Sociedad Chilena
de Endocrinología
y Diabetes

XXIV CONGRESO SOCHED VIÑA 2013

Programa Resúmenes

XXIV CONGRESO SOCHED

Bienvenida	3
Directorio de SOCHED	4
Conferencistas Invitados	5
Becas de Asistencia	6
Declaración de Conflictos de Intereses	7
Programa Científico	8
Conferencias y Simposios	15
Trabajos Libres Orales	115
Poster	171
Índice de Autores	301
Actividades Sociales	312
Agradecimientos	313
Plano Salón Exhibiciones	314

BIENVENIDA AL XXIV CONGRESO CHILENO DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES

Estimados socios y colegas:

En nombre de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes (SOCHED), les damos a todos ustedes la más cordial bienvenida a nuestro XXIV Congreso. Anhelamos que esta actividad sea para todos ustedes un espacio de crecimiento profesional y grata convivencia, donde discutiremos en un ambiente de franca camaradería, variados temas de actualidad de nuestra especialidad. El Congreso está dirigido no sólo a endocrinólogos, diabetólogos o investigadores de ciencias básicas, sino también a internistas, pediatras, médicos generales, bioquímicos, químicos farmacéuticos, nutricionistas, enfermeras y todos los profesionales del equipo de salud que trabajan en el área de endocrinología y diabetes. Además, en esta oportunidad, hemos programado también encuentros y charlas de divulgación para grupos de pacientes con diabetes, en relación a la celebración del Día Mundial de la Diabetes 2013.

Contaremos en este XXIV Congreso de SOCHED con la presencia de conferencistas nacionales de primer nivel, así como de la visita de destacados invitados extranjeros, todos ellos líderes de opinión en sus respectivas áreas de interés como los Drs. Stefano Del Prato, Simonetta Friso, Catherine Gordon, Michael McClung, Stuart Ross, Mario Vaisman y Josep Vidal. Los temas a desarrollar comprenden las patologías más frecuentes en la consulta diaria, así como otros emergentes o de gran trascendencia en la especialidad y que se desarrollarán en simposios, conferencias y por supuesto, a través de las muy importantes presentaciones de trabajos de investigación. Habrá tiempo para aprender, pero también para compartir y disfrutar en el ambiente cálido que siempre ha caracterizado a los congresos de nuestra Sociedad y para que los que deseen, también habrá tiempo para disfrutar de las variadas atracciones que ofrece la bella ciudad de Viña del Mar, sede de este XXIV Congreso de SOCHED.

Reserven desde ya el jueves 7 de noviembre para la ceremonia inaugural, al final de la tarde, en que disfrutaremos del cóctel respectivo en las terrazas del hotel, que nos hará sentir como en un crucero en alta mar, mientras nos reencontramos después de un año de arduo trabajo. Los esperamos a todos también en la fiesta de gala del sábado 9 de noviembre que será un gran momento de distensión, alegría y conversación.

Con la realización de este Congreso, cosecharemos el trabajo emprendido hace más de un año en la planificación y organización del mismo. Este trabajo no habría sido posible sin la valiosa cooperación de todos en SOCHED, desde ya expresamos nuestro profundo agradecimiento a todos y cada uno de nuestros socios y colaboradores por su apoyo en este bonito desafío. Esperamos que disfruten su participación en este, su Congreso de Endocrinología y Diabetes, que el mismo les sea una experiencia memorable, compartiendo con nuevas y viejas amistades, al alero de nuestra querida especialidad.

¡Muy bienvenidos todos!

Dra. Victoria Novik A.
Secretaria Ejecutiva
XXIV Congreso Chileno
de Endocrinología y Diabetes

Dr. Gilberto González V.
Presidente
Sociedad Chilena de Endocrinología
y Diabetes

SOCIEDAD CHILENA DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES

Presidente	Dr. Gilberto González V.	
Past Presidente	Dr. Néstor Soto I.	
Vicepresidente	Dr. Jorge Sapunar Z.	
Secretario General	Dr. Francisco Cordero A.	
Tesorera	Dra. Francisca Ugarte P.	
Directores	Dr. Patricio Davidoff G.	(Representante Clínicas Privadas y Hospitales Institucionales)
	Dr. José Galgani F.	(Representante Ciencias Fundamentales)
	Dra. Vivian Gallardo T.	(Representante Pediatría)
	Dra. Marisol García M.	(Representante Área Oriente)
	Dra. Beatriz Jiménez R.	(Representante Área Occidente)
	Dra. Alejandra Lanas M.	(Representante Área Norte)
	Dra. Victoria Novik A.	(Representante Provincia No GESUR)
	Dr. Felipe Pollak C.	(Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)
	Dra. Paulina Silva A.	(Representante Área Centro-Sur)
	Dr. Carlos Stehr G.	(Representante GESUR)
Invitado	Dr. Felipe Valenzuela P.	(Representante Becados)

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente	Dr. Gilberto González V.
Secretaria Ejecutiva	Dra. Victoria Novik A.

COMITÉ CIENTÍFICO SOCHED

Presidente	Dr. Germán Iñiguez V.
Integrantes	Dra. Sylvia Asenjo M.
	Dr. Sergio Brantes G
	Dr. Cristian Carvajal M.
	Dr. Nicolás Crisosto K.
	Dra. Soledad Hidalgo V.
	Dr. Claudio Liberman G.
	Dra. Virginia Pérez F.
	Dr. Iván Quevedo L.
	Dr. Nelson Wohllk G.

INVITADOS EXTRANJEROS

Stefano Del Prato M.D., University of Pisa, Italy
Simonetta Friso M.D., University of Verona, Italy
Catherine Gordon M.D., Brown University, USA
Michael McClung M.D., Oregon Osteoporosis Center, USA
Stuart Ross M.D., University of Calgary, Canada
Mario Vaisman M.D., Federal University of Rio de Janeiro, Brazil
Josep Vidal M.D., Hospital Clínic Barcelona Universitari, Spain

INVITADOS NACIONALES

Dra. Verónica Araya, Universidad de Chile
Dr. Fernando Bello, Hospital Las Higueras de Talcahuano
Dr. Patricio Cabané, Universidad de Chile
Dr. Cristian Carvajal, Pontificia Universidad Católica de Chile
Dra. Ethel Codner, Universidad de Chile
Dr. José Miguel Domínguez, Pontificia Universidad Católica de Chile
Dr. Carlos Fardella, Pontificia Universidad Católica de Chile
Dr. Cristián García, Pontificia Universidad Católica de Chile
Dr. Manuel García de los Ríos, Universidad de Chile
Dra. Claudia Godoy, Pontificia Universidad Católica de Chile
B.Q. René Gómez, Instituto de Salud Pública de Chile
Dr. Hernán González, Pontificia Universidad Católica de Chile
Dra. María Isabel Hernández, Universidad de Chile
Dr. Aquiles Jara, Pontificia Universidad Católica de Chile
Dr. Rodolfo Lahsen, Universidad de Chile
Dr. Claudio Liberman, Universidad de Chile
Klgo. PhD Antonio López, Pontificia Universidad Católica de Chile
Dr. Alejandro Martínez, Pontificia Universidad Católica de Chile
Sra. Patricia May, Antropóloga, Universidad de Chile
Dra. María Verónica Mericq, Universidad de Chile
Dra. Paulina Merino, Universidad de Chile
Dr. Patricio Michaud, Servicio de Salud Metropolitano Oriente
Dra. Pilar Orellana, Pontificia Universidad Católica de Chile
Dr. Francisco Pérez, Universidad de Chile
Dr. Felipe Pollak, Pontificia Universidad Católica de Chile
Dra. María Loreto Reyes, Pontificia Universidad Católica de Chile
Dr. Attilio Rigotti, Pontificia Universidad Católica de Chile
Dr. Ricardo Rossi, Clínica Alemana
Dr. Jorge Sapunar, Universidad de La Frontera
Dr. Carlos Stehr, Universidad de Concepción
Dr. Ricardo Uauy, Universidad de Chile, Pontificia Universidad Católica de Chile
Dra. Francisca Ugarte, Hospital Exequiel González Cortés, Universidad de los Andes
Dr. Juan Patricio Valderas, Pontificia Universidad Católica de Chile

B.Q. Felipe Argandoña Utreras
Dra. Daniela Ávila Osores
Srta. Carolina Avilés Espinoza
B.Q. Juan José Castro Badilla
Srta. Susana Contreras Duarte
Dr. José Delgado García
Dr. Pablo Florenzano Valdés
Sr. Cristian Flores Ramírez
Dra. Paola Hernández González
Dra. Virginia Iturrieta González
Dra. Jeannette Linares Moreno
Sr. Georthan Mancilla Álvarez
Dra. Daniela Martínez Rozas
Dra. Carolina Mendoza Fuentes
Dra. Paulina Merino Osorio
Dra. Elisa Millar Valenzuela
B.Q. Jorge Orias González
Dra. Ana Lucía Osorio Tapia
Dra. Francisca Plaza-Parrochia
Srta. Carolina Pizarro Acevedo
Dra. Paula Ponzano Quintanar
B.Q. Marjorie Reyes-Farías
Dr. Joel Riquelme Romero
Nut. Gladys Rocha Barrasa
Dra. Abril Salinas Quero
Dra. Alejandra Tapia Castillo
Dr. Carlos Utreras Acevedo
Dr. Felipe Valenzuela Pino
Nut. Pía Villarroel Heise
Srta. María José Yumha Laiz
Dr. Antonio Zapata Pizarro

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

El programa científico del XXIV Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes Viña del Mar 2013 fue desarrollado con total independencia de instituciones académicas y de la industria farmacéutica. Los patrocinadores y auspiciadores de este Congreso no han tenido ninguna influencia sobre la elección de temas o expositores. Los conferencistas no reciben compensación económica alguna por parte de SOCHED por sus exposiciones. Los Simposios de la Industria Farmacéutica son espacios financiados por ella y los temas y expositores fueron seleccionados por cada empresa y aprobados por el Comité Organizador, pero SOCHED no comparte necesariamente los criterios y juicios emitidos en ellos.

PROGRAMA CIENTÍFICO

Jueves 7 Noviembre

Salón Vergara

Curso Pre-Congreso: Endocrinología en el Adulto Mayor

08:20-08:30 Bienvenida e Inauguración:
Dr. Gilberto González, Presidente SOCHED
Dra. María Soledad Báez, Directora del Curso

Presidentes de Mesa: *Dra. Carmen Farías - Dr. Víctor García*

08:30-09:00 **Epidemiología del envejecimiento en Chile.**
¿Cuál es el impacto de las enfermedades endocrinas en los adultos mayores?
Dra. Paola Fuentes. Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar

09:00-09:30 **Metabolismo de los hidratos de carbono, respuesta a insulina y función de célula beta.**
¿Qué cambios fisiológicos se producen en el adulto mayor?
Dr. Cristián Tabilo. Universidad de Antofagasta

09:30-10:00 **Recomendaciones actuales de manejo de la diabetes mellitus en el adulto mayor.**
¿Qué nos dicen las últimas guías clínicas?
Dra. Carmen Gloria Aylwin. Hospital DIPRECA, Santiago

10:00-10:15 **Preguntas**

10:15-10:45 CAFÉ

10:45-11:15 Presidentes de Mesa: *Dra. Francisca Brusco - Dr. Renato González*

Cambios del eje tiroídeo en el envejecimiento. ¿Es distinta la definición y el tratamiento del hipotiroidismo en el adulto mayor?
Dra. Andrea Zapata. Hospital San Juan de Dios de los Andes

11:15-11:45 **Manejo del hipertiroidismo en el adulto mayor. ¿Qué aspectos debemos considerar?**
Dra. Silvia Acuña. Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso

11:45-12:15 **Envejecimiento y andropausia. ¿Cuándo es recomendable la sustitución hormonal?**
Dr. Rafael Ríos. Hospital San Borja Arriarán, Santiago.

12:15-12:45 **Osteoporosis en el adulto mayor. ¿Cuándo y cómo tratar?**
Dr. Iván Quevedo. Hospital Regional de Concepción

12:45-13:00 **Preguntas**

13:00 CLAUSURA

Jueves 7 Noviembre | tarde

XXIV Congreso SOCHED

13:15-14:15 — SIMPOSIO ALMUERZO DE LA INDUSTRIA
Salón Vergara A — **Riñón y Diabetes | Bristol Myers Squibb** | Presidente: *Dr. Carlos Grant*
Rol del riñón en la diabetes | *Dr. Eduardo Lorca, Universidad de Chile*
Presentación del programa de Estudios Clínicos de inhibidores de SGLT2
Dr. Carlos Grant, Universidad de Concepción

14:15 – 15:45 — SIMPOSIOS SIMULTÁNEOS
Salón Vergara A — DIABETES | Presidentes de Mesa: *Dra. Lilian Sanhueza – Dr. Néstor Soto*
Guías nutricionales en Diabetes | *Stuart Ross M.D., University of Calgary, Canada*
Rol del ejercicio en el tratamiento de la diabetes y resistencia a insulina | *Klgo. PhD Antonio López*
Diabetes y cáncer | *Dr. Fernando Bello*
Salón Vergara B — METABOLISMO ÓSEO | Presidentes de Mesa: *Dr. Eugenio Arteaga – Dr. Ricardo Rossi*
Actualización en el manejo del hiperparatiroidismo en el paciente nefrópata crónico | *Dr. Aquiles Jara*
Hiperparatiroidismo primario. Perspectiva quirúrgica | *Dr. Patricio Cabané*
Osteoporosis inducida por drogas | *Michael McClung M.D., Oregon Osteoporosis Center, USA*
Salón Vergara C — PEDIATRÍA | Presidentes de Mesa: *Dr. Patricio Davidoff - Dra. María Isabel Hernández*
Hipoglicemiantes orales y su uso en pediatría | *Dra. Ethel Codner*
Impacto de los factores tempranos en los años futuros de vida saludable | *Dr. Ricardo Uauy*
Patología endocrina en el paciente oncológico pediátrico | *Dra. Claudia Godoy*

15:45 – 16:45 — SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES
Salón Vergara A: 1 al 5 / Salón Vergara B: 6 al 10 / Salón Vergara C: 11 al 15

16:45 – 17:15 — CAFÉ

17:15 – 17:30 — INAUGURACIÓN CONGRESO
Dr. Gilberto González, Presidente SOCHED - Dra. Victoria Novik, Secretaria Ejecutiva XXIV Congreso SOCHED

17:30 – 18:15 — CONFERENCIA INAUGURAL
Salón Vergara — **Pre diabetes** | *Stefano Del Prato M.D., University of Pisa, Italy*

18:15 – 18:45 — Lanzamiento 3era Edición Libro Diabetes Dr. Manuel García de Los Ríos
Salón Vergara — *Dra. María Cristina Escobar, Representante MINSAL - Dr. Manuel García de los Ríos, Editor*

18:45 – 19:30 — CONFERENCIA PLENARIA
Salón Vergara — **Liderazgo interior y salud** | *Sra. Patricia May, Antropóloga, Universidad de Chile*

19:40 — CÓCTEL INAUGURAL | **TERRAZA HOTEL SHERATON MIRAMAR**

Viernes 8 Noviembre | mañana

08:30 – 09:15 CONFERENCIAS SIMULTÁNEAS | Presidentes de Mesa: *Dra. Patricia Gómez-Dr. Juan Patricio Valderas*

Salón Vergara A **Cirugía bariátrica y metabólica: resultados a largo plazo** | *Josep Vidal M.D., Hospital Clínic Barcelona Universitari, Spain*
Presidentes de Mesa: *Dr. René Díaz – Dr. Ricardo Silva*

Salón Vergara B **Enfermedad tiroidea subclínica y riesgo cardiovascular** | *Mario Vaisman M.D., Federal University of Rio de Janeiro, Brazil*
Presidentes de Mesa: *Dra. Paula Rojas - Dra. Francisca Ugarte*

Salón Vergara C **Anticonceptivos hormonales y riesgo trombótico** | *Catherine Gordon M.D., Brown University, USA*

09:15 – 10:45 SIMPOSIOS SIMULTÁNEOS

Salón Vergara A DIABETES | Presidentes de Mesa: *Dr. Sergio Majlis- Dra. Verónica Mujica*
Novedades en métodos diagnósticos de diabetes atípicas | *Dr. Francisco Pérez*
¿Qué usar después de iniciar metformina? | *Stuart Ross M.D., University of Calgary, Canada*
Efectos extrapancreáticos de las incretinas | *Stefano Del Prato M.D., University of Pisa, Italy*

Salón Vergara B HIPÓFISIS Y SUPRARRENAL | Presidentes de Mesa: *Dra. Carmen Carrasco-Dr. Francisco Cordero*
Hipogonadismo hipogonadotrópico | *Dra. Paulina Merino*
Síndrome de Cushing subclínico | *Dra. Verónica Araya*
Función suprarrenal en paciente crítico | *Dr. Carlos Stehr*

Salón Vergara C METABOLISMO ÓSEO EN PEDIATRÍA | Presidentes de Mesa: *Dra. Ximena Gaete-Dra. Alejandra Jara*
Estudio por imágenes de las alteraciones calcio-fósforo en el niño | *Dr. Cristian García*
Alteraciones paratiroideas en pediatría | *Dra. María Loreto Reyes*
Pérdida ósea en adolescentes con anorexia nervosa | *Catherine Gordon M.D., Brown University, USA*

10:45 – 11:15 CAFÉ

11:15 – 12:15 SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES
Salón Vergara A: **16 al 20** / Salón Vergara B**: 21 al 25** / Salón Vergara C**: 26 al 30**

12:15 – 13:00 SIMPOSIOS SIMULTÁNEOS

Salón Vergara A OBESIDAD Y DIABETES | Presidentes de Mesa: *Dra. Carmen Gloria Aylwin - Dr. Rodolfo Lahsen*
Mecanismos de fracaso de la pérdida ponderal post cirugía bariátrica
Josep Vidal M.D., Hospital Clínic Barcelona Universitari, Spain
Novedades terapéuticas en diabéticos con obesidad moderada | *Dr. Juan Patricio Valderas*

Salón Vergara B TIROIDES | Presidentes de Mesa: *Dr. Carlos Grant – Dr. Nelson Wohllk*
Impacto de la disfunción tiroidea subclínica en las complicaciones de la diabetes | *Dr. Mario Vaisman, Brazil*
Uso de hormonas tiroideas en depresión: enfoque desde una perspectiva endocrinológica | *Dr. Claudio Liberman*

Salón Vergara C PEDIATRÍA | Presidentes de Mesa: *Dra. Sylvia Asenjo – Dra. Karime Rumié*
Insuficiencia suprarrenal: novedades | *Dr. Alejandro Martínez*
Nódulo tiroideo en el niño | *Dra. María Isabel Hernández*

Viernes 8 Noviembre | tarde

13:15 – 14:15
Salón Vergara A
SIMPOSIOS ALMUERZO DE LA INDUSTRIA
Diabetes | Novonordisk
Integrando los GLP-1 a la práctica clínica | *Dr. Esteban Jodar, Hospital Universitario Quirón, España*

Salón Vergara B
Acromegalia | Sanofi
Actualizaciones en acromegalia | *Dr. Nelson Wohllk, Hospital del Salvador*

14:30 – 15:30
VISITA POSTER | **Salones Sausalito y El Palmar**

15:30 – 16:15
PRO/CONTRA
Presidentes de Mesa: *Dra. Alejandra Lanas – Dra. Gladys Larenas*

Salón Vergara A
Uso de metformina en resistencia a insulina | Pro: *Dr. Rodolfo Lahsen* / Contra: *Dr. Jorge Sapunar*
Presidentes de Mesa: *Dr. Patricio Gac – Dr. Fernando Munizaga*

Salón Vergara B
Indicación de disección ganglionar profiláctica en carcinoma diferenciado de tiroides
Pro: *Dr. Ricardo Rossi* / Contra: *Dr. Hernán González*

Salón Vergara C
SIMPOSIO PEDIÁTRICO | Presidentes de Mesa: *Dra. Francisca Eyzaguirre - Dr. Hernán García*
Experiencia en uso de yodo radioactivo en pediatría | *Dra. Pilar Orellana*
Riesgos y beneficios del yodo radioactivo en pediatría | *Dra. Francisca Ugarte*

16:15 – 17:00
CONFERENCIA SOCIO HONORARIO
Presidentes de Mesa: *Dr. Miguel Domínguez - Dr. Rafael Téllez*

Salón Vergara A y B
Cincuenta años de Endocrinología: algunas reflexiones | *Dr. Patricio Michaud*

17:00 – 18:00
Salón Vergara C
SIMPOSIO DE LA INDUSTRIA
Diabetes | Roche
Educación en diabetes | *EU Ximena Gaete , EU Alejandra Ávila, Nut Fernanda Balieiro, Mat Natalia Torres*

17:00 - 18:30
Salón Vergara A y B
ACTIVIDADES CELEBRACIÓN DÍA MUNDIAL DE LA DIABETES

Sábado 9 Noviembre | mañana

09:00 – 10:00 CONFERENCIAS SIMULTÁNEAS

Salón Vergara A
Presidentes de Mesa: *Dra. Cecilia Verdugo – Dra. Mónica Zahr*
Avances en el tratamiento de las dislipidemias | *Dr. Attilio Rigotti*

Salón Vergara B
Presidentes de Mesa: *Dra. Sylvia Fisher – Dr. José Adolfo Rodríguez*
Terapias emergentes en Osteoporosis | *Michael McClung M.D., Oregon Osteoporosis Center, USA*

Salón Vergara C
Presidentes de Mesa: *Dra. Raquel Burrows – Dra. Rossana Román*
Nutrición temprana e impacto metabólico del crecimiento compensatorio | *Dra. María Verónica Mericq*

10:11 – 11:00 SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES
Salón Vergara A: **31 al 35** / Salón Vergara B**: 36 al 40** / Salón Vergara C**: 41 al 45**

