetes: the need for a common ground. *Lancet*. 23; 373 (9677): 1789-1797.
3. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, González O. 2000. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*; 343: 1134-1138.
4. Nicholson W, Bolen S, Witkop CT, Neale D, Wilson L, Bass E. 2009. Benefits and risks of oral diabetes agents compared with insulin in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 113: 193-205.
5. Moor TR. 2007. Glyburide for the treatment of gestational diabetes. A critical appraisal. *Diabetes Care* 30: S209-213.
6. Kapoor N, Sankaran S, Hyer S, Shehata H. 2007. Diabetes in pregnancy: a review of current evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19: 586-590.

## Modelación estadística: La regresión lineal múltiple (parte 2)

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

<sup>1</sup>División de Bioestadística, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

### Statistical modeling: Multiple linear regression (second part)

El algoritmo de la estimación del modelo de regresión lineal múltiple es utilizado para comparar promedios en dos o más grupos, método que es conocido como análisis de la varianza, ANOVA. También sirve para estimar los promedios condicionados a distintos grupos ajustando por variables continuas, método conocido como análisis de covarianza o ANCOVA. Ambos métodos suponen que las unidades de muestreo son independientes, es decir cada sujeto es medido sólo una vez; si esta situación no se diera estaríamos en presencia de diseños jerárquicos o de medidas repetidas en cuyo caso la exposición de los métodos ANOVA y ANCOVA que se tratan en este artículo no son aplicables.

Antes de explicitar los modelos e ilustrarlos, es necesario definir lo que se entiende por variables “dummies” o Indicatrices; en efecto:

Si en el modelo:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \beta_p X_p$$

es necesario incorporar variables explicativas que sean de naturaleza nominal (no numéricas), tales como sexo, raza, tratamiento u otras, debemos introducir el concepto de variable Indicatriz o variable “dummy”. Estas variables son generadas a partir de una variable categórica que está medida en “k” niveles, de modo tal que esta producirá tantas variables “dummy” como niveles tenga; así, cada “dummy” indicará la pertenencia de la unidad de observación, en forma excluyente a cada nivel de la variable original. Es decir,

si se tiene X una variable categórica medida en r niveles, entonces se definen r variables “dummies” que indican en forma EXCLUYENTE la pertenencia de una unidad de observación a un determinado nivel de la variable. Así:

$$d_1 = \begin{cases} 1 & \text{si el sujeto está en el nivel } X_1 \\ 0 & \text{si el sujeto no está en el nivel } X_1 \end{cases}$$

$$d_2 = \begin{cases} 1 & \text{si el sujeto está en el nivel } X_2 \\ 0 & \text{si el sujeto no está en el nivel } X_2 \end{cases}$$

$$\vdots$$

$$\vdots$$

$$\vdots$$

$$d_r = \begin{cases} 1 & \text{si el sujeto está en el nivel } X_r \\ 0 & \text{si el sujeto no está en el nivel } X_r \end{cases}$$

Ejemplo: Supongamos que se registra la variable Nivel Educativo medida en tres niveles:

$$\text{Nivel Educativo} = \begin{cases} 1 & \text{nivel bajo} \\ 2 & \text{nivel medio} \\ 3 & \text{nivel alto} \end{cases}$$

Y se registra información de 6 sujetos, que se muestran a continuación:

Sujeto	Nivel educacional
1	1
2	1
3	2
4	2
5	3
6	3

## Rincón de la Bioestadística

Al crear las respectivas variables “dummys” la tabla con la información se expande como sigue:

Sujeto	Nivel educacional	Nivel_ edu1	Nivel_ edu2	Nivel_ edu3
1	1	1	0	0
2	1	1	0	0
3	2	0	1	0
4	2	0	1	0
5	3	0	0	1
6	3	0	0	1

Debe notarse que se han creado tres variables “dummys” y cada una de ellas toma el valor 1 de acuerdo con el nivel de la variable original.

Una vez creadas estas variables, el promedio de una respuesta continua “Y”, puede ser comparado a través del siguiente lineal múltiple:

$$Y = \beta_0 + \beta_2 \cdot Nivel\_edu_2 + \beta_3 \cdot Nivel\_edu_3$$

$\beta_0$ : Respuesta promedio en el grupo de referencia  
 $\beta_2$ : Respuesta promedio en el grupo 2  
 $\beta_3$ : Respuesta promedio en el grupo 3

Si el sujeto es de Nivel educacional 1, implica que el Nivel educacional 2 y 3 son 0 y el modelo se reduce a:

$$Y = \beta_0$$

que es la respuesta promedio en el nivel educacional 1.