11:00 – 11:30 CAFÉ

11:30 – 12:30 SIMPOSIOS SIMULTÁNEOS

Salón Vergara A
DIABETES | Presidentes de Mesa: *Dra. Ligia Allel – Dr. Iván Solis*
¿Se puede usar HbA1c como diagnóstico de diabetes en Chile? | *B.Q. René Gómez*
Diabetes y demencia | *Dr. Felipe Pollak*

Salón Vergara B
CÁNCER DE TIROIDES | Presidentes de Mesa: *Dr. Pedro Pineda – Dr. Hernán Tala*
Tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides según riesgo | *Dr. José Miguel Domínguez*
Manejo de enfermedad persistente/recurrente. Enfermedad bioquímica v/s enfermedad estructural
Mario Vaisman M.D., Federal University of Rio de Janeiro, Brazil

Salón Vergara C
CIENCIAS FUNDAMENTALES | Presidentes de Mesa: *Dr. José Galgani – Dr. Diego García*
Genoma y endocrinología | *Dr. Cristian Carvajal*
Epigenética y nutrición en enfermedades endocrinas | *Simonetta Friso M.D., University of Verona, Italy*

12:30 – 13:30 ASAMBLEA GENERAL SOCIOS
Salón Vergara C

Sábado 9 Noviembre | tarde

13:30 – 14:30 SIMPOSIOS ALMUERZO DE LA INDUSTRIA

Salón Vergara A

Diabetes | Bristol Myers Squibb | Presidente de Mesa: *Dr. Gonzalo Godoy*

Diabetes y riesgo cardiovascular | *Dr. Juan Carlos Prieto, Universidad de Chile*

Presentación del resultado del estudio SAVOR | *Dr. Gonzalo Godoy, Universidad de Chile*

Salón Vergara B

Metabolismo cálcico | Pasteur

Actualizaciones en el uso de Suplementos de Calcio ¿Cuándo y Cómo? | *Doctor Fabio Massari, Argentina*

14:30 – 15:30 VISITA POSTER | **Salones Sausalito y El Palmar**

15:30 – 16:30 SIMPOSIOS SIMULTÁNEOS

Salón Vergara A

DIABETES | Presidentes de Mesa: *Dra. Ada Cuevas – Dr. Jorge Sapunar*

Memoria metabólica | *Stefano Del Prato M.D., University of Pisa, Italy*

Mecanismos de resolución de diabetes tras cirugía bariátrica
Josep Vidal M.D., Hospital Clínic Barcelona Universitari, Spain

Salón Vergara C

METABOLISMO ÓSEO | Presidentes de Mesa: *Dra. Vivian Gallardo – Dr. Héctor Gajardo*

Individualizando la terapia para la osteoporosis | *Michael McClung M.D., Oregon Osteoporosis Center, USA*

Impacto endocrinológico del deporte de alto rendimiento en niños y adolescentes
Catherine Gordon M.D., Brown University, USA

16:30 – 17:00 CAFÉ

17:00 – 17:15 PREMIACIÓN

Salón Vergara A

Dr. Gilberto González, Presidente SOCHED - Dra. Victoria Novik, Secretaria Ejecutiva XXIV Congreso SOCHED
Dra. Cecilia Verdugo, Presidente Comité de Investigación - Dr. Germán Iñiguez, Presidente Comité Científico

17:15 - 17:45 CONFERENCIA MEJOR TRABAJO PUBLICADO 2012

Cristian A. Carvajal et al. | **"A new presentation of the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene with low prevalence of primary aldosteronism and atypical gene segregation pattern" Hypertension 2012**

17:45 – 18:15 CONFERENCIA INVESTIGADOR DESTACADO 2012

¿Es la Hipertensión Arterial una Enfermedad Endocrinológica? | *Dr. Carlos Fardella*

18:15 – 18:30 CLAUSURA

Dr. Gilberto González, Presidente SOCHED - Dra. Victoria Novik, Secretaria Ejecutiva XXIV Congreso SOCHED

21:00 CENA DE CLAUSURA

Salones Hotel Sheraton Miramar

CONFERENCIAS Y SIMPOSIOS

Curso Precongreso "Endocrinología en Adulto Mayor"

CONFERENCIA
Epidemiología del envejecimiento en Chile. ¿Cuál es el impacto de las enfermedades endocrinas en los adultos mayores?
Dra. Paola Fuentes. Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar

CONFERENCIA
Metabolismo de los hidratos de carbono, respuesta a insulina y función de célula beta. ¿Qué cambios fisiológicos se producen en el adulto mayor?
Dr. Cristián Tabilo. Universidad de Antofagasta

CONFERENCIA
Recomendaciones actuales de manejo de la diabetes mellitus en el adulto mayor. ¿Qué nos dicen las últimas guías clínicas?
Dra. Carmen Gloria Aylwin. Hospital DIPRECA, Santiago

CONFERENCIA
Manejo del hipertiroidismo en el adulto mayor. ¿Qué aspectos debemos considerar?
Dra. Silvia Acuña. Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso

CONFERENCIA
Envejecimiento y andropausia. ¿Cuándo es recomendable la sustitución hormonal?
Dr. Rafael Ríos. Hospital San Borja Arriarán, Santiago

CONFERENCIA
Osteoporosis en el adulto mayor. ¿Cuándo y cómo tratar?
Dr. Iván Quevedo. Hospital Regional de Concepción

XXIV Congreso SOCHED 2013

SIMPOSIO DIABETES
Guías nutricionales en Diabetes
Stuart Ross M.D., University of Calgary, Canada

SIMPOSIO DIABETES
Rol del ejercicio en el tratamiento de la diabetes y resistencia a insulina
Klgo. PhD Antonio López, Pontificia Universidad Católica de Chile

SIMPOSIO DIABETES
Diabetes y cáncer
Dr. Fernando Bello, Hospital Las Higueras de Talcahuano

SIMPOSIO METABOLISMO ÓSEO
Actualización en el manejo del hiperparatiroidismo en el paciente nefrópata crónico
Dr. Aquiles Jara, Pontificia Universidad Católica de Chile

SIMPOSIO METABOLISMO ÓSEO
Hiperparatiroidismo primario. Perspectiva quirúrgica
Dr. Patricio Cabané, Universidad de Chile

SIMPOSIO METABOLISMO ÓSEO
Osteoporosis inducida por drogas
Michael McClung M.D., Oregon Osteoporosis Center, USA

SIMPOSIO PEDIATRÍA
Hipoglicemiantes orales y su uso en pediatría
Dra. Ethel Codner, Universidad de Chile

XXIV Congreso SOCHED 2013

SIMPOSIO PEDIATRÍA
Patología endocrina en el paciente oncológico pediátrico
Dr. Claudia Godoy, Pontificia Universidad Católica de Chile

CONFERENCIA
Pre diabetes
Stefano Del Prato M.D., University of Pisa, Italy

CONFERENCIA
Cirugía bariátrica y metabólica: resultados a largo plazo
Josep Vidal M.D., Hospital Clínic Barcelona Universitari, Spain

CONFERENCIA
Enfermedad tiroidea subclínica y riesgo cardiovascular
Mario Vaisman M.D., Federal University of Rio de Janeiro, Brazil

CONFERENCIA
Anticonceptivos hormonales y riesgo trombótico
Catherine Gordon M.D., Brown University, USA

XXIV Congreso SOCHED 2013

SIMPOSIO DIABETES
Novedades en métodos diagnósticos de diabetes atípicas
Dr. Francisco Pérez, Universidad de Chile

SIMPOSIO DIABETES
¿Qué usar después de iniciar metformina?
Stuart Ross M.D., University of Calgary, Canada

SIMPOSIO DIABETES
Efectos extrapancreáticos de las incretinas
Stefano Del Prato M.D., University of Pisa, Italy

SIMPOSIO HIPÓFISIS Y SUPRARRENAL
Hipogonadismo hipogonadotrópico
Dra. Paulina Merino, Universidad de Chile

SIMPOSIO HIPÓFISIS Y SUPRARRENAL
Síndrome de Cushing subclínico
Dra. Verónica Araya, Universidad de Chile

SIMPOSIO HIPÓFISIS Y SUPRARRENAL
Función suprarrenal en paciente crítico
Dr. Carlos Stehr, Universidad de Concepción

XXIV Congreso SOCHED 2013

SIMPOSIO METABOLISMO ÓSEO EN PEDIATRÍA
Estudio por imágenes de las alteraciones calcio-fósforo en el niño
Dr. Cristián García, Pontificia Universidad Católica de Chile

SIMPOSIO METABOLISMO ÓSEO EN PEDIATRÍA
Alteraciones paratiroideas en pediatría
Dra. María Loreto Reyes, Pontificia Universidad Católica de Chile

SIMPOSIO METABOLISMO ÓSEO EN PEDIATRÍA
Pérdida ósea en adolescentes con anorexia nervosa
Catherine Gordon M.D., Brown University, USA

SIMPOSIO OBESIDAD Y DIABETES
Mecanismos de fracaso de la pérdida ponderal post cirugía bariátrica
Josep Vidal M.D., Hospital Clínic Barcelona Universitari, Spain

SIMPOSIO TIROIDES
Impacto de la disfunción tiroidea subclínica en las complicaciones de la diabetes
Mario Vaisman M.D., Federal University of Rio de Janeiro, Brazil

XXIV Congreso SOCHED 2013

SIMPOSIO TIROIDES
Uso de hormonas tiroideas en depresión: enfoque desde una perspectiva endocrinológica
Dr. Claudio Liberman, Universidad de Chile

SIMPOSIO PEDIATRÍA
Insuficiencia suprarrenal: novedades
Dr. Alejandro Martínez, Pontificia Universidad Católica de Chile

SIMPOSIO PEDIATRÍA
Nódulo tiroideo en el niño
María Isabel Hernández, Universidad de Chile

PRO/CONTRA
Uso de metformina en resistencia a insulina
Pro: Dr. Rodolfo Lahsen, H. Clínico U. Chile
Contra: Dr. Jorge Sapunar, Universidad de La Frontera

PRO/CONTRA
Indicación de disección ganglionar profiláctica en carcinoma diferenciado de tiroides
Pro: Dr. Ricardo Rossi, H. Clínico U. Chile
Contra: Dr. Hernán González, Pontificia Universidad Católica de Chile

SIMPOSIO PEDIÁTRICO
Experiencia en uso de yodo radioactivo en pediatría
Dra. Pilar Orellana, Pontificia Universidad Católica de Chile

SIMPOSIO PEDIÁTRICO
Riesgos y beneficios del yodo radioactivo en pediatría
Dra. Francisca Ugarte, Hospital Exequiel González Cortés, Universidad de los Andes

XXIV Congreso SOCHED 2013

CONFERENCIA
Avances en el tratamiento de las dislipidemias
Dr. Attilio Rigotti, Pontificia Universidad Católica de Chile

CONFERENCIA
Terapias emergentes en Osteoporosis
Michael McClung M.D., Oregon Osteoporosis Center, USA

CONFERENCIA
Nutrición temprana e impacto metabólico del crecimiento compensatorio
Dra. María Verónica Mericq, Universidad de Chile

SIMPOSIO DIABETES
Diabetes y demencia
Dr. Felipe Pollak, Pontificia Universidad Católica de Chile

SIMPOSIO CÁNCER DE TIROIDES
Tratamiento del cáncer diferenciado de tiroides según riesgo
Dr. José Miguel Domínguez, Pontificia Universidad Católica de Chile

SIMPOSIO CÁNCER DE TIROIDES
Manejo de enfermedad persistente/recurrente. Enfermedad bioquímica v/s enfermedad estructural
Mario Vaisman M.D., Federal University of Rio de Janeiro, Brazil

XXIV Congreso SOCHED 2013

SIMPOSIO CIENCIAS FUNDAMENTALES
Genoma y endocrinología
Dr. Cristian Carvajal, Pontificia Universidad Católica de Chile

SIMPOSIO CIENCIAS FUNDAMENTALES
Epigenética y nutrición en enfermedades endocrinas
Simonetta Friso M.D., University of Verona, Italy

SIMPOSIO DIABETES
Memoria metabólica
Stefano Del Prato M.D., University of Pisa, Italy

SIMPOSIO DIABETES
Mecanismos de resolución de diabetes tras cirugía bariátrica
Josep Vidal M.D., Hospital Clínic Barcelona Universitari, Spain

SIMPOSIO METABOLISMO ÓSEO
Individualizando la terapia para la osteoporosis
Michael McClung M.D., Oregon Osteoporosis Center, USA

SIMPOSIO METABOLISMO ÓSEO
Impacto endocrinológico del deporte de alto rendimiento en niños y adolescentes
Catherine Gordon M.D., Brown University, USA

CONFERENCIA INVESTIGADOR DESTACADO 2012
¿Es la Hipertensión Arterial una Enfermedad Endocrinológica?
Dr. Carlos Fardella, Pontificia Universidad Católica de Chile

LOS RESÚMENES FUERON INCORPORADOS TAL Y COMO FUERON ENVIADOS POR LOS AUTORES PARA NO ADULTERAR EL SENTIDO DE SUS REDACCIONES

EPIDEMIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO EN CHILE. ¿CUÁL ES EL IMPACTO DE LAS ENFERMEDADES ENDOCRINAS EN LOS ADULTOS MAYORES?

Dra. Paola Fuentes R.
Medicina Interna-Geriatría, Hospital Naval A.Nef-Docente UNAB, Viña del Mar

Desde la década de los años 60, Chile comenzó un descenso sostenido de la fecundidad, y junto a la disminución de la mortalidad incidieron en que el país hoy se sitúe en una etapa de transición demográfica avanzada. Chile, con una tasa de crecimiento de 0,99% ocupa el quinto lugar entre los países latinoamericanos con menor crecimiento anual durante la última década, entre los censos realizados entre el año 2002 y 2012.

Según Censo del 2012 existen en Chile 2.409.312 personas mayores de 60 años, lo que corresponde al 14,5% de la población, en comparación al 11% correspondiente al Censo del 2002.

Dentro de las característica del grupo de Adultos Mayores se encuentran la polipatología, polifarmacia y ser un grupo heterogéneo.

Debido a la heterogeneidad del grupo de Adultos Mayores es que la Geriatría ocupa como herramienta principal la Valoración Geriátrica Integral. Ésta consiste en un proceso diagnóstico multidimensional e interdisciplinario cuyo propósito es reconocer y cuantificar las discapacidades y problemas biomédicos, funcionales, psicológicos y sociales del anciano, con el fin de elaborar un plan exhaustivo de tratamiento y seguimiento a largo plazo. La Valoración Geriátrica integral implica el ámbito mental (cognitivo y afectivo), médico, social, integrándose todos ellos en la funcionalidad. La funcionalidad corresponde a la capacidad del individuo de realizar distintas actividades que le son requeridas por el medio. Cualquier alteración en las variables anteriores tendrá una repercusión en la funcionalidad del individuo.

Otra característica importante es que la enfermedad en el adulto mayor se presenta de forma distinta, mal llamada "atípica", porque hoy se sabe que esta forma es típica de los adultos mayores. La forma de presentación de la enfermedad en el AM es el quiebre en su funcionalidad y la presencia de Sindromes Geriátricos.

Los Sindromes Geriátricos corresponden a condiciones de salud multifactoriales que ocurren cuando el efecto acumulado de múltiples sistemas predisponen al adulto mayor a una situación de mayor vulnerabilidad. Clásicamente se hablaba de los sindromes geriátricos como "los gigantes de la geriatría". Corresponden a sindromes geriátricos: Demencia, Delirium, Incontinencia urinaria y fecal, Caídas e inestabilidad de la marcha, Inmovilidad, Iatrogenia, Malnutrición, Depresión, Úlceras por presión y déficit sensorial.

Otra condición a tener en consideración es el concepto de Fragilidad en el Adulto Mayor. La fragilidad es un estado caracterizado por mayor vulnerabilidad frente al stress, secundario a la disminución de la reserva fisiológica y disregulación multisistémica que provoca una limitación en la capacidad de mantener la homeostasis (estado de homeoestenosis). Es una condición previa a la dependencia, en la que cualquier injuria puede gatillarla. Generalmente es de causa multifactorial. Es determinante de outcomes adversos como discapacidad, caídas, hospitalización, institucionalización y muerte. Existen distintos modelos para detectar fragilidad, el más utilizado en la actualidad es el de Linda Fried del año 2001, que considera la presencia de 3 o más criterios para definir a un adulto mayor como frágil: Pérdida de peso involuntaria, sensación de fatigabilidad, disminución de actividad física, debilidad muscular y disminución de velocidad de la marcha.

Las Enfermedades Endocrinas en el Adulto Mayor son un desafío diagnóstico dadas las formas de presentación de enfermedad en el adulto mayor. La presentación de las enfermedades endocrinas en general es inespecífica, similar a la fragilidad, con fatigabilidad, debilidad muscular, pérdida de peso y falta de actividad física.

Las enfermedades endocrinas en el adulto mayor también predisponen al individuo a mayor desarrollo de sindromes geriátricos.

es un componente primordial de la fragilidad.

EPIDEMIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO EN CHILE. ¿CUÁL ES EL IMPACTO DE LAS ENFERMEDADES ENDOCRINAS EN LOS ADULTOS MAYORES?

Rol de las hormonas en la Fragilidad y Sarcopenia

Los cambios fisiológicos hormonales producidos con el envejecimiento juegan un rol primordial en el desarrollo de fragilidad reduciendo la masa y fuerza muscular (sarcopenia). Se define sarcopenia como una disminución de masa y/o fuerza muscular asociada a disminución de performance física. La sarcopenia es un componente primordial de la fragilidad.

Existe una interacción importante entre hormonas y el desarrollo de fragilidad. Las hormonas y factores más implicados en fragilidad son: disminución de testosterona, Vitamina D, dihidroepiandrostenodiona, hormonas anabólicas(Hormona del Crecimiento e IGF-1) y aumento de niveles circulantes de enzima convertidora de angiotensina y cortisol. También juega un rol importante la alteración del metabolismo de glucosa e insulinorresistencia.

Diabetes mellitus y su relación con Sindromes Geriátricos

La DM2 es una de las enfermedades crónicas que más limita un envejecimiento saludable. Su prevalencia en Chile es de 9,4% según la Encuesta Nacional de Salud del año 2010, aumentando su prevalencia con la edad, alcanzando un 25,8% en mayores de 65 años. Al igual que el envejecimiento, la diabetes también es heterogénea en el adulto mayor, diferenciándose en diabéticos que debutan en edad media versus aquellos que debutan como adultos mayores. En aquellos diabéticos que debutan a mediana edad predominan los factores hereditarios y la insulinorresistencia, mientras que en aquellos en que se diagnostica DM2 en etapa de AM desde el principio presentan disminución en la función de islotes pancreáticos, con mayor insulinopenia.

La diabetes se asocia a mayor frecuencia de Sindromes Geriátricos como deterioro funcional, depresión, caídas, incontinencia urinaria, malnutrición y deterioro cognitivo. Los síndromes geriátricos no sólo llevan a fragilidad, dependencia y deterioro en la calidad de vida, sino que también se vuelve un obstáculo mayor en el tratamiento y cuidado de los pacientes diabéticos. Factores de riesgo de síndromes geriátricos son la edad, complicaciones diabéticas micro y macroangiopáticas, hiperglicemia e hipoglicemia. Los síndromes geriátricos son multifactoriales e interrelacionados y comparten factores de riesgo.

La diabetes es un predictor importante de riesgo de caídas, parcialmente explicado por la alteración del equilibrio y marcha de los pacientes diabéticos. Además aquellos pacientes diabéticos con neuropatía periférica tienen disminución de velocidad de reacción.

Los pacientes diabéticos tienen mayor riesgo de desarrollo de deterioro cognitivo. Estudios epidemiológicos han mostrado que la población diabética tiene 1,6-3 veces más riesgo de desarrollo de Demencia tipo Alzheimer y Vascular. La hiperglicemia, hipoglicemias severas recurrentes, enfermedad cerebrovascular sintomática o asintomática, polineuropatía, insulinoterapia, insulinorresistencia, depresión y baja albúmina sérica se asocian a deterioro cognitivo en DM. La disminución de flujo vascular cerebral y las alteraciones metabólicas producidas por la hiperglicemia permanente estarían relacionadas en la patogénesis de las complicaciones del sistema nervioso central asociadas a la diabetes, referidas como encefalopatía diabética. Además la función cognitiva es uno de las factores más importantes relacionados a adherencia a terapia, hospitalización y necesidad de asistencia en AM con diabetes.

El tratamiento de los pacientes diabéticos con síndromes geriátricos debe enfocarse en prevenir el empeoramiento del sindrome geriátrico. La importancia del ejercicio físico en comparación con la dieta es mayor en los adultos mayores que en los jóvenes. Tanto el fortalecimiento muscular como el ejercicio aeróbico supervisado es necesario para prevenir el deterioro funcional y mantener buen control glicémico. Otras medidas importantes son programa de prevención de caídas multifactorial, intervención psicológica y uso de antidepresivos de ser necesario, tratamiento de la incontinencia urinaria y evitar el desarrollo de hipoglicemias, educando sobre síntomas y automonitoreo.

Las metas glicémicas dada la heterogeneidad del grupo de Adultos Mayores deben ser individualizadas, teniendo en consideración funcionalidad y expectativa de vida del individuo, siendo más estrictos en aquellos pacientes autovalentes sanos sin complicaciones de su DM (HbA1c <7%) versus aquellos con deterioro funcional, complicaciones de DM y pobre expectativa de vida (HbA1c <8%).

EPIDEMIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO EN CHILE. ¿CUÁL ES EL IMPACTO DE LAS ENFERMEDADES ENDOCRINAS EN LOS ADULTOS MAYORES?