Si el sujeto está en el Nivel educacional 2, implica que el Nivel educacional 2 es 1 y el nivel 3 es 0, con que el modelo se reduce a:

$$Y = \beta_0 + \beta_2$$

Lo que representa la respuesta promedio en el nivel educacional 2; además se observa que el valor de  $\beta_2$  es la diferencia de la respuesta en el nivel 2.

Con idéntico razonamiento se encuentra que la respuesta promedio en el nivel educacional 3 es:

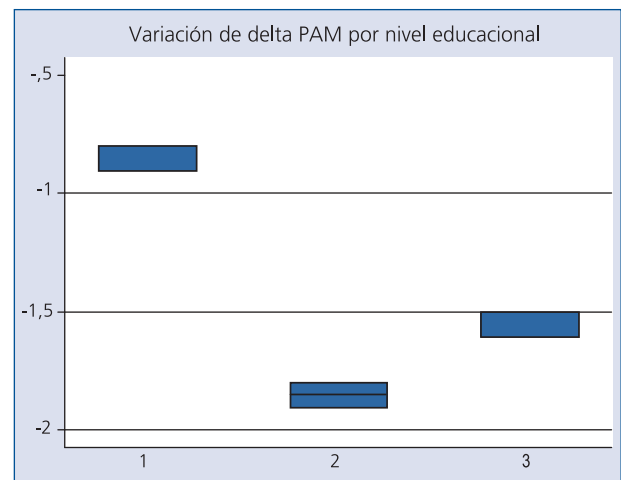
$$Y = \beta_0 + \beta_3$$

Ejemplo: Un médico sospecha que la efectividad de un tratamiento hipotensor, debido a su complejidad, depende del nivel educacional del paciente y de su edad. La principal respuesta es el cambio de PAM (mm Hg) al cabo de un mes de tratamiento.

El promedio y desviación estándar del cambio en la PAM por nivel educacional se muestran a continuación:

Nivel educacional	Promedio	DE	N
1	-0,86	0,05	10
2	-1,85	0,05	10
3	-1,56	0,05	10
Total	-1,42	0,43	30

El gráfico de esta situación se ve a continuación:



Al proponer el modelo:

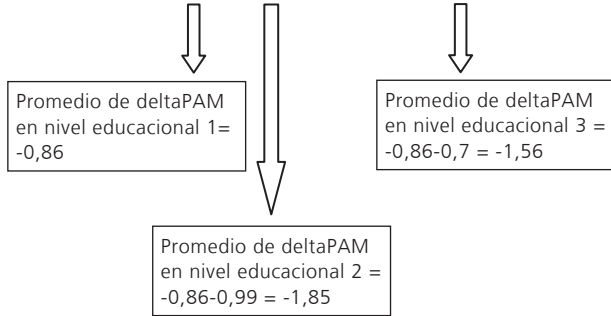
$$\text{deltaPAM} = \beta_0 + \beta_2 \cdot Nivel\_edu_2 + \beta_3 \cdot Nivel\_edu_3$$

la estimación del mismo se muestra en la siguiente tabla:

deltaPAM	Coficiente	Valor p	Intervalo de Confianza 95%	
Nivel_edu2	-0,99	0,0000	-1,04	-0,94
Nivel_edu3	-0,70	0,0000	-0,75	-0,65
constante	-0,86	0,0000	-0,89	-0,83

## Rincón de la Bioestadística

$$\text{deltaPAM} = -0,86 - 0,99 \cdot \text{Nivel\_edu}_2 - 0,7 \cdot \text{Nivel\_edu}_3$$



También sería de interés saber si la edad del paciente está asociada al cambio en la PAM; para ello se propone el modelo:

$$Y = \beta_0 + \beta_2 \cdot \text{Nivel\_edu}_2 + \beta_3 \cdot \text{Nivel\_edu}_3 + \beta_4 \cdot \text{edad}$$

Esta expresión contiene 3 ecuaciones lineales simples a saber:

- Si el nivel educacional es el de referencia las variables “dummys” Nivel\_educ2 y Nivel\_educ3 toman el valor cero y la ecuación se reduce a:

$$Y = \beta_0 + \beta_4 \cdot \text{edad}$$

- Y si el nivel educacional es el nivel educacional 2, Nivel\_educ2=1 y Nivel\_educ3=0, la ecuación se reduce a:

$$Y = \beta_0 + \beta_2 + \beta_4 \cdot \text{edad}$$

Con lo que el intercepto de esta recta es  $\beta_0 + \beta_2$ .

- Por último, si el nivel educacional es el nivel educacional 3, Nivel\_educ2=0 y Nivel\_educ3=1, la ecuación es:

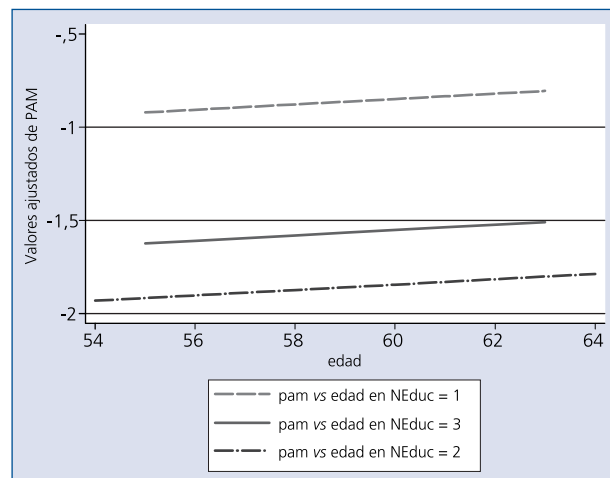
$$Y = \beta_0 + \beta_3 + \beta_4 \cdot \text{edad}$$

Con lo que el intercepto de esta recta es  $\beta_0 + \beta_3$ .

Como puede observarse se trata de tres rectas que tienen igual pendiente pero distintos interceptos. La estimación de este modelo se muestra en la siguiente tabla:

deltaPAM	Coefficiente	Valor p	Intervalo de Confianza 95%	
Nivel_educ2	-1,00	0,0000	-1,03	-0,97
Nivel_educ3	-0,70	0,0000	-0,73	-0,67
edad	0,01	0,0000	0,01	0,02
constante	-1,71	0,0000	-1,99	-1,43

Considerando las interpretaciones anteriores, el gráfico de las ecuaciones para los distintos niveles educacionales que muestran el cambio de deltaPAM por edad es el siguiente:



## Educación de pacientes



Sociedad Chilena  
de Endocrinología  
y Diabetes



THE HORMONE  
FOUNDATION

### Referencia

"Diabetes Gestacional" (Junio 2007) de la Hormone Foundation ([www.hormone.org](http://www.hormone.org)), la filial de enseñanza pública de la Endocrine Society de Estados Unidos.

## Diabetes Gestacional

### ¿Qué es la Diabetes Gestacional?

La Diabetes Mellitus es una enfermedad en la cual las concentraciones de glucosa (azúcar) en la sangre se elevan y sobrepasan los valores normales. La glucosa de que dispone el organismo se origina a partir de los alimentos ingeridos, ya sea como azúcar propiamente tal o en la forma de otros nutrientes que se convierten en azúcar, especialmente en el hígado.

El páncreas, situado en el abdomen detrás del estómago, produce insulina, que es una hormona cuya función es transportar la glucosa desde la sangre hasta el interior de las células para que sirva como combustible para generar la energía que requiere el funcionamiento celular. La diabetes ocurre cuando el azúcar no entra en las células y, consecuentemente, se acumula en la sangre.

La Diabetes Mellitus Gestacional es una forma de diabetes que puede aparecer durante el embarazo, generalmente en el curso del segundo trimestre de gestación. Durante el embarazo la placenta produce hormonas que favorecen el desarrollo del niño. Sin embargo, estas hormonas también tienen el poder de bloquear la acción de la insulina en el organismo materno, y así aumenta la cantidad de azúcar circulante en la sangre de la madre.

### ¿Qué personas están en riesgo de tener Diabetes Gestacional?

La Diabetes Gestacional se presenta entre el 4 y 8% de todas las mujeres embarazadas. En EE. UU. ocurren aproximadamente 135.000 casos de Diabetes Gestacional cada año. Aunque cualquier embarazada puede desarrollar esta condición, hay mujeres que están con mayor riesgo de tenerla. Estas condiciones, que hacen más factible que aparezca la enfermedad, se llaman factores de riesgo, y son:

- El tener más de 25 años de edad. Después de los 35 años el riesgo es aún mayor.
- La raza, ya que ocurre con más frecuencia en mujeres de latinoamérica, indígenas americanas, y americanas de origen africano, indio o asiático.
- El sobrepeso corporal y la obesidad.
- Tener una historia personal de diabetes gestacional en embarazos anteriores, o prediabetes en los periodos de no gestación.
- Haber tenido un niño de más de 4 kilos de peso al nacer.
- Tener antecedentes de familiares, referido a padres o hermanos, con Diabetes Mellitus Tipo 2.

De las mujeres que tienen estos factores de riesgo hasta un 14% desarrolla Diabetes Mellitus Gestacional.

### ¿Cómo se puede averiguar si se tiene Diabetes Gestacional?

La gran mayoría de las mujeres con Diabetes Gestacional no presentan signos o síntomas que hagan sospechar la enfermedad. Por esto, y con el ánimo de detectar precozmente a aquellas que la tengan, se recomienda que en todas las embarazadas se haga una prueba de detección de la Diabetes Gestacional entre las 24 y 28 semanas de embarazo. En el caso de mujeres de las razas señaladas anteriormente y que además sean obesas o tengan antecedentes personales o familiares de diabetes se recomienda hacer el examen en la primera visita al obstetra. El examen se llama "prueba de tolerancia a la glucosa oral", y consiste en medir los niveles de azúcar en la sangre antes y varias veces después de tomar una bebida con una cantidad conocida de azúcar.