Referencias Principales:

- Censo 2012. Instituto Nacional de Estadística Chile, 2013. http://www.censo.cl/
- Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. MINSAL.
- Morley J., Malmstrom T. Frailty, Sarcopenia, and Hormones. Endocrinol Metab Clin N Am 42 (2013) 391–405.
- Morley J.,et al. Frailty Consensus: A Call to Action. JAMDA 14 (2013).
- Michel JP, Lang P, Zekry D.The frailty process: update of the phenotype and preventive strategies. Ann Gérontol 2008 ; 1.: e1-e7
- Bindu Kanapuru, MD, William B. Ershler, MD. Inflammation, Coagulation, and the Pathway to Frailty. The American Journal of Medicine, Vol 122, No 7, July 2009.
- Kalyani RR, Egan JM. Diabetes and altered glucose metabolism with aging. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013 Jun;42(2):333-47.
- Hornick T, Aron DC. Managing diabetes in the elderly: go easy, individualize. Cleve Clin J Med. 2008 Jan;75(1):70-8.
- Sue Kirkman, M., Briscoe, V. J., Clark, N., Florez, H. et al. Diabetes in Older Adults: A Consensus Report. Journal of the American Geriatrics Society, 60: 2342–2356. (2012).
- Rosso, D., Carnazzo, G., Giarelli, L., Motta, L., Maugeri, D., 2001. Atherosclerosis and pancreatic damage. Arch. Gerontol. Geriatr. 32, 95–100.
- Araki A, Ito H. Diabetes mellitus and geriatric syndromes. Geriatr Gerontol Int. 2009 Jun;9(2):105-14.
- Morley J. Diabetes, Sarcopenia and Frailty. Clin Geriatr Med 24 (2008) 455–469.
- Gallagher J. Vitamin D and Aging. Endocrinol Metab Clin N Am 42 (2013) 319–332.

ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN EL ADULTO MAYOR

Dr. Cristian Tabilo García, Médico Internista Diabetólogo
Universidad de Antofagasta

En Chile la prevalencia de DM2 en la población de adulto mayor es de 26%, siendo mucho mayor al promedio nacional que es de 9,4% según la última encuesta nacional 2010. Al comparar los porcentajes de DM2 no diagnosticados en adultos entre 40-49 años con los adultos mayores de 75 años puede variar la prevalencia para los valores de glicemias > 126 mg/dl de 3,9 a 13,2% y con intolerancia la glucosa de 7,1 a 14,1% según datos aportados por NAHES III.

La intolerancia a los hidratos de carbono es un proceso dentro del envejecimiento, ya que los valores de glicemia en ayuna se van alterando con los años en 1mg/dl por década y los valores postprandiales posterior a una sobrecarga a la glucosa aumentan 10 mg/dl por década.

Existen una serie de factores que influyen en la aparición de las alteraciones metabólicas que son propias a esta edad como la pérdida de la sensibilidad, el aumento de la resistencia a la insulina, la redistribución de la composición corporal, la disminución de la secreción de insulina y las propias comorbilidades asociadas a los Sd. Geriátricos.

Alteraciones metabólicas

La resistencia a la insulina en adulto mayor ha sido evaluada usando clamp hiperinsulinémico euglicémico que demuestra que la sensibilidad esta disminuida con respecto al adulto joven, pero la edad por sí sola no explica la disminución de la acción de la insulina, también se ven otros factores como incremento de la grasa abdominal, disminución de la actividad física, la sarcopenia, la disfunción mitocondrial, cambios hormonales y el incremento de la actividad oxidativa.

A nivel hepático no existe diferencia en la producción de glucosa hepática basal entre joven y un adulto mayor a la respuesta con supresión de curvas de dosis de insulina. La producción de glucosa hepática no está incrementada en el paciente anciano con diabetes, por lo que la resistencia a nivel hepático no juega un rol en la disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono.

En el musculo la utilización de la glucosa esta disminuida por la resistencia, dada por la disminución de masa magra, que se ve influida por una disminución AMPK y GLUT-4 producto de la disminución de la actividad física que se ve en adulto mayor condición que se ve favorecida por los sd geriátricos.

El tejido adiposo esta incrementado con la edad, tanto en su acumulación y distribución que predomina en la región visceral abdominal que se correlaciona con la resistencia e intolerancia a los hidratos de carbono que juega un rol fundamental más que la edad.

Alteración de la secreción de insulina

Existen varios factores que contribuyen a la alteración de secreción de insulina en el adulto mayor, estas pueden variar según estado constitucional, edad, la pulsatibilidad de la insulina y el estímulo célula beta por la glucosa y las incretinas.

La respuesta de la célula beta se encuentra disminuida cuando se realiza TTGO y declina de manera significativamente con la edad. Existe diferencia tanto en la primera y en la segunda fase de secreción de insulina que pueden variar según la composición corporal del anciano. De igual manera cuando se estimula la respuesta con arginina esta esta disminuida en 48% en adulto mayor. El rol del aumento de los depósitos de amyloides, la disminución de la secreción de amylina y probablemente el aumento de los niveles de proinsulina también estaría relacionado con el defecto de secreción.

La pulsatibilidad de la insulina esta disminuida en amplitud y en respuesta a la oscilación de las glicemias plasmática. El enlentecimiento de las oscilaciones de la insulina en respuesta a la los valores de glicemia ha sido demostrado participar en las anormalidades del metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono en el paciente anciano.

ALTERACIÓN DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN EL ADULTO MAYOR

	Adulto joven Diabético	Anciano delgado diabético	Anciano obeso diabético
1ª fase secreción insulina	Ausente	Ausente	Ausente
2ª fase secreción insulina	Disminuida	Disminuida	Preservada
Producción de glucógeno hepático en ayuno	Incrementada	Normal	Normal

El efecto de las Incretinas en el anciano

La evidencia no es clara con respecto a los niveles plasmáticos de incretinas GIP-GLP-1 en los pacientes ancianos. Las mediciones de estas hormonas intestinales luego de TTGO no muestra niveles defectuosos, pero la cell beta podría tener una menor sensibilidad y responder menor a sus efectos. La secreción de GLP-1 esta aumentad con la edad, pero con la presencia de diabetes GLP-1-GIP no necesariamente esta disminuida. La enzima DPP-IV es capaz de inactivar estas hormonas, pero su actividad esta disminuida con la edad, lo que podría explicar los niveles de concentración de las incretinas.

Sd Geriátricos y las alteraciones del metabolismo de los Hidratos de carbono

Esta alteración metabólica favorece a un mayor riesgo de comorbilidades en el anciano entre las que se destacan la disminución de la masa y la función muscular, disminución de la capacidad funcional y la fragilidad. La principal condición que favorece esta relación es la pérdida acelerada de la función y masa muscular en especial de las extremidades inferiores que lleva a una limitación de las actividades e una incapacidad física de la rutina diaria de los ancianos. Estas condiciones que están abarcadas en el Sd de fragilidad que es muy común en los ancianos con alteraciones metabólicas de los hidratos de carbono y diabetes.

Conclusión

Las alteraciones del metabolismo de los HC en el anciano juegan un rol importante en el desarrollo de DM que no solo está explicada por el rol de la edad, lo que nos lleva a pensar que el tratamiento de la DM a esta edad depende condiciones fisiopatológica de base y del tiempo de evolución de la enfermedad antes de realizar una intervención médica y farmacológica.

Bibliografía

1. Encuesta nacional de Salud 2010.www.minsal.cl
2. Diabetes Mellitus in the elderly: ¿Insulin resistence and or impaired insulin secretion? A J Scheen .Diabetes Metab, 2005.
3. Endocrine and Metabolic Changes in Human Aging. W.A. Banks, J.E. Morley. Age 2000.
4. Diabetes and Altered Glucose Metabolism with Again. R. Rastogi, J.M Egan. Endocrinol Metab Clin N Am 42(2013).
5. Conferencia de Consenso Tratamiento de La DM2 en el paciente anciano. R Gómez. Med Clin Barc. (2012).
6. Pathophysiology of Diabetes in the Elderly. G Meneilly. Clinical Geriatrics 2010.
7. New-Onset Diabetes Mellitus in Elderly Subjects Association between HbA1c levels, mortality, and coronary revascularization. O Twito. Diabetes Care 2013.

RECOMENDACIONES ACTUALES DE MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS EN EL ADULTO MAYOR. ¿QUÉ NOS DICEN LAS ÚLTIMAS GUÍAS CLÍNICAS?

Dra. Carmen Gloria Aylwin
Unidad de Diabetes Servicio de Medicina Hospital DIPRECA, Profesora Universidad de los Andes

La alta prevalencia de diabetes (DM) en el adulto mayor (AM) y el aumento en la expectativa de vida de la población determinan que la DM en personas de edad avanzada (EA) constituya una de las causas de la epidemia de DM a nivel mundial[1, 2]. Se estima que, al año 2050, el número de casos de DM en ≥ 65 años aumentará en 4,5 veces, cifra 50% superior a la esperada en la población general[3]. Lo anterior, sumado a las características particulares del enfoque terapéutico en este grupo etario, ha motivado en los años recientes el desarrollo de guías clínicas específicas para orientar al clínico en el manejo de la DM en la tercera edad[4-9].

Los AM constituyen un grupo muy heterogéneo, que incluye a personas con diferentes capacidades funcionales y cognitivas, mayor fragilidad, diversas comorbilidades, y distintas expectativas de vida. Por su parte, los pacientes mayores con DM, tienen además mayor frecuencia de mortalidad prematura, hipertensión arterial (HA), enfermedad aterosclerótica, presencia de síndromes geriátricos (SG) [10] (depresión, trastornos cognitivos, incontinencia urinaria, riesgo de caídas, dolor crónico), discapacidad funcional y alta prevalencia de polifarmacia (PF), condiciones que son determinantes en la toma de decisiones terapéuticas[4-9].

La mayoría de los estudios clínicos excluyen a pacientes con DM de edad avanzada, más aún si estos tienen comorbilidades[11], de manera que las recomendaciones que contienen las guías actuales para el AM están basadas en consenso de expertos más que en evidencia científica. Estas guías coinciden en considerar el tratamiento de las personas mayores con DM más complejo por su mayor vulnerabilidad, heterogeneidad clínica y funcional. Recomiendan que tanto las metas de control como las estrategias terapéuticas sean individualizadas, considerando el riesgo/beneficio de la intervención y se definan por la independencia funcional, el estado cognitivo, la presencia de comorbilidades, de SG y el entorno del paciente más que por la edad cronológica propiamente tal[12]. Se considera fundamental la seguridad terapéutica, con énfasis en evitar tanto la hipoglicemia (HG) iatrogénica, más frecuente y con mayor riesgo de consecuencias graves en DM de EA [13], como la hiperglicemia sintomática. Se da especial relevancia a la evaluación periódica, además de las clásicas complicaciones macro y microvasculares de la DM, a la presencia de SG, con el fin de reevaluar y ajustar el plan de tratamiento si es necesario. Concuerdan en la importancia de considerar la calidad de vida en la toma de decisiones terapéuticas [4-9, 14].

El estado funcional constituye el principal factor predictivo del riesgo individual en mayores. En muchos casos es necesaria la evaluación geriátrica integral, que tiene múltiples implicancias en el enfoque terapéutico [8].

Tratamiento de la DM en el adulto mayor

El plan terapéutico global no difiere del recomendado para el tratamiento de la DM en la población de menor edad. Es decir, un enfoque terapéutico multifactorial, considerando cambios en el estilo de vida, control de la hiperglicemia y de otros factores de riesgo cardiovascular (CV). Pero además, enfatizan las guías para el AM con DM, es esencial evitar la aparición o progresión de los síndromes geriátricos[4-9]. En lo posible las estrategias terapéuticas deben ser simples, especialmente en pacientes frágiles, con énfasis en la prevención de la hipoglicemia, que es la principal complicación metabólica de la DM en adultos mayores [13].

Hay consenso de que, en los AM saludables, sin deterioro cognitivo ni funcional y con buena expectativa de vida, los objetivos del tratamiento debieran acercarse a los objetivos generales de las guías de práctica clínica. Asimismo, ante un paciente frágil, dependiente o con una expectativa de vida reducida, los objetivos son menos exigentes.[4-9,12]

Los factores de riesgo CV deben ser abordados de manera integral e individualizada[15].

La educación, especialmente grupal, para el autocuidado en este grupo etario, constituye, al igual que en adultos más jóvenes con diabetes, una herramienta de importancia en el manejo integral de la DM[16].

RECOMENDACIONES ACTUALES DE MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS EN EL ADULTO MAYOR. ¿QUÉ NOS DICEN LAS ÚLTIMAS GUÍAS CLÍNICAS?

La Metformina, al igual que en pacientes más jóvenes, constituye la primera línea del tratamiento farmacológico de la DM2 en los pacientes de edad avanzada, si no existen contraindicaciones para su uso4-9. El uso del segundo fármaco debe ser individualizado[4-9].

La dieta y el ejercicio físico (EF) son aspectos importantes en el tratamiento de la DM en el AM. Aunque exista sobrepeso u obesidad, no son recomendables dietas muy restrictivas, dado que incrementan el riesgo de HG y empeoran la sarcopenia17 y los déficits nutricionales, condiciones que se asocian a deterioro funcional, riesgo de caídas y de institucionalización[4, 5,7].

Existen evidencias sobre la utilidad de programas de ejercicio (EF) de resistencia, con o sin ejercicio aeróbico, en población mayor, tanto en prevención de la sarcopenia, de las caídas y del deterioro funcional, como en la mejoría del control glicémico y de la calidad de vida[18, 19]. Los AM con DM deberían practicar EF al menos 3 veces por semana.

Consideraciones para el uso de fármacos antidiabéticos en el adulto mayor.

Los AM tienen más efectos adversos a los medicamentos por la polifarmacia, cambios en la farmacocinética y farmacodinamia. Estos cambios se traducen en un aumento del riesgo de HG, potencial necesidad de reducir dosis de algunos fármacos y a estar atentos a la función renal (FR), con el fin de minimizar riesgos de complicaciones[4].

Aunque no hay estudios randomizados del uso de Metformina(MF) en este grupo etario, las guías coinciden en que la terapia con MF es segura en el AM si se respetan sus contraindicaciones y se controla periódicamente la FR. El bajo riesgo de HG de la MF es de especial beneficio en pacientes con DM de EA, como también lo es su bajo costo en personas que habitualmente requieren PF. Su uso se ha asociado a disminución de eventos CV en DM con enfermedad coronaria establecida20, lo que podría resultar beneficioso en este grupo de pacientes que tienen alta prevalencia de enfermedad CV. Se considera además su posible rol en la reducción del riesgo de cáncer en adultos con DM5. Se debe tener en cuenta que sus efectos en la reducción de peso y los efectos adversos gastrintestinales pueden ser significativos en AM frágiles, en cuyo caso evitar su uso.

Las sulfonilureas (SU) deben emplearse con precaución en los AM por su alto riesgo de producir HG severas13. Debe evitarse el uso de glibenclamida, siendo preferible el empleo de otras SU, glipizida, gliclazida, o glimepirida, cuyo uso se asocia a menor riesgo y frecuencia de HG. En general las dosis iniciales de SU deben ser más bajas que las usadas en pacientes menores y los ajustes efectuados en forma lenta evitando el uso de dosis máximas. La glibenclamida fue recientemente incluida en el listado de fármacos, de la Asociación Americana de Geriatría, no recomendados para uso en el AM21.

Las meglitinidas tienen menor riesgo de HG, y pueden ser una alternativa a SU en pacientes con hábitos alimentarios irregulares. Su mayor costo y frecuentes dosis diarias pueden ser una barrera en el paciente mayor [4,5].

Los inhibidores de α glucosidasa, por su bajo riesgo de HG, son potencialmente atractivos para los pacientes mayores. Sin embargo su mayor costo, baja eficacia, alta frecuencia de intolerancia gastrointestinal y dosis frecuente son factores limitantes[4, 5,8].

Las tiazolidinendionas, aunque no producen HG, presentan diversos efectos secundarios que limitan su empleo en AM: ganancia de peso, edema, insuficiencia cardiaca, mayor riesgo de fracturas (sobre todo en mujeres) y posible riesgo de cáncer vesical[4,8].

Los inhibidores de la dipeptilpeptidasa 4(IDPP-4) son fármacos bien tolerados, con bajo riesgo de HG, que han demostrado eficacia y seguridad a corto plazo. No presentan interacciones medicamentosas significativas, ni requieren ajuste de dosis en el AM y pueden usarse en insuficiencia renal (con ajuste de dosis, excepto la linagliptina). Existen algunos estudios en AM que han demostrado seguridad y eficacia en este grupo etario, tanto en monoterapia como en terapia asociada a otros agentes orales o insulina[22, 23]. Las gliptinas se han convertido en una opción terapéutica segura y atractiva en la población mayor[4, 5, 6, 8]. Su principal limitante es su alto costo[4, 15].

RECOMENDACIONES ACTUALES DE MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS EN EL ADULTO MAYOR. ¿QUÉ NOS DICEN LAS ÚLTIMAS GUÍAS CLÍNICAS?

Los análogos del glucagon-like peptide-1 (GLP-1) no inducen hipoglicemias, pero se asocian a molestias gastrointestinales frecuentes (anorexia, nauseas, vómitos), lo cual puede ser un inconveniente en pacientes mayores. Además, requieren administración subcutánea lo que dificulta su uso en la población AM [4, 8, 15]. Tienen un elevado costo.

Drogas emergentes como los inhibidores del transportador renal de glucosa (SGLT2), se asocian a infecciones genitales y urinarias lo que puede ser un obstáculo en pacientes de edad avanzada4. Requieren mayor estudio.

Uso de Insulina

Muchos AM requieren insulina para lograr la meta de control definida. El riesgo de HG debe ser considerado cuidadosamente antes de usar un régimen de insulina. Los análogos de insulina basal (glargina, detemir), aunque no han demostrado superioridad en el control glicémico, provocan menos HG, especialmente nocturnas, que la insulina humana NPH, por lo que pueden ser preferibles en AM a pesar de su mayor costo, especialmente si el riesgo de hipoglicemia es elevado. Si se requiere mezclas de insulina preferir uso de insulinas premezcladas, para reducir al mínimo errores en la dosificación. Otro aspecto a considerar son los diferentes dispositivos para la administración de insulina, y elegir aquel que mejor se adapte a las habilidades y capacidades del paciente[4, 5, 6, 8,9].

Control de los factores de riesgo cardiovascular

Si bien el control de la glicemia es importante en las personas mayores con DM, las mayores reducciones en la morbimortalidad resultan del control de otros factores de riesgo, como la HA y la dislipidemia15. El tratamiento antihipertensivo produce beneficios incluso en adultos de edad muy avanzada24. Igualmente, existen evidencias de los beneficios de la terapia con estatinas y antiagregantes en prevención secundaria, mientras que en prevención primaria su uso es más controvertido y debería individualizarse. En prevención primaria el uso de aspirina y estatinas debe considerar la expectativa vida[4-9].

Conclusión. Las guías clínicas para el manejo de la DM en el AM nos entregan una serie de recomendaciones para el mejor enfrentamiento terapéutico de los pacientes diabéticos de edad avanzada. Hacen énfasis en la gran heterogeneidad y vulnerabilidad de este grupo etario, establecen la importancia de individualizar las medidas terapéuticas, y dan especial preponderancia a privilegiar la seguridad del tratamiento y la calidad de vida del paciente.

Referencias:

1. Danaei G, Finucane M, LuY, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants.The Lancet 2011; 378: 31-40.
2. Diabetes Atlas 5th ed. 2012.Update. New estimates for 2012 of diabetes prevalence, mortality, and healthcare expenditures.International Diabetes Federation.www.idf.org/diabetesatlas/5e/Update2012
3. Narayan KM, Boyle JP, Geiss LS et al. Impact of recent increase in incidence on future diabetes burden: U.S., 2005–2050. Diabetes Care 2006; 29:2114–2116
4. Kirkman M, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. A Consensus Report.American Diabetes Association / American Geriatrics Society.Diabetes Care 2012; 35:2650–2664
5. Meneily G, Knip A, Tessier D. Clinical Practice Guidelines Diabetes in the Elderly. Canadian Diabetes Association.Can J Diabetes 2013; 37: S184- S190
6. Sinclair AJ, Paolisso G, Castro M, Bourdel-Marchasson I, Gadsby R, RodriguezMañas L. European DiabetesWorking Party for Older People 2011clinical guidelines for type 2 diabetesmellitus. Executive summary. DiabetesMetab 2011; 37(Suppl. 3):S27–S38
7. American Geriatrics Society (AGS) Guidelines for Improving the Care of the Older Adult with Diabetes Mellitus. In press.http://www.americangeriatrics.org/files/documents/AGS_Diabetes_Guidelines.pdf
8. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita Tejedor J, Rodríguez Mañas L, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la Diabetes Tipo 2 en el anciano.Med Clin (Barc) 2013; 140(3):134. e1-134.e12.

RECOMENDACIONES ACTUALES DE MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS EN EL ADULTO MAYOR. ¿QUÉ NOS DICEN LAS ÚLTIMAS GUÍAS CLÍNICAS?

9. Baruah M, Kalra S, GopalakrishnanA et al. Management of hyperglycemia y geriatric patients with diabetes mellitus: South Asian Consensus Guidelines. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism 2011; 15: 75-90

10. Cigolle CT, Lee PG, Langa KM, Lee YY, Tian Z, Blaum CS. Geriatric conditions develop in middle-aged 1034 adults with diabetes.J Gen Intern Med. Mar 2011;26(3):272-279.