Aunque no es frecuente, los posibles síntomas a que hay que prestar atención ante la posibilidad de una Diabetes Gestacional son: a) aumento de la sed y de la cantidad de orina; b) cansancio y fatigabilidad permanente; c) visión nublada; d) infecciones frecuentes de la vejiga, vagina y de la piel.

## Educación de pacientes

### ¿Puede ser peligrosa la Diabetes Gestacional?

La elevación de azúcar en la sangre de las mujeres con Diabetes Gestacional puede afectarlas tanto a ellas como a sus niños. Respecto de la madre aumenta el riesgo de parto prematuro y de pre-eclampsia, esta última una condición que se caracteriza por elevación peligrosa de la presión arterial.

También el ascenso de la azúcar sanguínea en la madre puede hacer que el feto crezca demasiado. Este mayor tamaño tiene el peligro que en la expulsión del parto el niño se atasque en su salida y pueda sufrir lesiones importantes. Si el niño es demasiado grande existe más probabilidad que se indique un parto por cesárea.

Por otro lado, el aumento de azúcar en la sangre materna puede causar un parto con feto muerto (mortinato). La diabetes no controlada aumenta el riesgo para el niño de ictericia y alteraciones respiratorias.

Después del nacimiento el niño puede desarrollar hipoglucemia (descenso de azúcar en la sangre), la cual es una condición potencialmente peligrosa. Mientras el niño está en el útero, ante el ascenso de azúcar en la sangre materna, su páncreas responde con una gran cantidad de insulina que se sigue produciendo después de nacer, a pesar que ya ha perdido su conexión con la madre; así entonces, queda la insulina actuando sin la protección del azúcar materno, pudiendo llevar a un descenso peligroso de ésta en la sangre del niño.

### ¿Cómo se trata la Diabetes Gestacional?

Son medidas importantes en la prevención y tratamiento de la Diabetes Gestacional mantener una dieta saludable y bien equilibrada y hacer ejercicio rutinariamente. Necesitará además medir el nivel de azúcar sanguíneo en forma programada para asegurar que está bajo control, siguiendo las indicaciones del médico endocrinólogo o diabetólogo.

Si la dieta y el ejercicio no fueran suficientes para el control puede ser que necesite un medicamento oral o en algunos casos insulina inyectable, lo que será indicado por su médico.

### ¿Qué hacer con esta información?

Si Ud. ya está embarazada o pretende estarlo en un futuro cercano consulte a su médico para iniciar medidas de prevención. Si ya sabe que tiene Diabetes Gestacional debe controlar rutinariamente el nivel de azúcar de su sangre.

La Diabetes Gestacional generalmente desaparece espontáneamente después del embarazo, pero a más largo plazo, más de la mitad de las mujeres que han tenido Diabetes Gestacional desarrollan Diabetes Tipo 2. Los cambios en su estilo de vida son importantes en la prevención de la Diabetes Tipo 2.

## 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. Respecto al rol del PET/CT en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides, señale la (s) opción(es) verdadera (s):

- a) La sensibilidad del FDG-PET varía de un 30 a 60%.
- b) Tiene mejor sensibilidad en cáncer de tiroides *versus* otros cánceres (como linfoma, cáncer de mama o pulmón).
- c) Su sensibilidad no depende del nivel de tiroglobulina ni de la localización de las metástasis.
- d) En el cáncer de tiroides existe una relación inversa entre la captación de FDG en el PET y la sobrevida del paciente.
- e) En la célula cancerosa desdiferenciada hay disminución del GLUT 1 y hexokinasa 1, y aumento del NIS y la peroxidada tiroidea.

### 2. Respecto a los falsos positivos y falsos negativos del PET/CT en el seguimiento del cáncer diferenciado de tiroides, señale la opción falsa:

- a) La parálisis unilateral de cuerdas vocales puede inducir un resultado falso positivo.
- b) La glicemia baja en el momento de la inyección de FDG puede inducir un falso negativo.
- c) Un cáncer bien diferenciado de tiroides puede inducir un falso negativo.
- d) Una metástasis de cáncer tiroideo con bajo potencial proliferativo puede ser causa de falso negativo.
- e) La grasa parda del cuello puede ser causa de falso positivo.

### 3. Cuando trata empíricamente con yodo radioactivo a un paciente, en cuyo seguimiento de su cáncer diferenciado de tiroides, se le encuentra tiroglobulina positiva, rastreo sistémico con I 131 negativo, ecotomografía cervical negativa y PET/CT negativo ¿Cuál es su opción?:

- a) Hay que tratarlo siempre.
- b) Cuando la tiroglobulina esté estable durante un año.
- c) Cuando la tiroglobulina sea  $> 100$  ng/mL posterior a la suspensión de T4.
- d) Cuando la tiroglobulina sea  $> 20$  ng/mL posterior a la inyección de rhTSH.
- e) Cuando la tiroglobulina sea  $> 10$  ng/mL posterior a la suspensión de T4.

### 4. Respecto a la infertilidad masculina debido a la ausencia congénita de los conductos deferentes, señale la opción verdadera:

- a) Es causa del 10% de la infertilidad masculina.
- b) El diagnóstico es solamente ecográfico.
- c) El 20% se relaciona con la mutación del gen CFTR (Fibrosis Quística).
- d) El 70% de los pacientes con Fibrosis Quística presentan esta alteración.
- e) El espermiograma revela azoospermia, y ella es de tipo obstructivo.

## Autoevaluación

### 5. ¿Cuáles de las siguientes endocrinopatías pueden ser consecuencias del tratamiento crónico con litio:

- a. Hipotiroidismo
  - b. Hiperparatiroidismo
  - c. Hipercalciuria
  - d. Diabetes insípida nefrogénica
  - e. Hipogonadismo
- a) a, b, c
  - b) b, c, d
  - c) a, b, e, d
  - d) a, b, d
  - e) Todas las opciones

### 6. Con respecto a la diabetes insípida nefrogénica inducida por litio (DIN) señale la alternativa falsa:

- a) Ocurre hasta en un 40% de los pacientes usuarios de carbonato de litio.
- b) Revierte siempre y rápidamente al suspender la terapia con litio.
- c) En parte su fisiopatología se fundamenta en la acumulación de litio en las células principales del túbulo colector a través del canal epitelial de sodio.
- d) El litio produce disregulación de la aquaporina 2, “down regulation” de receptores de ADH y cambios en la composición del túbulo colector, entre otras alteraciones.
- e) El amiloride bloquea el canal epitelial del sodio, disminuyendo la entrada de litio a las células principales. Puede ser útil en pacientes con Diabetes insípida nefrogénica en los cuales no está indicado suspender el litio y la osmolaridad urinaria máxima es > 200 mOsm/kg.

### 7. Respecto de la alteración que da origen al síndrome de McCune Albright, señale la alternativa correcta.

- a) Es una mutación inactivante de la subunidad alfa de la proteína G.
- b) Es producto de una disminuída actividad de la adenil ciclasa intracelular.
- c) Se transmite por vía paterna a través del gen GNSA1.
- d) Corresponde a una mutación somática postcigótica.
- e) Sólo se encuentra presente e identificable en las lesiones cutáneas.

### 8. Señale la respuesta correcta respecto del tratamiento de un niño con un adenoma hipofisiario productor de hormona de crecimiento.

- a) Es quirúrgico cuando el adenoma es mayor de 20 mm.
- b) Es quirúrgico cuando compromete el quiasma óptico.
- c) Si hay disponibilidad, puede iniciarse tratamiento con análogos de la somatostatina junto a un inhibidor del receptor de GH.
- d) Debe iniciarse tratamiento con agonistas dopaminérgicos y evaluar respuesta.
- e) 1, 2 y 4 son correctas.

## Autoevaluación

### 9. En relación al Síndrome de Insensibilidad Parcial a Andrógenos, identifique la respuesta correcta.

- a) La asignación de sexo depende del grado de virilización de los genitales externos.
- b) En recién nacidos, siempre deberá realizarse un test de respuesta a testosterona.
- c) Es necesario indicar gonadectomía para permitir el inicio y desarrollo espontáneo de la pubertad.
- d) Una misma mutación del receptor de andrógenos produce en la población el mismo fenotipo.
- e) Todas las anteriores son correctas.

### 10. En relación con GLP-1 y sus miméticos, señale la(s) opción(es) correctas en términos que se ha demostrado que:

- a) Sus receptores se localizan, además de los islotes pancreáticos, en estómago, duodeno, páncreas exocrino, tallo cerebral, tálamo, hipotálamo, hipocampo, corazón, pulmones, riñones, hígado, células musculares y adipocitos.
- b) Exenatide-4, agonista de GLP-1, tiene efectos pancreáticos y sobre el vaciamiento gástrico, similares a GLP-1.
- c) GLP-1 y sus agonistas, ejercen un efecto isótropo y cronótropo positivo en ratas, mejoran el gasto cardíaco en perros con miocardiopatía dilatada y en humanos con insuficiencia cardíaca congestiva.
- d) Similares efectos han sido demostrados con los inhibidores de la DPP-4.
- e) a), b) y c) son correctas.