11. Rodriguez-Manas L. A call for action in diabetes care for older people.Diabet Med. 2011; 28:757–8

12. Huang E, Zhang Q, Gandra N, Marshall H et al. The effect of comorbid illness and functional status on the expected benefits of intensive glucose control in older patients with type 2 diabetes: a decision analysis, Ann Intern Med. 2008; 149(1): 11–19

13. Seaquist E, Anderson J, Childs B et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. Diabetes Care 2013; 36:1384–1395

14. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, et al.Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the Diabetes & Aging Study. Diabetes Care 2011;34:1749–1753

15. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes 2013.Diabetes Care 2013;36 (Suppl 1):S11-S66

16. Beverly E, Fitzgerald S, Sitnikov L et al. Do Older Adults Aged 60–75 Years Benefit From Diabetes Behavioral Interventions? Diabetes Care 2013; 36:1501–1506

17. Lee JS, Auyeung TW, Leung J, Kwok T, Leung PC, Woo J. The effect of diabetes mellitus on age-associated lean mass loss in 3153 older adults.Diabet Med. 2010; 27:1366–1371

18. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, et al. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25:1729- 1736

19. Morrison S, Colberg SR, Mariano M, et al. Balance training reduces falls risk in older individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care 2010; 33:748- 750

20. Hong J, Zhang Y, Shenghan L et al. Effects of Metformin Versus Glipizide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. Diabetes Care 2013; 36:1304–1311

21. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. AGS updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am GeriatrSoc 2012; 60:616–631

22. Schweizer A, Dejager S, Foley JE, Shao Q, Kothny W. Clinical experience with vildagliptin in the management of type 2 diabetes in a patient population ≥ 75 years: a pooled analysis from a database of clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2011; 13:55–64

23. Barnett A, Huisman H, Jones R et al. Linagliptin for patients aged 70 years or older with type 2 diabetes inadequately controlled with common antidiabetes treatments: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Published online August 13, 2013 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736 (13)61500-7

24. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 2008;358:1887–1898.

MANEJO DEL HIPERTIROIDISMO EN EL ADULTO MAYOR ¿QUÉ ASPECTOS DEBEMOS CONSIDERAR?

Dra. Silvia Acuña
Departamento de Endocrinología, Hospital Carlos Van Buren. Valparaíso

Tirotoxicosis es un estado clínico de inapropiada elevación de la acción de la hormona tiroidea en los tejidos, debido a inapropiado nivel elevado de hormona tiroidea. La prevalencia de hipertiroidismo en Estados Unidos en adultos mayores es similar a población general (1,2%). El hipertiroidismo en el adulto mayor es un serio problema clínico para los individuos y para el sistema de salud. Aspectos a considerar son su presentación clínica característica, mayores complicaciones, diferente frecuencia etiológica y un manejo terapéutico selectivo.

Los síntomas y signos clásicos de hipertiroidismo se presentan en adultos mayores, sin embargo el cuadro clínico a menudo es significativamente diferente. Problemas como pérdida de peso y depresión o agitación pueden predominar en el llamado hipertiroidismo apático, otros síntomas como fatiga, anorexia, déficit cognitivo también prevalecen. Los típicos síntomas de activación simpática pueden estar ausentes. La severidad de la clínica se correlaciona inversamente con la edad.

Complicaciones cardiovasculares, como fibrilación auricular (FA), insuficiencia cardiaca congestiva, angina e infarto agudo del miocardio, cobran importancia principalmente en su manejo por aumento de la morbimortalidad. La FA es común un 5-15% de pacientes especialmente en mayores de 60 años, factores asociados a riesgo aumentado incluye sexo masculino, mayor edad, enfermedad coronaria y valvular e insuficiencia cardiaca. El tratamiento del hipertiroidismo es fundamental para la conversión a ritmo sinusal. Pacientes con FA persistente requieren tratamiento adicional. La insuficiencia cardiaca es más común con FA coexistente, en ausencia de enfermedad cardiaca o arritmias, refleja la presencia de una miocardiopatía la cual desaparece al tratar el hipertiroidismo. La angina se presenta con mayor frecuencia por aumento del consumo de oxígeno cardíaco más que por daño de arterias coronarias.

También hay una efecto deletéreo en el metabolismo óseo, el hipertiroidismo se asocia a un aumento del recambio óseo y reducción de la densidad mineral ósea, esto es marcado en mujeres post menopáusicas, aumentando la osteoporosis. El tratamiento efectivo mejora la densidad mineral ósea sin embargo la recuperación de la osteoporosis es incompleta. La relación con fractura de fémur es discutible y al parecer tendrían una asociación independiente. Aunque hay estudios prospectivos que muestran más riesgo de fractura de cadera y vertebral en mujeres hipertiroideas mayores de 60 años. Estos cambios en el metabolismo óseo están asociados a un balance negativo de calcio, con disminución de los niveles de PTH. Se recomienda aportes adecuados de calcio y vitamina D como prevención.

Con la edad , disminuye la prevalencia de Enfermedad de Graves (EG), aunque sigue siendo la causa más frecuente de hipertiroidismo, y aumenta la del bocio multinodular (BMN) y nódulos tóxicos, la historia natural del bocio es de progresión desde un crecimiento difuso al desarrollo de uno o mas nódulos y eventual autonomía funcional resultando en tirotoxicosis, inicialmente como hipertiroidismo subclínico.

Para el diagnostico son útiles los test habituales. Frente a la sospecha de tirotoxicosis el test más importante es TSH, si éste es normal descarta tirotoxicosis, debe confirmarse con T4L y T3. Importante tener presente al momento del diagnóstico situaciones clínicas que en este grupo de individuos puede manifestarse por alteraciones en los niveles hormonales sin hipertiroidismo, tales como ciertos estados mórbidos y determinados fármacos. Si la causa de tirotoxicosis no es obvia estudios complementarios son útiles como medición de anticuerpos y cintigrafías con radioisótopos.

El manejo terapéutico va a depender de la etiología y de la sintomatología . Las complicaciones cardiovasculares, alteraciones del metabolismo óseo y oftalmopatía deben manejarse selectivamente. Los bloqueadores beta son útiles en el manejo sintomático, deben ser usados en pacientes ancianos con síntomas y en todas las edades con pulso mayor a 90 o enfermedad cardiaca coexistente. En el tratamiento de la tirotoxicosis existen tres alternativas principales, drogas antitiroideas, radioyodo y cirugía. Las tionamidas bloquean la síntesis de hormonas tiroideas, son efectivas en controlar el hipertiroidismo. En pacientes mayores se utilizan a corto plazo como preparación para tratamiento definitivo con yodo o cirugía, a mediano plazo buscando eutiroidismo mientras se produce la remisión espontánea en caso de tirotoxicosis por EG. La tasa de remisión es variable 20-60%, existe evidencia que en este grupo de edad puede ser más alta que la población general, y a largo plazo en determinadas situaciones puede ser apropiada en dosis bajas para el control clínico y bioquímico del exceso de hormonas tiroideas, sujetos que rechazan terapia definitiva o con corta expectativa de vida. Dado que la adherencia es mejor y los efectos adversos menos frecuentes, metimazol o carbimazol se consideran drogas de elección por sobre el propiltiouracilo. Dosis altas raramente son necesarias en los ancianos.

MANEJO DEL HIPERTIROIDISMO EN EL ADULTO MAYOR ¿QUÉ ASPECTOS DEBEMOS CONSIDERAR?

La terapia con radioyodo es el tratamiento definitivo y de elección para la mayoría de los cuadros de tirotoxicosis y recomendada en pacientes mayores. Las complicaciones son raras y las contraindicaciones son mínimas, en adulto mayor se limitan a la incapacidad de cumplir con las regulaciones de protección de radiación por dependencia física y mental e incontinencia urinaria entre otras. Tanto en EG como en BMN o uninodulares tóxicos se busca controlar el cuadro con una única dosis fija suficiente para convertir en hipotiroidismo, entre 10 a 30 mCi.

La cirugía en adulto mayor tiene un rol más limitado por el relativo alto riesgo de complicaciones por comorbilidades. Es de elección cuando se requiere rápido control del hipertiroidismo, en bocios con síntomas compresivos y frente a sospecha de malignidad. Requiere preparación llevando al eutiroidismo y así evitar complicaciones cardiovasculares y tormenta tiroidea en el postoperatorio.

El Hipertiroidismo subclínico (HS) definido por TSH baja con hormonas tiroideas periféricas normales, tiene una prevalencia de 1% en población general. El BMN tóxico es la causa más común en personas mayores. Una vez detectado se debe confirmar su persistencia en 3 a 6 meses con repetición de los exámenes, debido a que valores > 0,05mU/L pueden resolver espontáneamente. Debe ser tratado por sus efectos deletéreos en el sistema cardiovascular, salud ósea y debido a su potencial riesgo de progresar a hipertiroidismo clínico. La principal complicación cardiovascular es la FA con un riesgo de 2,8 veces en pacientes de más de 60 años con HS. Frente a TSH <0,1 mU/L se recomienda tratar a los sujetos > de 65 años, los menores de 65 con comorbilidades como enfermedades cardíacas, osteoporosis y la presencia de síntomas. En mujeres < de 65 años menopáusicas y asintomáticos considerar tratamiento. El tratamiento se basa en la etiología de la disfunción tiroidea. El objetivo es lograr eutiroidismo, sin embargo no hay estudios que muestren prevención de FA ni disminución de la mortalidad al tratar. Muchos avalan la estabilización o mejoría en densidad mineral ósea en mujeres post menopáusicas.

Referencias:

1. Rebecca S Bahn, Henry B Burch, David S Cooper 2011 Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Thyroid 21:1-54
2. Golden 2009 Clinical review: prevalence and incidence of endocrine JCEM; 94: 1853-78.
3. Trzepacz PT, Klein I, Roberts M 1989 Graves disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms Am J Med 87:558-561.
4. Boelaert K, Torlinska B, Holder RL 2010 Older subjects with hyperthyroidism present with a paucity of symptoms and signs: a large cross-sectional study. JCEM 95: 2715-2726.
5. De los Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL 1989 Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. Arch Intern Med 149: 526-532.
6. Klein I, Danzi S 2007 Thyroid disease and the heart. Circulation 116: 1725-35.
7. Frost L, Vestergaard P Mosekilde L. 2004 Hyperthyrodism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. Arch Intern Med; 164: 1675.
8. Klein I, Ojamaa K 2001 Thyroid hormone and the cardiovascular system. New England Journal of Medicine. 344: 501
9. Siu CW, Yeung CY, Lou CP et al 2007 Incidence, clinical characteristics and outcome of congestive heart failure as the inicial presentation in patients with primary hyperthyroidism. Heart 93: 483.
10. Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, Ferguson P 2001 The effect of antithyroid drug pretreatment on acute changes in thyroid hormone levels after (131) I ablation for Graves disease. J Clin Endocrinol Metab 86:3016-3021.
11. Klein I, Becker D, Levey GS 1994 Treatment of hyperthyroid disease. Ann Int Med 121:281-288.
12. Mazza E, Carlini M, Flecchia D 2008 Long-term follow-up of patients with hyperthyroidism due to Graves disease treated with methimazole. Comparison of usual treatment schedule with drug discontinuation vs continuous treatment with low methimazole doses: a retrospective study. J Endocrinol Invest 31: 866-872.
13. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD 2002 Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 87:489-499.
14. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M 2007 Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. Arch Inter Med 167:1533-1538
15. Sawin CT, Geller A, Wolf PA 1994 Low serum tryrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med 331:1249-1252.
16. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH 2004 Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 291:228-238
17. Greenlund LJ, Nair KS, Brennan MD 2008 Changes in body composition in woman following treatment of overt and subclinical hyperthyroidism. Endocr Pract 14:973-978.

REEMPLAZO HORMONAL EN EL HIPOGONADISMO MASCULINO ASOCIADO A LA EDAD

Dr. Rafael Ríos S.
Universidad de Chile. Hospital San Borja Arriarán.

El hipogonadismo asociado a la edad (HAE) es una condición si bien progresiva, muy heterogénea en relación a los individuos .Existen hombres mayores de 60 años que presentan valores de testosterona similares a los individuos mas jóvenes ,y son sintomáticos , y otros al contrario presentan valores de testosterona en rangos anormales pero son asintomáticos. Esta gran variabilidad de situaciones clínicas define la necesidad de homogenizar criterios diagnósticos y la real necesidad de tratamiento.

Muchas personas presentan respuestas tisulares a Los andrógenos modulados por distintos factores : la sensibilidad de los receptores a andrógenos, la concentración tisular de los mismos, y en el caso de la testosterona (T) , no se puede olvidar que actúa como una pro-hormona transformándose en DHT y en estradiol, siendo estas últimas hormonas las que por ejplo median principalmente los efectos de la T en hueso, próstata cerebro etc.

Un factor muy importante de considerar es los niveles de la proteína transportadora de esteroides (SHBG), esta proteína que actúa como un verdadero buffer para los esteroides sexuales , determina la T libre circulante, además se ha considerado recientemente que es capaz de actuar como hormona ingresando T a las células directamente. Con la edad se produce un aumento de la producción de SHBG, modulado por la obesidad y el aumento de resistencia a la insulina. Muchos hombres mayores de 60 años presentan valores de T total normal, pero si se calcula la T libre , considerando los niveles de SHBG se ve que la Tl c esta baja y se correlaciona con los síntomas.

Una primera decisión de tratar o no a un adulto mayor es definir cuál es su real necesidad de reemplazo hormonal. Esto va a estar definido por los síntomas inicialmente, en general de la esfera sexual. La principal queja va a ser la Disfunción eréctil, TOTAL O PARCIAL, asociada a disminución de la Libido. Hay que considerar muchos factores que van a modular estos síntomas, depresión, co-morbilidad, obesidad androide, riesgos asociados a el uso de remplazo hormonal etc.

No hay que dejar de considerar que el HAE se presenta en el contexto de multifactorialidad , y hay otros factores que pueden explicar los síntomas, por ejplo el déficit de Hormona del crecimiento ,exceso de cortisol, hipotiroidismo, prolactina etc. Dentro de las co-morbilidades no hay dejar de considerar la diabetes y el Síndrome Metabólico, que asociado a la resistencia a la insulina es capaz de producir y amplificar la disminución de la T en adultos mayores-

Nunca debe tratarse solo basado en los síntomas sin un previo estudio que descarte el déficit de otras hormonas y otras patologías.

Hay cuestionarios como él "AMS",con versiones validadas latinoamericanas ,que permiten objetivar si hay o no un probable HAE. Estos score consideran distintos síntomas, como depresión, pérdida de orientación, cambios ciclo sueño vigilia, disminución de las "ganas" de hacer esfuerzos físicos, etc, y ellos objetivan mejor los síntomas asociados, su aplicación estandariza la evaluación.

El valor de la T debe siempre ser medida, idealmente junto con la SHBG, si el valor de la T esta bajo 200ng/ml es claro que hay un probable HAE, y si hay síntomas entonces probablemente nuestro paciente deba tratarse. Cuando el valor es mayor de 300ng/ml probablemente no tenga HAE, y los estados intermedios entre 200-300 dependerá del valor de la Tl, para ello hay que medir SHBG y aplicar la formula disponible en ISSAM.COM .Si los valores de Tl calculada salen bajos entonces recién allí podremos ver la necesidad de aportar T o no. El medir La hormona luteinizante, también aporta la diferenciación con un hipogonadismo primario testicular (LH ALTA).

El siguiente punto es considerar los riesgo vs beneficios de iniciar un tratamiento con T, el primer riesgo es la condición prostática, si bien hay cada vez más datos que nos dicen que la T no es culpable de la patología prostática, hasta el momento NO es recomendable iniciar tratamiento con T , si hay antecedentes de cáncer de próstata, a menos que el urólogo lo autorice.

Respecto a los riesgos cardiovasculares, hay muchísimos estudios que muestran como el déficit de T en hombres se asocia a un mayor riesgo de infartos, ave e insuficiencia cardiaca. Con la edad por otro lado cambia la composición corporal en cuanto a la distribución de la grasa (aumenta la central o visceral) y se reduce la calidad y cantidad de musculo. Esto conlleva asociado mayor insulinoresistencia y riesgo de diabetes. Hay una clara correlación entre estos hechos y la menor T circulante total o libre calculada.

REEMPLAZO HORMONAL EN EL HIPOGONADISMO MASCULINO ASOCIADO A LA EDAD

Por los antecedentes actuales se considera que los hombres mayores se beneficiarían con valores de T más acorde con lo normal (de 300ng/ml para arriba).

Por ende hombres obesos, añosos con valores bajos de T, y con factores de riesgo cardiovascular serian candidatos ideales para iniciar tratamiento con T,UNA VEZ DIAGNOSTICADAS Y DESCARTADAS otras ETIOLOGIAS QUE CAUSEN HIPOGONADISMO.

Cuando se considera el tratamiento se puede recurrir a varias formas de remplazo hormonal, antes o en conjunto con su utilización es necesario insistir que el remplazo hormonal es más efectivo en reducir los cambios corporales, en ganar masa muscular en reducirlos riesgos cardiovasculares, en mejorar score de depresión, si van acompañados de UN PLAN DE EJERCICO, DIETA, es decir vida saludable Y NO DEBERIA BASTAR CON SOLO INDICAR REMPLAZO HOMONAL.

Cuando se usan hormonas se usa preferentemente T, undecanato o enantato de T,LOS ANDROGENOS VIA ORAL NO DEBEN USARSE. El enantato se utiliza IM cd3 a 4 semanas, y esta poco disponible en Chile. La otra opción es undecanato que es un Ester de T de liberación prolongada, su efecto dura entre 3 y 4 meses siendo altamente recomendable su uso. Sin embargo los riesgos asociados a la edad, también le abren la puerta a reemplazo hormonal día a día en forma de crema, como la T Micronizada en gel. Ésta presentación tiene la ventaja de ser retirada del cuerpo en caso de necesidad en forma rápida, pero es de alto costo.

La forma de monitorizar la terapia es con niveles de T que deben alcanzar los valores mínimos normales en un adulto (mayor de 300ng/ml).

El monitoreo de compleciones posibles es vital, pues algunos efectos no deseados son ;acné ,seborrea, elevación de hematocrito, retención hidrosalina , elevación de la presión, elevación del PSA ,alteraciones prostáticas ,cambios de humor agresivos ,aumento exagerado de libido etc.

Por ello es necesario cada 3 meses evaluar HTO, LIPIDOS, PSA entre otros factores. EL impacto en el perfil lipídico también en algunas personas no es menor, sobretodo en el colesterol total y en disminución de HDL, sin embargo los beneficios en la salud cardiovascular, el endotelio y en el corazón lejos superan este inconveniente.

También existen formas de elevar la T, sin recurrir a uso de T, como por ejplo, los inhibidores de aromatasas y los antagonistas/agonistas del receptor de estrógenos (Letrozole,Clomifeno). Estos fármacos elevan la pulsatilidad del eje HIPOTALAMO.HIPOFISIS, logrando buenos resultados en forma mas fisiológica.

Referencias

1. Testosterone Therapy in Adult Men with Androgen Deficiency Syndromes: Endocrine Society Clinical Practice Guideline 2006

2. "Andropause (or symptomatic late-onset hypogonadism): facts, fiction and controversies"Morales A. Aging Male 7 (4): 297–303. 2010

3. Adverse events associated with testosterone replacement in mid and older men: a meta- analysis of randomized, placebo-controlled trials Calof OM J Gerontol A Biol Sci Med Sci - 01-NOV-2005; 60(11): 1451-7

4. "Role of androgens in mild cognitive impairment and possible interventions during andropause". Tan RS, Pu SJ, Culberson JW (2003). Med. Hypotheses 60 (3): 448–52. doi:10.1016/S0306-9877(02)00447-4. PMID 12581627.

5- Lower Testosterone Levels Predict Incident Stroke and Transient Ischemic Attack in Older Men Bu B. Yeap, Zoë HydeThe Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism July 1, 2009 vol. 94 no. 7 2353-2359

6.- Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56:M266–M272

7. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years ofage. Snyder et 1999 J Clin Endocrinol Metab 84:2647–265

8. A Long-term pharmacokineticsof transdermal testosterone gel in hypogonadal men. J ClinEndocrinol Metab,2000, Swerdloff RS, Wang C, Cunningham G, Dobs A,Iranmanesh 85:4500–4510

9. Neuroendocrine-gonadal axis in men:frequent sampling of LH, FSH, and testosterone. Am JPhysiol 254:E658–E666.- Spratt DI, O'Dea LS, Schoenfeld D, Butler J, Rao PN,Crowley Jr WF 1988

10. Elevated LH predicts ischaemic heart disease events in older men: the Health in Men Study Zoe Hyde1,2, Paul E Norman European Journal of Endocrinology (2011) 164 569–577

11. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. Corona G, Rastrelli Eur J Endocrinol. 2011 Nov;165(5):687-701

12. Short-term aromatase inhibition: effects on glucose metabolism and serum leptin levels in young and elderly men Lapauw B, T'Sjoen G, Eur J Endocrinol. 2009 Mar;160(3):397-402.

13. A safety study of administration of parenteral testosterone undecanoate to elderly men over minimally 24 months. Haider A Andrologia. 2010 Dec;42(6):349-55.

OSTEOPOROSIS EN EL ADULTO MAYOR

Dr. Iván Quevedo
Endocrinología, Hospital Regional Concepción

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por una disminución de la masa ósea y alteración en la microarquitectura del hueso, lo que se traduce clínicamente como un aumento en el riesgo de fractura. Actualmente se considera a la osteoporosis como la enfermedad crónica de mayor crecimiento en occidente. Las típicas fracturas osteoporóticas son columna, muñeca y cadera. La probabilidad de sufrir una fractura osteoporótica es casi 50% en las mujeres y 23% en los hombres. Más de 70% de las fracturas osteoporóticas ocurren en la población mayor de 65 años. Aproximadamente el 25% de los pacientes que sufren una fractura de cadera fallecerá dentro del primer año y un 20% quedará postrado con serias limitaciones para deambular.

Diagnóstico de Osteoporosis

Clínicamente se hace el diagnóstico de osteoporosis en el momento en que se presenta una fractura clásica por osteoporosis, causada por trauma mínimo o moderado. Normalmente estas se corroboran a través de radiografías. Sin embargo, las radiografías no sirven para cuantificar la pérdida de la masa ósea. La masa ósea se mide por densitometría ósea (DMO), utilizándose actualmente la absorciometria dual de rayos X (DXA) de columna lumbar y fémur proximal. Se define osteoporosis según DMO como una medición DXA igual o más de 2.5 desviaciones estándar (D.E) comparado con el promedio de la DMO de la población joven (20 a 40 años). Se utiliza el valor "T" del reporte de densitometría. Osteoporosis grave si además coexiste una fractura osteoporótica. Se califica como osteopenia una DMO de T-1 a -2.5 D.E. Si bien la DMO que muestra osteoporosis se correlaciona en forma importante con fractura osteoporótica existe aproximadamente un 60% de fracturas osteoporóticas que ocurran en huesos no diagnosticados por DXA como osteoporosis. Por lo anterior es de gran importancia consideran los otros factores de riesgo de fractura osteoporótica.

Fracturas de Riesgo para Fractura Osteoporótica

Los factores de riesgo en la osteoporosis se pueden clasificar en los no modificables, es decir, que son las relacionadas con la genética y estructura del hueso, y por otro lado las fracturas modificables como las relacionadas con hábitos de vida, dieta, medicamentos y medio ambiente.

El centro de enfermedades metabólicas óseas de la OMS desarrolló un algoritmo que calcula la probabilidad de fractura en base a factores de riesgos clínicos. Este algoritmo calcula la probabilidad a 10 años de presentar una fractura clásica osteoporótica (columna, muñeca, húmero o cadera), o bien la probabilidad de presentar únicamente la fractura de cadera. El algoritmo llamado FRAX® se encuentra disponible y adaptado para Chile en línea (www.shef.ac.uk/frax).

Tabla 1: Factores de riesgos de fractura osteoporótica

No modificables	Modificables
Edad	Peso
Sexo	Sedentarismo
Genética	
Cantidad, calidad y arquitectura del hueso	
Polimorfismos de algunos tipos de colágena	
Receptores de Vitamina D	Tabaquismo
Historia Familiar de fractura	Alcoholismo
Fractura previa después de los 45 años	Medicamentos
Grupo étnico	DMO
Menopausia precoz	
Patologías crónicas	

OSTEOPOROSIS EN EL ADULTO MAYOR

Prevención de caídas en Adultos Mayores

El 30 a 40% de las personas mayores de 65 años se caen al año en sus propios hogares y más del 50% en los mayores de 80 años. Aproximadamente un 10% de las caídas producirán fracturas, TEC o heridas.

Las caídas son un riesgo de fractura que es evitable, por lo que deben evaluarse los riesgos de caídas y tomar las medidas adecuadas para evitarlas.

Tabla 2. Estrategias de prevención de caídas.

Accidental o relacionada al ambiente donde vive	Revisión cuidadosa de los factores ambientales y modificación de los factores identificados
Trastornos de la marcha y/o el balance	Programas de actividad física para re-entrenar la marcha y el balance.
Prescripción de auxiliares de la marcha (andadores, bastones de apoyo único o apoyo de 4 puntos,).	
Demencia, Parkinsonismo, AVE, artritis, miopatías, neuropatías, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria.	Manejo farmacológico específico
Fisioterapia especializada	
Enfermedad vestibular	En diagnóstico de vértigo posicional benigno puede ser suficiente con ejercicios vestibulares.
Ataques de caída	Rehabilitación de extremidades inferiores.
Insuficiencia vertebro-basilar	Evitar movimientos laterales extremos de la cabeza
Confusión	Dependerá de la causa asociada (infección, desequilibrio hidroelectrolito).
Hipotensión postural	Evitar cambios repentinos de posición (al levantarse de una silla o de la cama, al ir al baño).
Hipotensión postprandial	Utilizar bebidas tonificantes después de los alimentos (café con cafeína).

Calcio y Vitamina D

Se recomienda que una mujer u hombre mayor de 50 años reciba al menos 800 UI de vitamina D y 1000 mg de calcio al día, sobre los 65 años se recomienda 1300 mg, ojalá que la mayor cantidad de calcio sea a través de la dieta, ya que existe controversias si sobre 900 mg de calcio como suplemento oral pudiese desencadenar un evento coronario.

La prevalencia de hipovitaminosis D es elevada en los adultos mayores. Las causas son múltiples: Falta de exposición a la luz solar, la vitamina D no es común en la dieta, la capacidad de sintetizar vitamina D en la piel cae un 70% sobre los 70 años y existe falta de cumplimiento con la toma diaria de suplementos. La administración de vitamina D disminuye la frecuencia de caídas entre 13 y 22% en los adultos mayores. Si bien la vitamina D sola no es efectiva para prevenir fracturas, la asociación de calcio y vitamina D reducen el riesgo de fractura. La recomendación actual incluye a la vitamina D y calcio en cualquier esquema terapéutico de la osteoporosis en adulto mayor.

OSTEOPOROSIS EN EL ADULTO MAYOR

Tratamiento farmacológico

En el adulto mayor la terapia farmacológica debe ser evaluada siempre en relación a la función renal y patologías de bases dado los efectos adversos a medicamentos que se presentan por la polimedicación en este grupo etáreo.

Los agentes farmacológicos mayormente utilizados son los bisfosfonatos alendronato, ibandronato, risedronato y zoledronato. Con frecuencia se usan los estrógenos en la terapia de la osteoporosis. Otros agentes menos regulados son los moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMs) como el raloxifeno, un análogo de la paratohormona como el Teripartide y el Ranelato de estroncio. Actualmente está ingresando al arsenal terapéutico un anticuerpo monoclonal como el Denosumab.

Los estrógenos son probablemente la terapia menos apropiada en el adulto mayor. Dentro de los bisfosfonato los que han demostrado disminución en el riesgo de fractura vertebral y no vertebral son ibandronato, risedronato y alendronato. El raloxifeno y ranelato de estroncio no han logrado mostrar disminución de riesgo de fractura no vertebral.

El denosumab y el teriparatide han mostrado reducción en el riesgo de fractura, tanto vertebral como no vertebral.

Seguimiento de la terapia

La terapia farmacológica de la osteoporosis se monitorea principalmente a través de la DMO medida por DXA cada 2 años o cada 1 año en pacientes con osteoporosis avanzada.

La otra posibilidad de monitorizar la terapia farmacológica es a través de los marcadores de resorción y formación ósea a los medidos entre los 3 y 6 meses de iniciada la terapia.

Referencias.

Osteoporosis Int 2013;24:23-57

Drugs Aging 2012;29:549-564

NUTRITIONAL GUIDELINES IN DIABETES

Dr. Stuart A Ross,
University of Calgary, Canada

The combined epidemics of obesity and diabetes is resulting in a general deterioration in the health of people in many countries and having a major impact on medical care and health costs. While it is obvious,that people should be more less overweight if, the means of achieving this remain unclear.

A major industry has developed in promoting different types of diets, food supplements, exercise programs but many of these specific initiatives are not overly successful and very rarely can maintain any weight loss that might be achieved. There is a growing realization that commonsense approaches are more likely to be effective and sustainable and it must target not only the patient but also their own personal environment.

Many barriers can be identified that prevent the success of weight loss programs. A thoughtful nutritional approach can nearly always be successful if the patient finds it appropriate and can follow through with the proposed plan. Guidelines have been published in many jurisdictions but many barriers exist to prevent their full implementation. These include environmental, financial, cultural and educational factors.

The guidelines themselves can be a barrier to their own implementation. Many are complicated or may even be contradictory with the current practice in a specific country or district. The guidelines are often complicated to follow, and may not be supported by evidence-based medicine.

A new international initiative is now being undertaken with a program called tDNA-PATh. This program uses a transcultural approach accommodating regional differences in nutrition, economics, lifestyle and culture. It supports the concept of healthy lifestyle practices that are meaningful throughout the world and individualizes diabetes care to improve patient well-being and outcomes. This approach enhances current clinical guidelines in their recommendations and specifically allows implementation in local areas.

The recognition that an ideal weight is not necessarily the goal in an overweight patient but a healthy lifestyle probably is the specific target. This involves not only talking about nutrition but the concept of physical activity and other important factors. These will be discussed in this presentation.

ROL DEL EJERCICIO EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES Y LA INSULINORRESISTENCIA

Klgo. Antonio López Fuenzalida, PhD.
Grupo de Estudios en Ciencias del Ejercicio y el Movimiento, Carrera de Kinesiología - Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Tradicionalmente se plantean tres pilares en la terapia para las personas que padecen de diabetes: terapia farmacológica, intervención dietética y ejercicio. Este último elemento ha sido considerado en diversas guías clínicas, propuestas por numerosas instituciones tales como la Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association), el Colegio Americano de Medicina Deportiva (American College of Sports Medicine), la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association) y la Asociación Canadiense de Diabetes (Canadian Diabetes Association) (Madden, 2013). Pese a este amplio respaldo al ejercicio como pilar de la terapia, aún existe controversia en el planteamiento de los parámetros más apropiados del ejercicio que permitan maximizar los beneficios en las personas que padecen esta enfermedad, estableciendo dudas en lo que respecta al volumen, intensidad, frecuencia y tipo de entrenamiento.

En efecto, los diferentes protocolos de ejercicio aplicados en los estudios y las diferencias en el tamaño y características de la muestra, dificultan determinar de una manera clara y precisa la dosificación del ejercicio. Dado lo anterior, en el presente escrito se muestran algunos tópicos que presentan la propuesta de la literatura respecto a los parámetros básicos del ejercicio para personas con diabetes e insulinorresistencia, lo que se establecerá en base al tipo, volumen e intensidad del entrenamiento.

Tipo de ejercicio

En la literatura se pueden encontrar una serie de clasificaciones en el tipo o modo de ejercicio que realice un sujeto, sin embargo aquellas dos modalidades que han sido ampliamente estudiadas en personas con diabetes, son el entrenamiento tanto de sobrecarga (resistance training), como el de resistencia aeróbica (endurance training). El primero se define como cualquier ejercicio diseñado para mejorar la aptitud cardiovascular, el que está asociado, habitualmente, a un incremento en la capacidad de consumo de oxígeno máximo; mientras que el entrenamiento de sobrecarga es definido como cualquier ejercicio diseñado para mejorar la fuerza y tamaño de la musculatura esquelética (Schwellnus citado por Madden 2013). La efectividad en la aplicación de estos tipos de entrenamiento en personas diabéticas, al igual que la combinación de estos tipos de entrenamiento, han sido determinados a través del análisis de sus efectos sobre el control glicémico, perfil lipídico, composición corporal, calidad de vida y salud vascular periférica. Al respecto, la evidencia demuestra con mayor nitidez la efectividad de los tipos de entrenamiento particularmente sobre el control glicémico y la rigidez vascular. En el primero de estos, tanto el entrenamiento de sobrecarga como el de resistencia aeróbica, han demostrado provocar reducciones de la HbA1c. Por otro lado, la reducción en la rigidez vascular sólo se ha demostrado en programas de entrenamiento de resistencia aeróbica de moderada intensidad (probablemente por la falta de estudios de los efectos del entrenamiento de sobrecarga sobre la rigidez vascular). Estos últimos hallazgos han sido independientes de la falta de modificaciones en los parámetros de control glicémico, perfil lipídico, composición corporal o presión arterial, lo que sugiere que el ejercicio físico sistemático provee beneficios en una reducción de la mortalidad de los pacientes, pese a no tener mejorías en el control glicémico.

Volumen e intensidad del ejercicio

Aparentemente el volumen de un proceso de entrenamiento, presenta una mayor incidencia sobre el control glicémico. Efectivamente, un meta-análisis realizado por Umpierre et al. (citado por Madden 2013) demostró que un volumen de entrenamiento semanal superior a 150 minutos mejoraba el control glicémico (reducción de HbA1c) en comparación con programas con una duración semanal inferior a los 150 minutos. Sin embargo, es importante destacar que la mayoría de los estudios del meta-análisis consideraron programas de entrenamiento de resistencia aeróbica. Es fundamental tener en cuenta que esta recomendación de volumen de entrenamiento semanal puede generar complicaciones a los pacientes por la gran cantidad de tiempo que deben dedicar a la práctica de actividad física, dificultando la adhesión a los programas.

En la actualidad se ha propuesto la aplicación de un modo de ejercicio físico que involucre un entrenamiento intervalado del alta intensidad y de bajo volumen en pacientes con diabetes tipo 2 (Little et al, 2011b; Roberts et al, 2013). Este tipo de entrenamiento se define como un ejercicio caracterizado por series de

ROL DEL EJERCICIO EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES Y LA INSULINORRESISTENCIA

ejercicios vigorosos de breve duración e intensos, los que son intercalados por períodos de descansos o de ejercicios de baja intensidad (Gibala et al, 2012). Esta modalidad de entrenamiento de alta intensidad permite generar un estrés importante a nivel muscular periférico, sin sobrecargar de manera compleja al sistema cardiovascular (Kortianou et al, 2010), y ha demostrado importantes mejoras en la capacidad aeróbica e incrementos en la sensibilidad insulínica (sujetos con diabetes tipo 2, personas con sobrepeso, individuos sedentarios), como también provoca hipertrofia cardiaca y mejorías del rendimiento del ventrículo izquierdo en pacientes cardiovasculares. De acuerdo a los antecedentes disponibles, el incremento de la capacidad oxidativa estaría dada por la activación que provoca este tipo de entrenamiento del regulador maestro de la biogénesis mitocondrial – PGC-1α – cuyo nivel de activación es incluso comparable con los efectos sobre este elemento regulador en sesiones de entrenamiento de resistencia aeróbica. A su vez se propone que la activación del PGC-1α estaría dada, por un lado, por los cambios intramusculares en las concentraciones de ATP:ADP/AMP, lo que provocaría la fosforilación de la AMPK, y por otro lado la activación de p38 MAPK, posiblemente mediante la vía que incrementa la generación de ROS (Little et al. 2010 y 2011a).

La mejoría en la sensibilidad a la insulina con este tipo de entrenamiento, podría estar dada por incrementos en la capacidad de los transportadores de glucosa (GLUT 4), lo que estaría sustentado por un aumento del contenido de este transportador a nivel muscular (Little et al, 2011). Efectivamente, al comparar la influencia de diferentes tipos de sesiones de ejercicios sobre este transportador, se ha evidenciado que una sesión de ejercicio intervalado de alta intensidad de bajo volumen genera un incremento de prácticamente el doble de los transportadores de glucosa respecto a una sesión de ejercicio de resistencia aeróbica de alto volumen (Gibala et al 2012).

En definitiva este tipo de entrenamiento podría obtener adaptaciones fisiológicas similares a los otros tipos de entrenamiento, con la gran ventaja de permitir una optimización del tiempo de los pacientes y así lograr una mejor adherencia al tratamiento.

Referencias Bibliográficas

Gibala, M., Little, J., MacDonald, M., Hawley. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. J Physiol 2012: 1077 – 1084.

Kortianou, E., Nasis, L., Spetsioti, S., Daskalakis, A., Vogiatzis, L. Effectivness of interval exercise training in patients with COPD. Cardiopulmonary Physical Theraphy Journal 2010; 21: 12 – 19.

Little, J., Safdar, A., Wilkin, G., Tarnopolsky, M., Gibala, M. A practical model of low-volume high-intensity interval training induce mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle: potential mechanism. J Physiol 2010: 1011 – 1022.

Little, J., Safdar, A., Wilkin, G., Tarnopolsky, M., Gibala, M. An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1α and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. Am J Physiol Integr Comp Physiol 2011a; 300: R1303 – R1310.

Little, J., Gillen, J., Percival, M., Safdar, A., Tarnopolsky, M., Punthakee, Z., Jung, M., Gibala, M. Low-volumehigh-intensity interval training reduce hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. J Appl Physiol 2011b; 111: 1554 – 1560.

Madden, Kenneth. Evidence for the benefit of exercise therapy in patients with type 2 diabetes. Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy Dovepress. 2013; 6:233 – 239.

Roberts, C., Little, J., Thyfault, J. Modification of insulin sensitivity and glycemic control by activity and exercise. Med Sci Sports Exerc 2013; 45(10): 1868 – 1877.

DIABETES Y CÁNCER

Dr. Fernando Bello Murúa
Endocrinología, Hospital Las Higueras, Talcahuano, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

La asociación entre Diabetes y Cáncer ya se planteaba desde principios del siglo pasado. En 1956 Joslin señalaba que los estudios aún no eran concluyentes, lo cual se confirmó con estudios de gran escala a partir de 1960 en que la posibilidad de diagnóstico de Diabetes y cáncer en un mismo individuo era mayor que el riesgo individual para cada enfermedad. Desde entonces se ha establecido claramente la asociación de Diabetes Mellitus tipo (DM) 2 con ciertos tipos de Cáncer con un riesgo relativo que va desde un 1.2 a > 2.0.

¿Qué Cánceres se asocian a DM-2?

1.- Cáncer de Páncreas: en meta análisis el RR fue de 1.8 (95% CI, 1.7-1.9). Esta asociación es mayor en DM recién diagnosticada (RR2.2). Este hecho avala la racionalidad de hacer screening de Cáncer de Páncreas en estos pacientes.

2.- Cáncer Colo rectal con un RR 1.30 (95% CI, 1.2-1.4), sin diferencia por sexo y tiene una asociación con > mortalidad.

3.- Cáncer de Mama con un aumento del 20 % del riesgo con RR 1.20 (95% CI, 1.12-1.28).

4.- Hígado: cuyo mayor riesgo puede asociarse a esteatohepatitis

5.- Endometrio: con un RR 2.1 (95 %, CI 1.75-2.5) para DM-2 siendo mayor en DM-1 (RR 3.15).

6.- Vejiga con RR 1.24 (95% CI, 1.08-142).

7.- Próstata: es el único Cáncer que muestra una asociación negativa. Último meta análisis en Febrero 2013 con un RR 0.86 (95% CI, 0.80-0.90).

¿Qué factores fisiopatológicos favorecen esta asociación?

El cáncer y la diabetes son enfermedades multifactoriales con influencia de condiciones ambientales y genéticas que interactúan durante la vida de los individuos. Dentro de los factores fisiopatológicos que favorecen esta asociación se encuentran:

1.- Hiperinsulinemia e Insulinoresistencia

2.- Factores de crecimiento (IGF-1)

3.- Factores asociados a la obesidad4.- Citoquinas inflamatorias.

La transformación maligna de las células es un proceso complejo que tiene tres fases: iniciación, promoción y progresión. Estas etapas, en el caso de la diabetes, se asocian con los mecanismos de la hiperinsulinemia, hiperglicemiae inflamación. La insulina tiene un conocido efecto mitogénico, así por ejemplo se ha demostrado en cáncer de mama estrógenos (+) que expresan un aumento de receptores de insulina e IGF-1.La hiperinsulinemia aumenta la actividad aromatasa, disminuye SHBG, aumenta estrógenos libres y aumenta la mitogenicidad. De igual modo disminuye la IGFBP-1 aumentando la disponibilidad de IGF-1 activo. La mayoría de las células cancerosas tienen aumento de receptores de IGF-1 e insulina, especialmente el receptor de insulina A, isoforma que estimula la mitogénesis mediada por insulina. La activación de estos receptores de insulina favorecen la sobrevida y división celular. Un ejemplo del efecto del eje IGF-Insulina puede verse en células normales del músculo liso favoreciendo la ateroesclerosis acelerada al igual como ocurre con el cáncer.

La hiperglicemia puede ser responsable del exceso de aporte de glucosa a las células neoplásicas de alto metabolismo y consumo energético ("células hambrientas"), resistencia a la apoptosis, oncogénesis y resistencia a la terapia. Sin embargo, este fenómeno no se aprecia en DM-1.La hiperglicemia e hiperinsulinemia se asocian a proliferación endotelial vía factores de crecimiento que a la vez pueden favorecer la aparición de cáncer.

DIABETES Y CÁNCER

La obesidad que se encuentra asociada a algunos tipos de cáncer como el de mama, riesgo que se revierte con la baja de peso ya sea por dieta o cirugía bariátrica. El mecanismo de acción de obesidad está dado, además de la insulinorresistencia asociada, por el rol de citoquinas inflamatorias como la disminución de Adiponectina, aumento de Leptina, TNF alfa, Interleukina-6, PAI-1.

Rol de las terapias de la diabetes en el desarrollo de Cáncer.

El efecto de las distintas drogas hipoglicemiantes e insulina exógena en el aumento de riesgo de cáncer ha sido motivo de extensos debates.

Insulina.- Dado el conocido efecto de la insulina endógena en cáncer, se plantea que el mismo efecto podría ser producido por insulina exógena.

Existen reportes aislados de mayor riesgo de cáncer en usuarios de insulina, sin embargo no se han confirmado en estudios de gran escala. Entre éstos se debe destacar el estudio ORIGIN, que definitivamente descarta mayor riesgo en pacientes usuarios de insulina glargina, que provocó gran inquietud hace unos años, por su efecto estimulador de crecimiento celular.

Thiazolidinedionas (TZDs). Se ha descrito un mayor riesgo de cáncer vesical en usuarios de pioglitazona por largo tiempo y con altas dosis acumulativas. Por otro lado, el uso de TZDs se asocia con disminución de riesgo de cáncer de colon, pulmón y mama.

Agonistas de GLP1 e Inhibidores de DPP-4. En estudios experimentales en ratas se demostró un incremento en cáncer medular de tiroides con el uso de liraglutide, lo que no se ha confirmado en humanos. Basados en los reportes de mayor incidencia de pancreatitis con estas drogas se plantea que podría generarse un mayor riesgo de cáncer pancreático como ocurre en pancreatitis crónica. Hay estudios que muestran un aumento de tamaño de páncreas y de la masa de células alfa, probablemente por mecanismo antiapoptótico, pero no hay seguimientos de largo plazo para establecer asociación con aumento del riesgo de cáncer.

Metformina. Su uso se asocia con una disminución significativa del riesgo cáncercolorectal, hepatocelular, y de pulmón. Otros efectos beneficiosos de la metformina se refieren a su acción en la activación de AMPKinasa lo que activa mecanismos de inhibición de crecimiento y síntesis proteica de células neoplásicas, así como potenciar el efecto antineoplásico de algunas drogas o por el efecto de disminuir los niveles de insulina.