### 11. En relación con el compromiso muscular (desde mialgias a miositis y rabdomiolisis), asociado al tratamiento con estatinas señale la opción correcta:

- a) Los factores de riesgo asociados con su aparición son: edad avanzada, sexo femenino, enfermedad multisistémica, hipotiroidismo, antecedentes de miopatía o CK elevada, consumo excesivo de alcohol, uso de ciclosporina, bloqueadores del calcio, inhibidores de proteasas, amiodarona, fibratos o macrólidos.
- b) La magnitud de la elevación de las CK y de la creatinina plasmática, es clave para determinar la gravedad del cuadro.
- c) El descenso de la dosis de estatina, cambio a fluvastatina de liberación prolongada o rosuvastatina en dosis bajas en días alternos o semanal, han mostrado ser de utilidad para reducir los síntomas y los niveles de CK, en casos leves y moderados.
- d) Frente al fracaso de la medida descrita en c) y se deba suspenderse la estatina, se puede intentar el uso de ezetimibe o secuestradores de ácidos biliares, aunque no existe evidencia de estudios controlados.
- e) Todas las anteriores.

### 12. El estudio NAVIGATOR, de prevención de Diabetes y Eventos Cardio-Vasculares (CV), diseño 2x2, con nateglinida y valsartán, en sujetos con intolerancia a la glucosa y enfermedad CV o riesgo CV, con seguimiento de 5 años, demostró que:

- a) Nateglinida redujo significativamente la incidencia de diabetes, comparada con controles.
- b) Nateglinida no redujo los eventos CV.
- c) Valsartán redujo en un 14% la incidencia de Diabetes y no redujo los eventos CV.
- d) Nateglinida no redujo la incidencia de diabetes.
- e) Las opciones b), c) y d) son correctas.

## Noticias SOCHED

### ***Incorporación de la Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes al Catálogo de Latindex***

La "Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes", fue sometida a evaluación de aspectos formales para revistas impresas, logrando alcanzar el puntaje de incorporación al Catálogo de Latindex (<http://www.latindex.org>) Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal. El Directorio de la Sociedad y así mismo muchos socios al enterarse de la noticia, hicieron llegar sus felicitaciones al Dr. José Manuel López Moreno, Editor de nuestra Revista Científica, reconociendo sus méritos, por la constante dedicación y esfuerzo en sacar adelante este proyecto de la SOCHED. Invitamos a los socios a colaborar con casos clínicos, revisiones y trabajos de investigación efectuados en sus grupos.

### ***Informe del fallo del Comité de Investigación del concurso 2010 "Premio al mejor trabajo publicado en 2009"***

La Dra. Verónica Araya, presidente del Comité Científico, informó en reciente reunión de Directorio que el trabajo que se adjudicó el premio al mejor trabajo publicado en el año 2009 correspondió a: "An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk for clinical management", postulado por la Dra. Eleonora Horvath y publicado en el Journal of Clinical Endocrinology de Mayo 2009. Tendremos oportunidad de escuchar detalles del desarrollo de este trabajo y sus resultados en el próximo XXI Congreso SOCHED 2010.

### ***Cursos recientes SOCHED***

En Santiago, los días 23 y 24 de Abril, se efectuó con importante asistencia de profesionales de Santiago y de provincias el curso "Hormonas y Adolescencia". Sus directoras las Dras. Virginia Pérez y Rossana Román, informaron que el curso fue muy bien evaluado por los asistentes quienes participaron activamente en los diferentes módulos temáticos y en sesiones de trabajo que resultaron muy interactivas. Asimismo, el 28 y 29 de Mayo se efectuó el VI curso "Endocrinología y Diabetes para Médicos Generales" dirigido por los Dres. Marcela Barberán, Verónica Mujica y Fernando Munizaga. El curso fue un éxito en asistencia, interés y calidad de los temas tratados, y fue muy bien valorado por los asistentes que al finalizar efectuaron una evaluación.

### ***Simpósio internacional multidisciplinario de oncología endocrina***

Los días 27 y 28 de Agosto, en el Hotel Caesar Business, Santiago, y dirigido por los Dres. Ricardo Rossi, Patricio Gac y Pedro Pineda se efectuará este interesante simposio que tratará las distintas neoplasias endocrinas desde un punto de vista anatomopatológico, clínico y terapéutico.