Conclusión. La realidad muestra un aumento de riesgo de algunos tipos de cáncer en DM-2, por lo que es razonable incluir la pesquisa de éstos en el control rutinario de la diabetes, así como lo hacemos con la pesquisa temprana de complicaciones crónicas o de la enfermedad cardiovascular.

Referencias:

1. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care. 2010;33: 1674-1685

2.- Diabetes and cancer—An AACE/ACE consensus statement. Diabetes and Cancer, EndocrPract. 2013;19(No. 4)

3.- Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. Annu Rev Med. 2010;61:301-316.

4.- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Insulin- and obesity-related variables in early-stage breast cancer: correlations and time course of prognostic associations. J Clin Oncol. 2012;30:164-171

5.- Noto H, Goto A, Tsujimoto T, Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7:e33411

6.- Azoulay L, Yin H, Filion KB, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: nested case-control study. BMJ. 2012;344:e3645

7.- ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012;367:319-328Renehan AG. Bariatric surgery, weight reduction, and cancer prevention. Lancet O

USO DE CALCIMIMÉTICOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Aquiles Jara
Departamento de Nefrología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye un problema de salud pública mundial con un incremento en la prevalencia e incidencia de ERC terminal. La magnitud del problema aumentará en los próximos años dado el envejecimiento de la población y la elevada prevalencia de diabetes e hipertensión arterial. En Chile se ha alcanzado una prevalencia actual de 1,001 pacientes por millón de habitantes (aproximadamente 17.000 pacientes). Tal como sucede en países desarrollados, la mortalidad se mantiene elevada, con tasas aproximadas de 12% anual. La principal causa de muerte en pacientes en diálisis es eventos cardiovasculares (CV), con una mortalidad 30 a 40 veces mayor a la observada en la población general en sujetos menores de 40 años. Incluso, los enfermos con ERC tienen una alta probabilidad de morir por eventos CV antes de ingresar a una terapia de sustitución renal. Las causas bien establecidas de riesgo cardiovascular observadas en la población general no explican del todo el riesgo aumentado en la ERC. Se ha establecido que los trastornos del metabolismo mineral-óseo en ERC constituyen una causa importante e independiente de mortalidad, además de hipertensión arterial, dislipidemia, activación del sistema renina-angiotensina, disfunción endotelial, stress oxidativo e inflamación crónica.

El hiperparatiroidismo secundario (HPT2º) aún constituye un trastorno frecuente y marcado en nuestros enfermos con ERC en diálisis. En uremia hay "resistencia" a la acción de PTH, por lo que pacientes con ERC deben mantener niveles de PTH por sobre los niveles observados en la población general para mantener un remodelado óseo normal. Niveles de PTH intacta (iPTH) inferiores a 130 pg/ml ciertamente señalan un trastorno óseo de bajo remodelado, mientras niveles superiores a 600 pg/ml indican elevado remodelamiento óseo. Valores entre ambos niveles de PTH no permiten señalar con certeza el daño óseo y se requiere la evaluación clínica o bien, biopsia ósea. En Chile, el 44% de la población en diálisis tiene niveles de iPTH mayores a 300 pg/ml. Un estudio en el área sur de Santiago en 1018 pacientes en hemodiálisis crónica reveló que en 2012 el 56% de ellos tenían una iPTH >300 pg/ml, con14% mayor a 1.000 pg/ml, situación que empeoró respecto al 2009, con 40% y 10% respectivamente. Esta realidad contrasta con lo comunicado en latinoamerica (Estudio CORES, 2010), donde se aprecian cifras menores (31% y 7% respectivamente). Conviene destacar que en este último estudio se observó calcio sérico < 8.4 mg/dl en sólo el 4% de la población, mientras que en el estudio chileno este nivel de hipocalcemia se apreciaba en más del 40% de los pacientes. Una explicación puede ser que, a diferencia del resto de los países latinoamericanos estudiados, la población chilena tuvo menos acceso a vitamina D o análogos y al uso de concentraciones bajas de calcio en el líquido de diálisis.

El reconocimiento de un Receptor Sensor de Calcio plasmático (RSCa) en la glándula paratiroidea permitió un avance significativo en el tratamiento del HPT2º. Moléculas que, al igual que el calcio, estimulan directamente al RSCa son denominadas Calcimiméticos tipo I y para su acción no requieren del ligando específico del RSCa. Recientemente un agonista directo, Velcalcetide (AMG 416), se encuentra en estudio clínico. Mientras tanto, desde hace casi dos décadas se ha usado con éxito en el tratamiento del HPT2º los Calcimiméticos tipo II, que son moduladores alostéricos positivos del RSCa y de este modo aumentan la sensibilidad del RSCa al calcio extracelular, por lo que reduce las concentraciones de calcio que son necesarias para facilitar el proceso de señalización de este receptor que causa la supresión de la secreción de PTH.

Cinacalcet (Mimpara®, Geser®), un calcimimético tipo II, fue el primer fármaco de esta clase indicado para el tratamiento del HPT2º en diálisis. Ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes en hemodiálisis mostraron una disminución de los valores séricos de PTH, una disminución de las concentraciones séricas de calcio y fósforo, y un descenso del producto calcio x fósforo en los pacientes tratados con cinacalcet. Episodios de hipocalcemia por debajo de 7,5 mg/dl pueden ser observados, por lo que antes de iniciar el uso de cinacalcet se debe mejorar el nivel de calcemia, sea modificando la concentración de calcio en el baño de diálisis, o aumentando el aporte de calcio oral y de vitamina D. Episodios de hipocalcemia en al menos dos medidas consecutivas, en los diferentes estudios clínicos fueron de un 5 % frente a placebo ($p < 0,001$). En general, estos episodios fueron transitorios y se controlaron modificando la dosis de quelantes cálcicos, análogos de la vitamina D o ambos.

En el estudio ACHIEVE, prospectivo, aleatorizado y abierto, 173 pacientes se asignaron aleatoriamente a un tratamiento con cinacalcet y dosis bajas de vitamina D o sólo análogos de vitamina D (paricalcitol o doxercalciferol) durante 16 semanas de titulación de dosis y un período de evaluación de 11 semanas. El

USO DE CALCIMIMÉTICOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

porcentaje de pacientes que presentaron una reducción de la PTH > 30 % fue mayor en el grupo de pacientes que tomaron cinacalcet que en los asignados al grupo de dosis flexibles de análogos de vitamina D (68 % frente a 36 % p < 0,001). También fue superior el porcentaje de pacientes que presentó una PTH< 300 pg/ml al final del tratamiento en el grupo de cinacalcet que en el grupo de análogos de vitamina D (44 % frente a 26 % p<0.01). El estudio IMPACT, con un diseño prospectivo, aleatorizado, abierto, en 272 pacientes sometidos a hemodiálisis, comparó la eficacia del análogo de vitamina D paricalcitol en monoterapia (intravenoso u oral) frente a cinacalcet más dosis bajas de doxercalciferol/alfacalcidol (intravenoso/oral). Se trata del primer estudio que compara presentaciones de administración intravenosa y oral de agonistas del receptor de vitamina D (ARVD). En cualquiera de los grupos de ARVD se observó un efecto superior de los ARVD sobre cinacalcet. Sin embargo, el 7.7% de pacientes del grupo de paricalcitol intravenoso desarrollaron hipercalcemia. El 46,9 % de los pacientes que recibieron cinacalcet intravenoso y el 54,7 % de los que recibieron este fármaco por vía oral desarrollaron hipocalcemia.

Diversos estudios clínicos, incluyendo experiencias nacionales, han mostrado eficiencia del cinacalcet aún en pacientes con HPT2º marcado, con niveles de PTH > 800 pg/ml. Estudios experimentales han evidenciado disminución de las calcificaciones vasculares con el uso de calcimiméticos. Cunningham y cols. comunicaron que cinalcalcet no sólo redujo significativamente los niveles de PTH e incidencia de fracturas en 697 pacientes comparado a placebo (487 enfermos), sino también las hospitalizaciones por causa CV y la mortalidad. Sin embargo, el estudio reciente EVOLVE, con aproximadamente 4.000 enfermos (2.000 en cada rama) y un seguimiento alrededor a 3 años, no mostró diferencias significativas en morbimortalidad CV entre ambos grupos.

Otra situación a la que se ve enfrentado el clínico, es el paciente trasplantado renal, ya sea en iniciar terapia de novo con cinacalcet en paciente con HPT post trasplante renal o continuar con la terapia en aquél que ya la estaba recibiendo. Algunos reportes han señalado la presencia de daño renal agudo con el uso de cinacalcet. Sin embargo, esto ocurre cuando su uso es precoz durante el trasplante y los niveles de calciuria son elevados.

En resumen, los calcimiméticos son efectivos en el tratamiento del HPT2º en pacientes con ERC terminal, aún en presencia de niveles elevados de PTH. Provocan disminución de niveles de fósforo y calcio plasmático, por lo que debe vigilarse la calcemia y adecuar los aportes de calcio y vitamina D. Su uso es más efectivo y con menos efectos colaterales en asociación con ARVD. Su uso precoz en trasplante renal, asociado a niveles altos de calciuria pueden provocar daño renal agudo. No se ha demostrado disminución en la morbimortalidad CV de pacientes en diálisis con el uso de calcimiméticos.

Referencias

Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2004 Apr 8;350(15):1516-25.

Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: a cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001436.

Cinacalcet reduces plasma intact parathyroid hormone, serum phosphate and calcium levels in patients with secondary hyperparathyroidism irrespective of its severity. *Clin Nephrol.* 2011 Sep;76(3):233-43.

Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study.. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1938-47.

Cinacalcet HCl and concurrent low-dose vitamin D improves treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients compared with vitamin D alone: the ACHIEVE study results. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Nov;3(6):1718-25.

Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 May;27(5):1942-9.

Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis (EVOLVE Trial). *N Engl J Med.* 2012 Dec 27;367(26):2482-94.

Calcium-sensing receptor, calcimimetics, and cardiovascular calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2012 Jul;82(1):19-25.

Cinacalcet for the treatment of hyperparathyroidism in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2012 Nov 27;94(10):1041-8.

PERSPECTIVA QUIRÚRGICA DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Patricio Cabané Toledo, MD/PhD
Cirugía Endocrino Hospital Clínico Universidad de Chile.

Diagnóstico y estudio preoperatorio: El paciente con sospecha clínica o bioquímica de Hiperparatiroidismo Primario (HPT 1rio) debe ser estudiado por el especialista de manera rigurosa para establecer el diagnóstico bioquímico de certeza. Esto incluye elevación de PTH intacta, Hipercalcemia e Hipofosfemia. Otras formas de presentación deben ser consideradas, como el HPT 1rio normo o hipocalcémico. Debe descartarse todas las causas de Hiperparatiroidismo Secundario (HPT 2rio) como hipovitaminosis D (especialmente en pacientes sometidos a cirugía bariátrica), síndrome de malabsorción o pacientes con Enfermedad Renal Crónica en etapas IV y V. Todo paciente con sospecha de HPT 1rio debe tener medición de 25-OH vitamina D; la hipovitaminosis debe ser evaluada y tratada específicamente antes de establecer el diagnóstico definitivo de HPT 1rio.

Se debe realizar estudios de imágenes que permitan localizar la glándula comprometida, evidenciar patología tiroídea concomitante y eventual sospecha de patología maligna. Antes de la cirugía el paciente debe tener una ecografía cervical de alta resolución realizada por radiólogo especialista en cabeza y cuello. El cintigrama de paratiroides Sestamibi Tc-99 es de gran utilidad (alta sensibilidad y especificidad) en HPT 1rio para el diagnóstico y localización de un adenoma hiperfuncionante. Debe existir especial cuidado en pacientes con nódulos tiroídeos que pueden presentar un falso positivo o marcación doble o triple sin ser una hiperplasia de paratiroides. El TAC o RNM de cuello se reserva para evaluaciones anatómicas en pacientes con cirugías cervicales previas o casos de recidiva o persistencia del HPT 1rio.

La mayoría de los pacientes presentará un adenoma único hiperfuncionante, los casos de patología múltiple son muy raros (hiperplasia de paratiroides en NEM). Los casos de cáncer de paratiroides representan < del 1% de los HPT 1rios y tienen características clínicas y de imágenes que deben hacer sospechar la patología maligna (tamaño y consistencia del adenoma, localización superior, vascularización, infiltración, hipercalcemia y PTH sobre los rangos habituales en HPT 1rio, etc.)

Indicación Quirúrgica: En el último consenso mundial sobre el tema, se han establecido los criterios de indicación quirúrgica. Todo paciente sintomático y los pacientes asintomáticos con criterios de edad y bioquímicos específicos deberían ser considerados para cirugía.

Del punto de vista fisiopatológico y del cirujano, entendemos que el Hiperparatiroidismo Primario se produce por alteraciones específicas del genoma en forma esporádica o hereditaria y que no responden a cambios fisiológicos que puedan ser modificados. Además, la causa del HPT 1rio es un tumor cervical. Se ha reportado que la incidencia de aparición de síntomas en HPT 1rio asintomático puede ser de hasta un 30-40% y que existe riesgo cardiovascular elevado, de calidad de vida disminuido y riesgo de fracturas aumentada en pacientes que se mantienen en observación o manejo médico por no tener síntomas. Por otro lado, se ha evidenciado un porcentaje importante de pacientes con litiasis renal asintomática (diagnosticado por ecografía). Por todo esto, y junto a creciente cantidad de fundamentos en la literatura que apoyan la resolución quirúrgica del HPT 1rio en pacientes asintomáticos, se plantea la cirugía como tratamiento inicial y definitivo en todo paciente con o sin síntomas que tenga diagnóstico bioquímico de HPT 1rio. Sin embargo, esta decisión debe ser tomada según la preferencia del paciente y en conjunto con un equipo multidisciplinario, con un grupo quirúrgico con experiencia y bajo porcentaje de morbilidad. (10 casos/año por cirujano y menos de 1% de complicaciones, según la ATA).

Técnica Quirúrgica: La cirugía clásica del HPT 1rio es la Exploración Cervical completa, que incluye la disección extracapsular de tiroides, identificación y preservación de los nervios recurrentes laríngeos y la identificación de las glándulas paratiroides. Así se identifica la paratiroides de características macroscópicas de adenoma y se reseca con manipulación cuidadosa para evitar siembra de tejido paratiroideo y evitar una recidiva por paratiromatosis. Se certifica el diagnóstico con biopsia contemporánea.

Las nuevas técnicas de imágenes con localización preoperatorias específicas han permitido desarrollar la cirugía mínimamente invasiva que trata de evitar riesgos de complicaciones, disminuir el tiempo operatorio y acelerar el alta del paciente. Esta se realiza por incisiones pequeñas (1-2 cm) buscando sólo la glándula sospechosa, identificando y respetando siempre el nervio recurrente laríngeo del lado explorado. Se puede realizar con técnicas quirúrgicas tradicionales o asistida por video o implementos laparoscópicos. Estas últimas son técnicas sencillas en cirujanos con experiencia, sin embargo tienen costos elevados y requisitos que no las hacen una técnica de amplia cobertura (conversión 20% aprox.)(no debe existir tiroiditis crónica, nódulos tiroídeos concomitantes o sospecha localización ectópica o de doble adenoma o en casos de hiperplasia – NEM). El objetivo de la cirugía se certifica mediante la medición de PTH

PERSPECTIVA QUIRÚRGICA DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

intraoperatoria (PTH io) y la biopsia contemporánea.

Cada vez que se enfrente el caso de un paciente con HPT 1rio se debe tener en cuenta que la cirugía puede ser tan sencilla como una resección localizada hasta una disección cervical radical completa en busca de paratiroides de localización ectópica y/o supernumeraria o casos de cáncer de paratiroides, en que se debe tomar la decisión de agregar posibles resecciones tímicas, linfonodales o tiroídeas con aumento del riesgo de complicaciones y secuelas. Es por esto que la cirugía debe ser reservada a equipos con experiencia y con la infraestructura necesaria para localizar el adenoma en forma exitosa.

Como apoyo a la cirugía ya mencionamos la biopsia y la PTH io, esta última debe cumplir criterios de descenso desde el basal intraoperatorio de un 50%, hasta valores normales. Hay que tener especial cuidado en la manipulación del adenoma para no tener elevaciones transitorias anormales de la PTH que alteren la medición y por ende el correcto diagnóstico del objetivo terapéutico bioquímico en la cirugía. Se han reportado situaciones de metabolismo alterado de la PTH que también deben ser cuidadosamente evaluados en la toma de decisiones como es en casos de enfermedad renal crónica, hipovitaminosis D u obesidad.

Otras alternativas de apoyo a la cirugía son la Ecografía Preoperatoria especializada [con punción con aguja fina (PAF) y medición de PTH intacta de la punción], Ecografía Intraoperatoria, la Radio Marcación con Tc-99; técnicas utilizadas en casos de diagnóstico difícil o reoperaciones. Además se pueden utilizar técnicas de medición rápida de PTH io por punción intraoperatoria o posibilidad de criopreservar tejido paratiroídeo en casos de riesgo de hipoparatiroidismo postquirúrgico (reoperaciones, paratiroidectomía total por NEM).

Diagnóstico Histológico e Inmunohistoquímico: Patólogos expertos deben realizar el diagnóstico definitivo. La diferencia entre hiperplasia y adenoma puede ser compleja y por eso muchos patólogos exigen aún la exploración del resto de las glándulas para establecer un diagnóstico final. Especialmente complejo puede ser el diagnóstico histológico de un cáncer de paratiroides donde los criterios clásicos de Castleman no son suficientes. Se han incorporado técnicas inmunohistoquímicas para llegar al diagnóstico final (parafibromina, proteína 9,5, ciclina D1, etc.). Sin embargo, el diagnóstico definitivo de certeza se establece cuando se evidencia compromiso extra paratiroídeo (infiltración) o metástasis.

Situaciones Especiales: En caso de tener un paciente con NEM e HPT 1rio se debe considerar que la cirugía de elección es la Paratiroidectomía Subtotal o Total más autotrasplante y criopreservación, y se debe agregar la resección por vía cervical del Timo, ya que estos pacientes tienen mayor frecuencia de paratiroides supernumerarias y riesgo de carcinoma tímico.

En casos de persistencia bioquímica se debe completar la exploración quirúrgica de todos los sitios de localización ectópica (timo, vainas carotídeas y yugulares, espacio para y retroesofágico, intratiroídea, región submentoniana) y tener presente posibles causas de HPT 2rio antes de agregar morbilidad o secuelas quirúrgicas. El Cintigrama Sestamibi de paratiroides es menos útil en casos de persistencia o recurrencia. Habitualmente estos pacientes requieren un TAC o RNM de cuello. Es de vital importancia contar con los reportes quirúrgicos (protocolo operatorio) y biopsias previas para enfrentar el caso.

Manejo Perioperatorio: El paciente con HPT 1rio debe tener una evaluación preoperatoria rigurosa, sobretodo en pacientes con hipercalcemia severa (>12 mg/dl), considerando un manejo médico de la hipercalcemia pre e intraoperatoria adecuada. En el postoperatorio debe considerarse la posibilidad de un Síndrome de Hueso Hambriento (SHH), sobretodo en pacientes de mayor edad y osteoporosis severa.

Referencias:

Claudio Marcocci, M.D., and Filomena Cetani, M.D., Ph.D. Primary Hyperparathyroidism. N Engl J Med 2011; 365:2389-2397

Bilezikian et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. JCEM 2009; 94(2): 335

Udelsman et al. Surgery for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. JCEM 2009; 94(2): 366

Udelsman, Robert; Lin, Zhenqiu; Donovan, Patricia. The Superiority of Minimally Invasive Parathyroidectomy Based on 1650 Consecutive Patients With Primary Hyperparathyroidism. Ann Surg 2011; 253(3): 585-591

Cabané P, Gac P, Araya D, Amat J et al. Immunohistochemical detection of parafibromin in parathyroid pathology. Rev. Chilena de Cirugía 2013; 65(1): 20-24

J E Witteveen, S van Thiel, J A Romijn and N A T Hamdy. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. Eur J Endocrinol 2013; 168: R45-R53

Sukhminder Jit Singh Bajwa and Vishal Sehgal. Anesthetic management of primary hyperparathyroidism: A role rarely noticed and appreciated so far. Indian J Endocrinol Metab. 2013; 17(2): 235–239.

DRUGS CAUSING OSTEOPOROSIS

Michael McClung, MD
Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR USA

An increasing number of drugs have been recognized that have adverse skeletal effects, and drug-induced osteoporosis is one of the more common and important components of secondary osteoporosis. In daily clinical practice, review of a patient's medication list is an important part of the evaluation of patients with osteoporosis, especially those with unexpectedly low BMD or who experience multiple fractures despite normal bone density values.

Drugs can affect skeletal health and fracture risk by multiple mechanisms, some of which are still unknown. Patients with osteoporosis due to glucocorticoid therapy and hormone deprivation therapy are known to benefit from pharmacologic treatment with some of our osteoporosis drugs. However, there are other forms of drug-related impairment of skeletal health in which the effectiveness of osteoporosis drugs is not known or in which osteoporosis drugs are actually contraindicated. Understanding the mechanism by which drugs affect the skeleton is important in making decisions about appropriate patient management.

Drugs and Osteoporosis and/or Increased Fracture Risk

Mechanism	Examples
Induce estrogen deficiency	Aromatase inhibitors; long-acting progestins; GnRH agonists
Inhibit osteoblast and osteocyte function and life span	Glucocorticoids
Increase vitamin D catabolism	Phenytoin, cimetidine, rifampin
Decrease osteoblast formation	Thiazolidinediones (?)
Induce phosphate wasting	Tenofovir
Unknown	Proton pump inhibitors; SSRIs; heparin

Strategies to minimize skeletal complications of drugs include the following:

1) Consider alternatives in patients already at high fracture risk (PPI, SSRI, TZD)
2) Minimize dose and durations of therapy (glucocorticoids)
3) Insure adequate intake of vitamin D (antiseizure medicines)
4) Antiresorptive therapy to prevent bone loss due to acute hormone deficiency (hormone deprivation therapy
5) Monitor serum phosphate in drugs that can cause phosphate wasting (antiretroviral drugs)

Physicians who treat patients with drugs that may harm the skeleton need to be aware of these skeletal risks and steps that can be taken to minimize those risks.

HIPOGLICEMIANTES EN PEDIATRÍA

Dra. Ethel Codner D
Profesor Asociado, Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

El uso de hipoglicemiantes orales es nuevo en Pediatría, y se encuentra restringido a algunas formas de diabetes mellitus (DM) particulares. El único uso de hipoglicemiantes en edad infanto-juvenil que está aprobado sin discusión es la metformina para el tratamiento de la diabetes 2 (DM2). Aunque se utilizan también las sulfonilureas en diabetes neonatal por mutación del canal KATP, y en la diabetes MODY3, estos casos son situaciones excepcionales que se discutirán a continuación.

En el caso de la DM2, la forma de usar metformina difiere si es un paciente debutante asintomático o con hiperglicemia severa. En el debut de un adolescente DM2 se puede tratar con metformina como monodroga desde el diagnóstico de la enfermedad sólo a aquellos pacientes que se encuentran asintomático con Hba1c<9% (1). El tratamiento se asocia a ejercicio y dieta, y se puede llegar a una dosis de metformina de 2000mg/día. En los casos que presentan hiperglicemia sintomática se comienza el tratamiento con insulina y posteriormente en forma ambulatoria, cuando la hiperglicemia ya está controlada se inicia el uso progresivo de dosis creciente de metformina (2, 3). En estos casos, junto con el tratamiento con metformina, las medidas nutricionales y el ejercicio es posible ir disminuyendo las dosis de insulina, y en la mayoría de los casos este se llega a suspender (3-6). El uso de glimepiride como monodroga para el tratamiento de la DM2 en adolescentes ha demostrado peores resultados que la metformina. (7)

Si el control metabólico de un paciente con DM2 es insuficiente se podría el usar "off label" sulfonilureas o tiazolidinedionas en adolescentes mayores (7). El estudio TODAY comparó la eficacia de metformina comparada con Metformina asociada a rosiglitazona y metformina asociada a intervención intensiva con dieta y ejercicio durante 5 años en un grupo de 699 adolescentes con DM2 (8). El grupo con metformina asociada con rosiglitazona fue la combinación que logró mejor control metabólico. El grupo que utilizó metformina asociada a dieta y ejercicio consiguió resultados similares al grupo que recibió sólo metformina. Este estudio mostró interesantes aspectos propios del grupo de adolescentes con DM2. Debido a reportes de aumento del riesgo cardiovascular en adultos tratados con rosiglitazona, este medicamento no es recomendable actualmente, pero teóricamente podría ser reemplazado por pioglitazona.

El tratamiento de la prediabetes con Metformina en pacientes jóvenes con alto riesgo de avanzar a DM2 ha sido aprobado por la Asociación Americana de Diabetes. (9) Esta indicación fue autorizada para aquéllas personas con intolerancia a la glucosa de ayuno, intolerancia a la glucosa, HbA1c 5,7-6,4% (discutible en Chile), que además presenten obesidad importante (IMC >35 kg/m2), sean menores de 60 años y/o mujeres que hayan tenido diabetes gestacional.

A diferencia de lo anterior, el uso de metformina como insulino sensibilizante en adolescentes obesos con glicemia normal no está aprobado por las asociaciones relacionadas a la diabetes y la FDA; por lo tanto corresponde a un uso experimental. En los estudios que han evaluado la metformina en adolescentes o niños obesos se observa una muy leve baja de peso y mejoría en los parámetros de laboratorio (10, 11). En el caso de los adolescentes la mantención de metformina por largos años no se ha estudiado, y no hay claridad que efectivamente prevenga la DM y disminuya la enfermedad cardiovascular.

Otra de las formas de DM en que se pueden utilizar insulinosensiblizantes en Pediatría corresponde a las DM causadas por mutaciones de los genes que sintetizan el canal KATP, formado por el receptor de sulfonilureas (SUR1) y el canal Kir6.2, que es un canal rectificador de K+, sintetizados por los genes SUR1 y KCNJ11. Estos son cuadros que se presentan en niños menores de 1 año, y pueden ocurrir en forma aislada o con síntomas neurológicos y responde satisfactoriamente al tratamiento con sulfonilureas.

En los casos de diabetes del niño menor de 1 año se recomienda realizar estudio molecular en todos los casos. La identificación correcta de la etiología de la diabetes del niño menor de un año puede permitir el cambio de la insulinoterapia por sulfonilureas. Este estudio molecular se encuentra disponible en forma gratuita en varios centros del mundo que estudian el DNA de los niños afectados. El tratamiento se realiza con glibenclamida y permite la mejoría en el control metabólico y la suspensión de la insulina (10-12)

Los MODY asociados a factor de transcripción, especialmente los por alteración de HNF-4α (MODY1) y HNF-1α (MODY3), responden al tratamiento con sulfonilureas, y presenta una exquisita sensibilidad a las sulfonilureas. Desgraciadamente con el tiempo muchos de ellos llegan a requerir insulinoterapia.

HIPOGLICEMIANTES EN PEDIATRÍA

Referencias

1. Jones KL, Arslanian S, Peterokova VA, Park JS, Tomlinson MJ 2002 Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Diabetes Care 25:89-94.

2. Jones KL 2002 Treatment of type 2 diabetes mellitus in children. Jama 287:716

3. Libman IM, Arslanian SA 2007 Prevention and treatment of type 2 diabetes in youth. Horm Res 67:22-34

4. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith GJ, International Society for P, Adolescent D 2008 ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. Type 2 diabetes mellitus in the child and adolescent. Pediatr Diabetes 9:512-526

5. Springer SC, Silverstein J, Copeland K, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, Thaker VV, Anderson M, Spann SJ, Flinn SK, American Academy of P 2013 Management of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Pediatrics 131:e648-664

6. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, Prazar GE, Raymer T, Shiffman RN, Springer SC, Thaker VV, Anderson M, Spann SJ, Flinn SK, American Academy of P 2013 Management of newly diagnosed type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) in children and adolescents. Pediatrics 131:364-382

7. Gottschalk M, Danne T, Vlajnic A, Cara JF 2007 Glimepiride Versus Metformin as Monotherapy in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes: A randomized, single-blind comparative study. Diabetes Care 30:790-794

8. Today Study Group, Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, Arslanian S, Cuttler L, Nathan DM, Tollefsen S, Wilfley D, Kaufman F 2012 A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. N Engl J Med 366:2247-2256

9. American Diabetes A 2013 Standards of medical care in diabetes--2013. Diabetes Care 36 Suppl 1:S11-66

10. Pearson ER, Flechtner I, Njolstad PR, Malecki MT, Flanagan SE, Larkin B, Ashcroft FM, Klimes I, Codner E, Iotova V, Slingerland AS, Shield J, Robert J-J, Holst JJ, Clark PM, Ellard S, Sovik O, Polak M, Hattersley AT, the Neonatal Diabetes International Collaborative Group 2006 Switching from Insulin to Oral Sulfonylureas in Patients with Diabetes Due to Kir6.2 Mutations. N Engl J Med 355:467-477

11. Codner E, Flanagan S, Ellard S, Garcia H, Hattersley AT 2005 High-Dose Glibenclamide Can Replace Insulin Therapy Despite Transitory Diarrhea in Early-Onset Diabetes Caused by a Novel R201L Kir6.2 Mutation. Diabetes Care 28:758-759

12. Codner E, Flanagan SE, Ugarte F, Garcia H, Vidal T, Ellard S, Hattersley AT 2007 Sulfonylurea treatment in young children with neonatal diabetes: dealing with hyperglycemia, hypoglycemia, and sick days. Diabetes Care 30:e28-29.

SECUELAS ENDOCRINOLÓGICAS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO

Dra. Claudia Godoy Cortés
Endocrinología Pediátrica – Pontificia Universidad Católica de Chile - Hospital Dr. Sótero del Río.

El cáncer es una enfermedad poco frecuente en niños menores de 15 años, sin embargo, en Chile y el mundo es la segunda causa de muerte después de los accidentes, y la primera relacionada a una enfermedad. La incidencia de cáncer en niños, es de 110- 150/1.000.000 niños/año(1), siendo la Leucemia el cáncer más frecuente (35-40%), seguida de los Tumores del Sistema Nervioso Central y del Linfoma de Hodgkin.

Paralelo al avance de la medicina, la tasa de curación del cáncer infantil ha ido en aumento, siendo en la actualidad de alrededor de 80% a 5 años. En Chile, la Leucemia Linfática Aguda (LLA) tendría una sobrevida a 5 años de 73%, la Leucemia Mieloide Aguda de 50% y la Leucemia Mieloide Crónica de 75%. (2)

Estas cifras conducen a que el número de sobrevivientes de cáncer pediátrico vaya en ascenso, y que en la actualidad correspondan a 1/800 o 1000 habitantes de la población de 15 a 44 años.

Sin embargo, tanto el cáncer, como el tratamiento de este, producen efectos adversos por toxicidad, infecciones por la inmunosupresión prolongada, complicaciones a corto y mediano plazo, además de secuelas permanentes. El Chilhood Cancer Survivor Study (CCSS) publicado en 2006, evalúa el seguimiento a largo plazo (17,5 años) de 10397 niños sobrevivientes de cáncer, y muestra que 62% tiene alguna complicación crónica; 24% presenta tres complicaciones, y 28% una complicación grave. Como grupo, los sobrevivientes de cáncer tienen un riesgo 8 veces mayor de desarrollar una secuela grave, como infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, falla gonadal prematura, segundo cáncer o disfunción cognitiva severa.

Considerando el tipo de tumor, los tres de mayor riesgo de secuelas a largo plazo son: Tumores del Sistema Nervioso Central (SNC), tumores óseos y Linfoma de Hodgkin. Debe agregarse el trasplante de células hematopoyéticas (TCH), que recibe habitualmente como condicionamiento previo, dosis altas de quimioterapia y Radioterapia corporal total (RCT). (3)

Desde el punto de vista endocrinológico los sobrevivientes de cáncer tienen mayor riesgo de disfunción pituitaria, obesidad, falla gonadal, osteoporosis y enfermedad tiroidea. Estas secuelas se asocian al tipo y localización del tumor y a las modalidades de tratamiento (cirugía, radioterapia y quimioterapia)(4).

Los tumores del SNC tienen secuelas neurológicas y cognitivas muy relevantes; las endocrinas se ven en 43% de los pacientes, en especial por el uso de radioterapia craneal. El daño depende de la dosis total, del fraccionamiento y del tiempo inter dosis; se recomienda la mínima dosis posible, máximo 2 Gy por vez y no más de 5 sesiones por semana. (5)

El daño del eje hipotálamo hipofisiario por la RT es mayor a menor edad, y es progresivo en el tiempo, por lo que los pacientes deben seguirse por un tiempo mínimo de 10 años. Los déficits descritos son:

a) De hormona de crecimiento, es el más prevalente: 30% con dosis de RT cráneo < 30 Gy. Con dosis entre 30 y 50 Gy aumenta a 50 y 100%.

En púberes se describe disfunción neurosecretora de H. de crecimiento, que causa un estirón puberal menor.

b) Déficit de gonadotrofinas, con 20-50% al usar >40 Gy; daña la pulsatilidad y luego la amplitud de los pulsos de GnRH. Puede aparecer también pubertad precoz al desinhibir la influencia cortical del hipotálamo. En niñas se describe con dosis bajas < de 25 Gy, y en varones con dosis de 25–50 Gy.

c) El déficit de ACTH es poco frecuente en tumores no pituitarios (3% con < 50 Gy y 27-35% con >50Gy). En los tumores pituitarios que reciben RT se describe insuficiencia adrenal subclínica en 31-60%; habitualmente no requieren tratamiento de sustitución.

d) El Hipotiroidismo central es el menos frecuente. No se ha descrito con RT <25 Gy ni RCT. Con dosis mayores y/o tumores pituitarios aparece en 3-6% de los pacientes. Puede aparecer hipotiroidismo primario, por RT craneoespinal o RCT, por irradiación directa tiroidea.

e) Hiperprolactinemia se describe en 20-50% de los adultos, pero solo en 5% de los niños. Generalmente sin repercusión clínica, pero puede producir pubertad retrasada o detenida, disminución de la libido, impotencia, galactorrea o amenorrea. (5)

Los tumores óseos producen secuelas musculoesqueléticas, daño cardíaco y ótico, por la Quimoterapia. Tienen mayor riesgo de osteoporosis, y según la dosis de Alquilantes usados podrían presentar falla gonadal.(3)

Los sobrevivientes de Linfoma de Hodgkin tienen mayor riesgo de secuelas cardiacas, pulmonares y vasculares, de hacer un segundo cáncer (mama en mujeres),

SECUELAS ENDOCRINOLÓGICAS DEL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO

y disfunción tiroidea. Presentan falla gonadal frecuentemente.

Los pacientes con Transplante de células hematopoyéticas tienen:

a) Talla baja en 27%, más frecuente en varones (37,3%); 5,4% presenta déficit de Hormona de Crecimiento.(6)

b) Mayor frecuencia de disfunción tiroidea: Hipotiroidismo primario en 10-14%, e hipotiroidismo subclínico hasta en un 26% adicional; presentan mayor riesgo de nódulos y cáncer tiroideos por la RCT.(7)

c) Disfunción gonadal hasta en 65% de los sujetos. En las niñas, 53% presenta insuficiencia en la función ovárica, manifestado por retraso o detención puberal y/o amenorrea secundaria. Casi 100% de los varones presenta alteración de células de Sertoli y disminución o cese de la espermiogénesis, cuadro en general no reversible. 22-29% presenta Hipogonadismo con alteración de la producción de testosterona por daño de las células de Leydig. Algunos de estos reversibles(7)

d) Alteraciones metabólicas: obesidad, dislipidemia e hiperinsulinemia. Presente en un 15 a 20% de los pacientes.(7)

e) Alteraciones del metabolismo óseo: producido por el uso prolongado de corticoides y Metrotexato, disminución en la ingesta de calcio, déficit de Vitamina D (12% déficit y 53% insuficiencia). Agravado por las alteraciones endocrinas (hipogonadismo, hipotiroidismo y déficit de H. de crecimiento). (8)

A pesar de las altas tasas de secuelas en los sobrevivientes de cáncer, en la edad adulta sólo un 17,8% de los pacientes con cáncer en la infancia se controla de acuerdo a la complicación crónica desarrollada.(9) La causa es multifactorial, por un lado, solo un 35% (10) de los pacientes entienden los riesgos y complicaciones de sus tratamientos; a veces, el equipo de salud no es suficientemente claro para mostrarlos (11); y al finalizar el tratamiento oncológico, los pacientes son derivados al médico general o pediatra, que no siempre está familiarizado con los riesgos y secuelas esperables.

Por esto, los objetivos actuales en oncología están orientados a reducir las secuelas relacionadas con el tratamiento y a optimizar la calidad de vida de los sobrevivientes de cáncer, promoviendo la salud, previniendo enfermedades secundarias, e intentando mejorar el bienestar psicológico, social y económico (oficios o trabajos futuros) de los pacientes sobrevivientes de cáncer.

Se debe estimular el trabajo multiprofesional en el manejo de los pacientes oncológicos, incluyendo cardiólogos, neurólogos, endocrinólogos, psicólogos, terapeutas ocupacionales, asistentes sociales, que conozcan y manejen los riesgos inherentes al diagnóstico y tratamiento del paciente.

Resumen: Las secuelas endocrinas son frecuentes en el seguimiento del paciente oncológico pediátrico (40 – 43%). El riesgo tiene una susceptibilidad individual, pero es más frecuente en los tumores del SNC por el uso de RT craneal que provoca déficit hormonales hipotálamo y/o hipofisiarios; en los tumores óseos (QT: alquilantes en dosis altas que provoca falla gonadal), y en el Linfoma de Hodgkin (RT provoca daño cardiopulmonar o vascular, y las dosis altas de alquilantes falla gonadal). Los pacientes que han sido sometidos a TCH son también un grupo de riesgo, por el uso de QT y RCT.

Referencias

1.- International Incidence of Chilhood Cancer, Vol II.IARC Scientific Publications nª 144.Lyon:1998

2.- MINISTERIO DE SALUD DE CHILE. Guía Clínica Leucemia en menores de 15 años. 1st Ed.Santiago: Minsal, 2005

3.- Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. N Engl J Med 2006; 355:1572–1582.

4.- Rutter M, Rose S. Long-term endocrine sequelae of childhood cancer. Curr Opin Pediatr 2007; 19:480–487.

5.- Darzi KH, Shalet SM. Hypopitutarism Following Radiotherapy Revisited. Charpter 1:1-24 – Book: Endocrinopathy after Childhood Cancer Treatment, Editors Wallace W, Kelnar C. 2009 Ed Karger.

6.- Ranke MB, Schwarze CP, Dopfer R, Kligebiel T, Scheel-Walter H-G, Lang P, Niethammer D. Late Effects after Stem Cell Transplantation (SCT) in Children – Growth and Hormones. Bone Marrow Transplantation.2005; 35:S77-S81

7.-Shalitin S, Phillip M, Stein J, Goshen Y, Carmi D, Yaniv I. Endocrine Dysfunction and parameteres of the metabolic Syndrome after Bone Marrow Transplantation during Childhood and Adolescence. Bone Marrow Transplantation. 2006; 37: 1109-17

8.-Simmons J, Chow E, Koeler E, Esbenhade A, Smith L-A, Sanders J, Friedman D. Significant 25-hydroxyvitamin D deficiency in child and adolescent survivors of acute lymphoblastic leukemia: Treatment with chemotherapy compared with allogeneic stem cell transplant. Pediatric Blood and Cancer. 2011;56(7):1114-19

9.- Nathan, J Clin Oncol 2008; 26(27): 4401-4409

10.- Kadan-Lottick NS, Robison LL, Gurney JG, et al. Childhood cancer survivors' knowledge about their past diagnosis and treatment. Childhood cancer survivor study. JAMA 2002; 287: 1832–1839.

11.- Adams E, Hill E, Watson E (2013) Fertility preservation in cancer survivors: a national survey of oncologists' current knowledge, practice and attitud2es. Br J Cancer 108: 1602–1615.

PRE-DIABETES

Stefano Del Prato
Department of Clinical & Experimental Medicine, Section of Diabetes, School of Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy.

The number of people with type 2 diabetes (T2DM) is growing fast all over the world. The main cause of such a rapid increase can be recognized in major changes in lifestyle (excessive caloric intake, reduced physical activity, obesity….). Environmental changes impact on our genetic background resulting in alterations of glucose homeostasis that may yield development of overt hyperglycemia. Lifestyle modification and pharmacologic intervention have been shown to effectively reduce the rate of conversion from impaired glucose regulation states (IGR: IFG, IGT, IFG+IGT) toward manifest T2DM. However, although diabetes prevention strategies based on lifestyle modification are characterized by a high degree of success, they are difficult to implement and even harder to maintain over the time. On the other hand, pharmacologic intervention would require careful assessment of the risk-to-benefit ratio. The identification of better tools for screening and identification of individuals at very high risk for diabetes could then result in the opportunity to intervene in a more efficient and economically sound manner. We have then undertaken a nationwide multicenter trial Genetics, Physiopathology and Evolution of Type 2 Diabetes (GENFIEV) to define the genotype and phenotype of subjects at risk of developing T2DM. The study was based on an opportunistic screening on individuals referred to Diabetes Clinics because deemed at high risk of diabetes by their family doctors. In all subjects anthropometric and clinical parameters were obtained. Moreover, a basal blood samples was obtained after an overnight fasting and refraining from smoking for determination of baseline metabolic and hormonal parameters as well as DNA .extraction from circulating nucleated cells followed by a 2-hr OGTT. Results of the study are presented and discussed

RESULTADOS A LARGO PLAZO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

Josep Vidal
Unidad de Obesidad, Hospital Clínic, Barcelona, España.

Los beneficios sobre la salud en pacientes con obesidad mórbida tras cirugía bariátrica (CB) documentados hasta la fecha es realmente destacable. El tratamiento quirúrgico de este factor de riesgo subyacente a otras muchas enfermedades ha demostrado que permite disminuir la muerte por cualquier causa, disminuir la tasa de eventos cardiovasculares, la incidencia y mortalidad de determinadas formas de cáncer y mejorar o incluso llevar a remisión distintos factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, desde mi punto de vista estos efectos beneficiosos han sido sobrestimados hasta cierto punto por la comunidad quirúrgica. Ello ha llevado a alguna sociedad científica quirúrgica a plantear cirugía de manera cuasi universal sea cuál sea el grado de obesidad. En esta presentación se ahondará en la necesidad de evaluación continua de los resultados de la cirugía para poder identificar de manera lo más adecuadamente posible quién puede beneficiarse de un tratamiento no exento de posibles complicaciones. Para ello se usará el ejemplo de la diabetes tipo 2 (DM2) por ser esta la comorbilidad asociada a la obesidad más estudiada.

En distintos ensayos clínicos se ha demostrado la superioridad de la CB en relación al tratamiento médico intensivo sobre el control de la DM2. En el metanálisis clásico de Buchwald y colaboradores se proponía que la cirugía se asociaba a remisión de de DM2 prácticamente en el 80% de casos dependiendo de la técnica quirúrgica. El estudio SOS (Swedish Obese Subjects) ha demostrado que en pacientes con DM2 la CB se asocia a una menor tasa de enfermedad cardiovascular. Pero, ¿todos los pacientes se benefician por igual? ¿Los resultados se mantienen en el tiempo?