Invitados extranjeros: Mónica Skarulis M.D., National

Institute of Health, USA; Jeffrey A. Norton M.D., Stanford University, USA; Robert T. Jensen M.D., National Institute of Health, USA. Programa e inscripciones en [www.soched.cl](http://www.soched.cl)

### ***Día Mundial de la Tiroides***

La Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes, adhirió el 25 de Mayo a las celebraciones del Día Mundial de la Tiroides. Dicha fecha ha sido promovida por la Comunidad Científica Internacional para dar a conocer a la comunidad la importancia de la glándula tiroides en la salud, así como los avances en el diagnóstico y tratamiento de sus enfermedades. El presidente de la SOCHED, Dr. Nelson Wohlk, junto a la Dra. Lorena Mosso coordinadora del Comité de Tiroides y otros integrantes de dicho comité, interactuaron con periodistas científicos, actividad que dio origen a una serie de publicaciones sobre el tema a través de internet, y prensa escrita. Además se publicó un inserto en un medio nacional escrito educando a la población en relación a las enfermedades tiroideas más frecuentes y en que circunstancias y personas se recomienda medir hormonas tiroideas.

### ***Beca de Endocrinología SOCHED***

El Dr. Hernán García, presidente del Comité de Docencia, informó que la beca de Endocrinología que entrega anualmente la SOCHED fue otorgada a la Dra. Consuelo Espinoza quién está cumpliendo su formación en el Departamento de Endocrinología del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

### ***Beca de SOCHED en Ciencias Fundamentales***

Asimismo, el Dr. H. García informó que la primera beca en Ciencias Fundamentales de la Sociedad fue otorgada a la Nut. Mónica Andrew, del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.

### ***Desabastecimiento de fármacos para el tratamiento de patologías endocrinológicas***

Desde hace un tiempo hemos asistido a un progresivo desabastecimiento de fármacos básicos para el tratamiento de patologías endocrinológicas. Ello se inició con la ausencia de Testosterona inyectable para uso mensual. La SOCHED dio a conocer esta situación al entonces Ministro de Salud Dr. Alvaro Erazo, quien respondió que se efectuarían los trámites correspondientes para dar solución al problema expuesto (ORD, B35/ n 620). Al no solucionarse este problema, en el mes de Abril se envió una carta informando la situación al actual Ministro Dr. Jaime Mañalich.

En la actualidad a la carencia señalada se ha sumado:

1. Discontinuación de dexametasona, que ha creado problemas en pruebas diagnósticas y tratamientos.
2. Desabastecimiento de cortisol (hidrocortisona, comprimidos 20 mg) que está creando alarma, por el riesgo que significa la interrupción en los pacientes con insuficiencia suprarrenal.

Se han continuado las gestiones a nivel de autoridades de salud y el Laboratorio Chile, que distribuye estos fármacos,

## Noticias

para buscar una pronta y necesaria solución. Por gestiones de la SOCHED se ha logrado solucionar momentaneamente el desabastecimiento de cortisol.

### **Garantía AUGE para los análogos de somatostatina**

Ya está vigente, en las garantías de salud, el tratamiento mensual con Análogo de Somatostatina 20 mg IM para pacientes con Acromegalia. Esto, en parte, es el resultado del esfuerzo impulsado por miembros de nuestra Sociedad.

### **Guía de Práctica Clínica para Cáncer de Tiroides en mayores de 15 años**

Desde la Unidad de Cáncer y la Secretaría AUGE de la Subsecretaría de Salud Pública se invitó a la SOCHED a participar en la formulación de la Guía de Práctica Clínica para Cáncer de Tiroides en mayores de 15 años de edad. El grupo de la Sociedad quedó constituido por los Drs. Nelson Wohlk, Presidente, Fernando Munizaga, Pedro Pineda y Lorena Mosso, Directora del Grupo de Tiroides.

Los invitamos a estar atentos a todas las novedades de la Sociedad visitando nuestra página web. [www.soched.cl](http://www.soched.cl).

*Dra. Carmen Gloria Aylwin  
Secretaria General*

### **Calendario de Cursos, Simposios y Congresos, año 2010**

#### **7<sup>th</sup> International Congress of Neuroendocrinology**

Rouen, Francia  
Fecha: 11 al 15 de Julio  
Página Web: <http://icn2010.univ-rouen.fr>

#### **XX Congreso Chileno de Osteología y Metabolismo Mineral**

Fecha: 6 y 7 de Agosto 2010  
Lugar: Centro de Convenciones, Hotel Crowne Plaza, Santiago, Chile.  
Página Web: [www.sochomm.cl](http://www.sochomm.cl)

#### **Simposio Internacional Multidisciplinario de Oncología Endocrina**

Director del Curso  
Dr. Ricardo Rossi, Dr. Patricio Gac y Dr. Pedro Pineda  
Fecha: 27 y 28 Agosto  
Lugar: Caesar Business, Santiago  
Página Web: [soched@soched.cl](mailto:soched@soched.cl)

#### **5<sup>th</sup> World Association of Reproductive Medicine Congress**

Fecha: 10-13 Octubre 2010  
Lugar: Moscú, Rusia  
Página Web: [www.warm2010.ru](http://www.warm2010.ru)

#### **1<sup>st</sup> International Diabetes and Obesity Forum (IDOF 2010)**

Fecha: 21-23 Octubre 2010  
Lugar: Atenas, Grecia  
Página Web: [idof2010@candc-group.com](mailto:idof2010@candc-group.com)

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

#### **XIV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes**

Santiago, Chile  
Fecha: 7-11 de Noviembre  
Secretaria General: Dra. Soledad Hidalgo  
Lugar: Espacio Riesco, Santiago  
Página Web: [soched@soched.cl](mailto:soched@soched.cl)  
<http://www.alad-latinoamerica.org/>

#### **2º Congreso Internacional de Editores Redalyc**

Fecha: 16-19 de Noviembre  
Lugar: Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile  
Página Web: [www.redalyc.org/congresoeditores2010](http://www.redalyc.org/congresoeditores2010)  
[congresoeditores2010@gmail.com](mailto:congresoeditores2010@gmail.com)

#### **13<sup>th</sup> World Congress on Menopause**

Fecha: 8-11 Junio 2011  
Lugar: Marriott International Hotel, Rome, Italy  
Página Web: [www.imsociety.org](http://www.imsociety.org)

## Respuestas de la autoevaluación

- PREGUNTA 1: Respuesta correcta: d)  
Referencia: Sophie Leboulleux, Pamela R Schroeder, Martin Schlumberger and Paul W Ladenson. 2007. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nature clinical practice, Endocrinology and Metabolism* 3 (2): 112-121.
- PREGUNTA 2: Respuesta correcta: a)  
Referencia: Sophie Leboulleux, Pamela R Schroeder, Martin Schlumberger and Paul W Ladenson. 2007. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nature clinical practice, Endocrinology and Metabolism* 3 (2): 112-121.
- PREGUNTA 3: Respuesta correcta: e)  
Referencia: David S. Cooper et al. 2009. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 19 (11): 1167-1214.
- PREGUNTA 4: Respuesta correcta: e)  
Referencia: Ira D. Sharlip, Jonathan P. Jarow, Arnold M. Belker, et al. 2002. Best practice policies for male infertility. *Fertility and Sterility*; 77(5): 873-882.
- PREGUNTA 5: Respuesta correcta: d)  
Referencia: Lazarus J. 2009. Lithium and thyroid. *Best Practice and Reserch. Clinical Endocrinolgy and Metabolism* 23: 723-733.
- PREGUNTA 6: Respuesta correcta: b)  
Referencia: Grünfeld J, Rossier B. 2009. Lithium nephrotoxicity revisited *Nature Review Nephrology* 5: 270-276.
- PREGUNTA 7: Respuesta correcta: d)  
Referencia: Lumbroso, et al. 2004. Activating Gs\_ Mutations: Analysis of 113 Patients with Signs of McCune-Albright Syndrome- A European Collaborative Study *J Clin Endocrinol Metab* 89 (5): 2107-2113.
- Claudia E Dumitrescu and Michael T Collins. 2008. McCune-Albright syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 3: 12.
- PREGUNTA 8: Respuesta correcta: e)  
Referencia: Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, Clemmons D, Chanson P, Laws E, Schlechte J, Vance ML, Ho K, Giustina A; Acromegaly Consensus Group. 2009. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 94 (5): 1509-1517.
- PREGUNTA 9: Respuesta correcta: a)  
Referencia: Ieuan A. Hughes. 2006. Androgen resistance *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 20, No. 4, pp. 577-598.
- Singh Rajender, Lalji Singh, Kumarasamy Thangaraj. 2007. Phenotypic heterogeneity of mutations in androgen receptor gene. *Asian J Androl* 9 (2): 147-179.
- PREGUNTA 10: Respuesta correcta: e)  
Referencia: Abu-Hamdah R, Rabiee A, Meneilly GS, Shannon RP, et al. 2009. The extrapancreática effects of Glucagon- Like Peptide and related peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1843-1852.
- PREGUNTA 11: Respuesta correcta: e)  
Referencia: Eckel RH. 2010. Approach to the patient who is intolerant of statin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (5): 2015-202.
- PREGUNTA 12: Respuesta correcta: e)  
Referencia: The NAVIGATOR Study Group. 2010. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 362: 1463-1476.
- The NAVIGATOR Study Group. 2010. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 362: 1477-1490.

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

<b>Término</b>	<b>Abreviatura o Sigla</b>	<b>Término</b>	<b>Abreviatura o Sigla</b>
Segundo	s	Virus de Inmunodeficiencia Humana	VIH
Semana	sem	Vitamina D2, Ergocalciferol	Vit D2
Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida	SIDA	Vitamina D3, Colecalciferol	Vit D3
Sistema Nervioso Central	SNC	1,25-dihidroxi-vitamina D2,	1,25 (OH)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.