Diversos autores han demostrado que la remisión de DM2 depende de las características pre-quirúrgicas del paciente y no es por tanto homogénea. Datos de nuestro grupo confirman que pacientes con un mayor tiempo de evolución de la enfermedad, con peor control metabólico y con necesidad de tratamiento con insulina tras la cirugía tienen una menor probabilidad de presentar remisión de la enfermedad a largo plazo. Por otra parte, se ha observado que la remisión de DM2 no se mantiene necesariamente a lo largo del tiempo. De hecho los estudios con mayor tiempo de seguimiento han demostrado una tasa de recidiva de la enfermedad que alcanza prácticamente el 50% de los casos. Nuevamente esta perdurabilidad parecería estar influida por las características de la DM2 aunque también por la evolución ponderal. La recurrencia de DM2 se produce de manera más precoz en los pacientes que precisan insulina antes de la cirugía. En concordancia con la fisiopatología de la DM2, la recuperación ponderal tras el nadir post-quirúrgico de peso corporal facilita la reaparición de una DM2 que inicialmente entró en remisión. Nuestros datos apuntan que hasta en aproximadamente un 70% de los pacientes que no entran en remisión tras CB la HbA1c a 4 años de seguimiento se sitúa por encima de la recomendación del 7%.

El segundo aspecto fundamental desde mi punto de vista es discutir para quién se ha demostrado que la CB tiene impacto sobre la incidencia de la enfermedad cardiovascular. La comunidad quirúrgica contrapone y subraya los resultados negativos en prevención cardiovascular de los estudios ACCORD, ADVANCE o VADT con los del estudio SOS. Dado que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes con DM2, este es un aspecto crítico a la hora de discutir cuál es la mejor opción terapéutica para la hiperglucemia. Sin embargo un análisis más detallado de los datos nos llevará a matizar el optimismo de nuestros compañeros cirujanos. Los pacientes del estudio SOS tenían una DM2 de corta evolución, en comparación con la larga duración en los estudios médicos. Hasta un 52% de los participantes en el estudio SOS presentaban una DM2 cuyo único tratamiento era la dieta mientras que una alta proporción de los pacientes en los estudios ACCORD o VADT requerían insulina para el tratamiento. Estos datos cuestionan la demostración de que la CB vaya a tener un efecto beneficioso sobre la enfermedad cardiovascular en todos los pacientes con DM2.

A muchos estos datos no les resultarán sorprendentes. Sin embargo es importante subrayarlos para que formen parte de la discusión sobre las expectativas del paciente candidato a tratamiento de la DM2 mediante técnicas de CB o bien a la hora de incorporar nuevas indicaciones para la CB.

Referencias

1. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N.Engl.J.Med. 2012, 366:1567-76.
2. Mingrone G, Panunzi S, De GA, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N.Engl.J.Med. 2012, 366:1577-85.
3. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med 2009; 122:248-256.
4. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. N Engl J Med 2004; 351:2683-2693.
5. Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. Surg Obes Relat Dis 2010; 6:254–9.
6. DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, et al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. Surg Obes Relat Dis 2010; 6:249–53.
7. Jimenez A, Casamitjana R, Flores L, Viaplana J, Corcelles R, Lacy A, et al. Long-term effects of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass surgery on type 2 diabetes mellitus in morbidly obese subjects. Ann.Surg. 2012, 256:1023-29.
8. Romeo S, Maglio C, Burza MA, Pirazzi C, Sjöholm K, Jacobson P, Svensson PA, Peltonen M, Sjöström L, Carlsson LM. Cardiovascular events after bariatric surgery in obese subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012 Dec;35(12):2613-7.

SUBCLINICAL THYROID DISEASE AND CARDIOVASCULAR RISK

Mario Vaisman M.D.
Professor of Endocrinology, Federal University Río de Janeiro, Brazil.

There are some clinical issues in subclinical hypothyroidism (SCH). One main point is the definition of what is a "normal" serum TSH? Nowadays the tendency is to consider an age-adjusted criteria to define the standard limits. Because of the different methodologies used in many studies it is difficult to define if SCH is a risk factor to the cardiovascular system and if LT4 replacement changes the prognosis. The results are still controversial. Regarding obesity there is a positive correlation between TSH levels and body weight. The question is whether the thyroid dysfunction is a cause or consequence. Arguments in favor of causality are: the effects of T3 in thermogenesis interfering in the basal metabolic rate, thermogenesis adaptive uncoupling proteins UCP1, UCP3 and Na / K ATPase and cardiac work. In favor of being a consequence, we have observed evidence of neuroendocrine dysfunction (leptin), changes in T3 receptor, the negative feedback and the conversion of T4 to T3 and the adaptive mechanism to increase basal metabolic rate. In relation to the lipid profile, there is consensus that SCH interferes with the lipid status, in the synthesis and metabolism in the liver, leading to an increase in cholesterol levels, which is proportional to the degree of thyroid dysfunction. There is also a positive association between TSH levels and blood pressure. Hypertensive patients have, on average, a higher TSH, even within the normal range as well as the SCH patients have a higher prevalence of high blood pressure. Another significant change is the decrease in insulin sensitivity with worsening of thyroid function. There are also chamges in endothelial function, characterized by thickness of carotid intima-media and slowing the blood flow. All these changes contribute to an increased coronary risk as well as increased mortality from coronary heart disease, particularly in younger patients. The question to be answered is whether treatment can influence the cardiovascular outcomes. The most recent studies show that in patients younger than 65 years, LT4 replacement influences positively the evolution, decreasing the risk for ischemic heart disease, heart failure and death from cardiovascular etiology. The same does not occur with older patients. Randomized prospective studies, conducted collaboratively in various research centers will bring definitive answers to all these questions. At the moment, there is consensus that those patients with TSH above 10 mIU/mL should be treated as sufficient data indicating decreased cardiovascular morbidity and mortality.

HORMONAL CONTRACEPTIVES AND THROMBOTIC RISK

Catherine M. Gordon, MD, MSc
Chief, Division of Adolescent Medicine, Hasbro Children's Hospital, Professor of Pediatrics, Brown University

Adolescents commonly present to endocrinologists or gynecologists for advice on contraception.

This lecture will provide an overview of available contraceptive methods with a focus on oral contraceptive pills, injectable and transdermal options, and intrauterine systems. The talk will focus on thrombotic risks associated with each method. Other less serious side effects will also be reviewed that can have a direct impact on patient compliance. Cases will be presented to illustrate clinical points.

1. Trenor CC, 3rd, Chung RJ, Michelson AD, Neufeld EJ, Gordon CM, Laufer MR, Emans SJ. Hormonal contraception and thrombotic risk: a multidisciplinary approach. Pediatrics 2011;127(2):347-57.
2. Pitts S, Gordon CM. Approach to the adolescent requesting contraception. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(1):9-15.
3. Hartman LB, Monasterio E, Hwang LY. Adolescent contraception: Review and guidance for pediatric clinicians. Curr Probl Adolesc Health Care; 2012:221-263.
4. Verhaeghe J. Clinical Practice: Contraception in adolescent. Eur J Pediatr 2012;171:895-899.

NOVEDADES EN MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES ATÍPICAS

Dr. Francisco Pérez
Laboratorio de Genómica Nutricional. Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

En las últimas décadas se han descrito una diversidad de cuadros clínicos que comparten ciertos bio-marcadores de laboratorio que dificultan la clasificación inicial de un paciente y que por lo tanto impactan en un diagnóstico certero al inicio de la enfermedad. Entre estas formas atípicas de diabetes se encuentran los pacientes LADA (late autoinmune diabetes onset) presentación de la enfermedad con componentes autoinmunes similares a los observados en la diabetes tipo 1, pero con un comienzo más tardío y sin presencia de cetoacidosis diabética. Otra entidad corresponde a la diabetes tipo 2 con propensión a la cetosis (bastante frecuente en población afroamericana y cada vez más frecuente en hispanos) y la diabetes atípica, presente en pacientes regularmente jóvenes que debutan con cetoacidosis diabética, pero que al cabo de unos meses o años no requieren de insulina.

La diabetes LADA es una forma de diabetes autoinmune que afecta a pacientes adultos que por lo general no requieren tratamiento con insulina al momento del diagnóstico y que presentan auto-anticuerpos positivos contra las células beta del páncreas: anticuerpos contra ácido glutámico decarboxilasa (GAD), anticuerpos anti-células de los islotes (ICA), anticuerpos anti-insulina (IAA) y/o anticuerpos contra tirosina fosfatasa pancreática (IA-2). Si bien, la OMS clasifica a las personas con DM tipo LADA como DM tipo 1 y a pesar de que inmunológica y genéticamente se asimila a la DM tipo 1 y metabólicamente es parecida a la DM tipo 2, los pacientes LADA poseen características clínicas únicas que los distingue de la DM tipo 1 y tipo 2.

Existe un subgrupo de pacientes LADA que no presentan anticuerpos elevados en el momento del diagnóstico, pero en ellos se puede detectar una función anormal de células T, lo que podría ser de utilidad para clarificar el diagnóstico en este tipo de pacientes. Uno de los focos de desarrollo ha siso la implementación de los ensayos ELISPOT el cual se basa en el perfil de secreción de ciertas citoquinas por parte de las células T de estos pacientes. Sin embargo, aún se trabaja en la definición de los puntos de referencia y los estándares de normalización de estos ensayos en desarrollo. Algunos autores han propuesto el término "T-LADA" para definir a los pacientes LADA con anticuerpos negativos, pero con reactividad de células T y "B-LADA", para los clásicos paciente LADA con autoinmunidad.

La diabetes mellitus tipo 2 propensa a la cetosis también conocida como diabetes atípica o "flatbush" está siendo cada vez más reconocida en el mundo. El origen de este tipo de diabetes atípica fue descrito por diversos investigadores que informaron de un alto porcentaje de personas con origen afro-americano cuyo diagnóstico de diabetes tipo 2 se ve acompañado de cetoacidosis diabética. Estos pacientes suelen ser obesos, tienen un fuerte historial familiar de diabetes, poseen una baja prevalencia de enfermedades autoinmunes, normalmente tienen autoanticuerpos negativos, pero han demostrado tener la asociación con marcadores del antígeno leucocitario humano (HLA).

Su presentación inicial es aguda, con unos pocos días o semanas de poliuria, polidipsia y pérdida de peso y la carencia de una causa desencadenante de la descompensación metabólica. En su presentación se observa un deterioro en la secreción de insulina y en la acción de la insulina, pero el tratamiento intensificado con insulina mejora significativamente la función de la célula beta y la sensibilidad a la insulina mejora permitiendo la interrupción de la terapia de insulina dentro de unos pocos meses de seguimiento. Estos pacientes se pueden mantener en agentes hipoglicémiantes orales y la terapia de insulina se puede interrumpir con seguridad después de unos pocos meses, dependiendo de su función de las células β.

Los mecanismos subyacentes a la disfunción beta celular en este tipo de diabetes (diabetes tipo 2 propensa a la cetosis) no se conocen con certeza, sin embargo se ha sugerido que se podría asociar a un incremento en la susceptibilidad a la desensibilización de glucosa. Esta nueva forma de diabetes nace junto a la epidemia de obesidad y combina los dos tipos clásicos de la enfermedad (diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2). Afecta a individuos adultos y niños. Se estima que hasta un 7% de los pacientes que originalmente fueron diagnosticados como diabéticos tipo 1, podrían ser del tipo "diabetes atípica". En USA, donde la epidemia de obesidad es la mayor del mundo, se estima que hasta un 25% de los niños con tipo 1 y que tienen sobrepeso u obesidad podrían tener este tipo de diabetes, la cual ha sido también denominada como diabetes tipo 3.

La ausencia de marcadores autoinmunes y la presencia de una secreción de insulina medible han demostrado ser herramientas útiles en la predicción de la

NOVEDADES EN MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE DIABETES ATÍPICAS

remisión y de la dependencia de la insulina a largo plazo en pacientes adultos con una historia de la cetoacidosis diabética.

Si bien no se conocen con certeza los mecanismos fisiopatológicos que llevan a este tipo de diabetes atípicas, se supone que afecta a personas que tienen una carga genética que las predispone a padecer diabetes tipo 2 (poligénica) en la edad media de la vida, pero que antes podrían experimentar un fenómeno autoinmune esporádico característico de la diabetes tipo 1, que destruye sus células productoras de insulina. Sin embargo, esta autoinmunidad sería tan rápida, lo que hace indetectable la presentación de auto-anticuerpos, situación que la aproxima a la diabetes tipo 1B o fulminante, desde la perspectiva autoinmune. Uno de los mecanismos que se han relacionado a la presentación de diabetes atípica, corresponde a la "hipótesis aceleradora". En este contexto, factores obesógenos (como la dieta de cafetería) muy presente en los niños con obesidad y sobrepeso podría actuar como un acelerador que precipite el desarrollo de los fenómenos de autoinmunidad y desbalance de la célula beta.

Referencias

Smiley D, Chandra P, Umpierrez GE.Update on diagnosis, pathogenesis and management of ketosis-prone Type 2 diabetes mellitus. Diabetes Manag (Lond). 2011;1(6):589-600.

Patel SG, Hsu JW, Jahoor F, Coraza I, Bain JR, Stevens RD, Iyer D, Nalini R, Ozer K, Hampe CS, Newgard CB, Balasubramanyam A.Pathogenesis of $A^{-}\beta^{+}$ ketosis-prone diabetes.Diabetes. 2013;62(3):912-22.

Liao Y, Xiang Y, Zhou Z. Diagnostic criteria of latent autoimmune diabetes in adults (LADA): a review and reflection.Front Med. 2012;6(3):243-7.

WHICH DRUG SHOULD BE USED AFTER STARTING METFORMIN

Dr. Stuart A Ross
University of Calgary, Canada

Metformin is the first-line choice in a patient whose blood sugars remain elevated after initiating appropriate lifestyle changes. The low cost of the drug as well as its effectiveness in lowering blood sugar makes it a first-line choice. However, metformin is not a totally benign drug. Between 10 and 30% of patients who take metformin can experience quite severe gastrointestinal disturbances and in many jurisdictions, the drug is contraindicated in patients with a lower GFR.

In addition, modern guidelines promote the concept of aggressive and early management of diabetes to reach the general target of an A1c less than 7%. Thus, if after three months of treatment with metformin, the blood sugars remain elevated, as does the A1c, then second line drugs are required. As newer forms of drug treatment become available, the choice as to which would be the most ideal second line drug becomes important but in the eyes of many it is rather a complex decision. In this discussion, we will identify the key factors which help determine which drug for which patient is ideal as second line therapy.

There is a new concept emerging concerning drug therapy and relates to a term called the "composite index". This index has three components: the ability to reach an A1c less than 7%; no weight gain and no hypoglycemia from the administered drug. Using a series of patient characteristics as well as drug-action characteristics, these choices become easier to make and achieving the index much more successful.

Key patient characteristics include the degree of hyperglycemia, the risk of hypoglycemia, the presence of obesity, comorbidities such as renal or cardiac disease and cost factors.

Key agent characteristics include blood glucose lowering efficacy and durability, risk of inducing hypoglycemia, effect on weight, contraindications and side effects and costs and coverage availability.

Each drug can then be evaluated based on these key characteristics of the patient and the agent. For example, if A1c values are excessively high, the addition of a second oral agent may not be sufficient to achieve the target of an A1c less than 7%. The choice of the second line drug may then be a GLP1 agonist or insulin. If a sulfonylurea is being considered, its effect on weight gain and precipitating hypoglycemia must be taken into account. The use of the DPP 4 inhibitor can be quite advantageous given that the drug does not cause weight gain nor does it cause hypoglycemia but cost could be a major factor in making the decision.

Using this simple evaluation process, it is possible to come to the ideal drug for that particular patient to achieve the best result possible. These issues will be discussed in the presentation.

EXTRAPANCREATIC ACTIONS OF INCRETINS

Stefano Del Prato
Department of Clinical & Experimental Medicine, Section of Diabetes, School of Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy.

Incretins, in particular GLP-1 receptor agonists, have become a common form of treatment in type 2 diabetes, not only because they can effectively improve glycemic control but also because they can do so with low risk of hypoglycemia and with certain degree of body weight loss. However, the incretin physiology is complex as indicated by the presence of GLP-1 receptors in numerous tissues in addition to the endocrine pancreas, including the gastrointestinal, cardiovascular, central and autonomic nervous systems, adipose tissue, and bone. GLP-1 slows gastric empting, which may contribute to reduce post-prandial glucose excursions. GLP-1 exerts a direct effect in the brain, where it regulates appetite and satiety, as well as peripheral functions controlled by the autonomic nervous system. At the level of this nervous tissue, incretins promote cellular growth and reduce apoptosis. In models of Alzheimer's disease, Parkinson's disease and peripheral neuropathy, stimulation of the GLP-1 receptor has proved to be beneficial. More data have been collected with respect to a potential cardio-protective effect of incretins. GLP-1 receptors (GLP-1Rs) are expressed in the heart and vasculature, and recent studies have demonstrated that GLP-1R agonists have wide-ranging cardiovascular actions, such as modulation of heart rate, blood pressure, vascular tone and myocardial contractility. These agents may also have beneficial effects in the setting of cardiovascular disease (CVD). For example, GLP-1 has been found to exert cardio-protective actions in experimental models of dilated cardiomyopathy, hypertensive heart failure, and myocardial infarction (MI). Preliminary clinical studies also indicate that GLP-1 infusion may improve cardiac contractile function in chronic heart failure patients with and without diabetes, and in MI patients after successful angioplasty. A number of large intervention trials are currently ongoing in the attempt to establish to which extent incretin-based therapy may provide a real cardio-protective advantage in type 2 diabetic patients.

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO

Dra. Paulina M Merino Osorio
Instituto de Investigaciones Materno-infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Campus Centro. Universidad de Chile. Programa de Ginecología de la Adolescencia. Clínica Las Condes.

La pubertad es consecuencia de la acción coordinada de las hormonas del hipotálamo, hipófisis y gónadas. El inicio de ésta se debe al comienzo de la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) (i,ii). El inicio de esta pulsatilidad estimula la secreción de las gonadotrofinas hipofisiarias, folículo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), las cuales estimulan la producción de esteroides sexuales, los que a su vez determinan la aparición de caracteres sexuales secundarios.

El "tempo" de la pubertad está determinado en un 60-80% por la genética y en un 20-40% por el ambiente (iii). Se han identificado numerosos genes, algunos de los cuales intervienen en el desarrollo de las neuronas productoras de GnRH, en la síntesis, liberación y acción de ésta, y en la síntesis de las gonadotrofinas, los que podrían dar cuenta del inicio puberal a edades más tempranas o más tardías dentro de una misma familia (iv, v).

El hipogonadismo, corresponde una condición clínica en la cual los eventos puberales no comienzan o comienzan tarde, son atenuados o se detienen. Es un fenómeno secundario a una ausencia o disminución en los niveles de esteroides sexuales (ya sea estradiol o testosterona). Esta falta de esteroides sexuales puede ser consecuencia de patologías de hipotálamo-hipófisis o de las gónadas, lo que nos permite clasificar el hipogonadismo en hipo- o hipergonadotropo, respectivamente.

En este simposio revisaremos las causas genéticas que determinan el hipogonadismo que cursa con bajos niveles de gonadotrofinas.

El hipogonadismo hipogonadotropo (Hhipo) se produce por alteraciones a nivel del hipotálamo y/o hipófisis, las que pueden ser de origen funcional u orgánico (v). La alteración en la secreción y acción de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) puede ser de carácter congénito o adquirido. El Hhipo de origen congénito afecta a 1/10000 individuos, con una relación hombre:mujer de 5:1. Las pacientes tienen una marcada heterogeneidad genética y fenotípica, siendo identificados más de 20 genes en la actualidad (vi, vii).

Estos genes determinan diferentes cuadros, desde una deficiencia aislada de gonadotrofinas hasta el Síndrome de Kallmann y sus variantes. El Hhipo puede estar acompañado de alteraciones del olfato, del desarrollo de la hipófisis y de deficiencia de múltiples hormonas, entre otros (viii).

Los principales genes identificados son:

1.- A nivel de la migración de las neuronas productoras de GnRH:

a) KAL, que codifica para una proteína homóloga a las moléculas de adhesión celular neuronal (ubicado en cromosoma X). Actúa a través del receptor FGFR1.

b) FGFR1 y su ligando FGF8, que intervienen en la migración de las neuronas productoras de GnRH.

c) TAC3R y su ligando TAC3, que corresponde a neurokinina B, que se expresa en las células del núcleo arcuato del hipotálamo y que jugaría un rol en la liberación de la GnRH.

d) PROK2R y su ligando PROK2, que corresponde a prokineticina2 y su receptor acoplado a proteína G.

e) HS6ST1: heparán sulfotransferasa importante para la señalización de FGF.

f) NELF: molécula guía de los axones olfatorios

h) CHD7: causante del síndrome de CHARGE (coloboma, anomalías cardíacas, atresia coanas, retraso del desarrollo/crecimiento, anomalías genitales y alteraciones auditivas y de canales semicirculares).

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO

2.- Alteración de la función hipotalámica:

a) KISS1 y de su receptor: KISS1R o GPR54. La kisspeptina es un neuropéptido que estimula la secreción de GnRH a través de la interacción con su receptor acoplado a proteína G que se encuentra en las neuronas productoras de GnRH.

b) LEPR y su ligando LEP: leptina y su receptor. Causa Hhipo sin alteraciones del olfato y obesidad mórbida.

c) GNRH1: gen que codifica GnRH. Existen modelos animales, pero no se han identificado familias afectadas.

3.- Alteración de la función hipofisiaria:

a) GnRHR: gen del receptor de GnRH que determina anomalías en la unión de la GnRH y en la señalización intracelular.

b) LHβ y FSHβ: genes de las subunidades β de LH y FSH, respectivamente. Genes autosómicos con una herencia recesiva.

c) NR0B1: que codifica DAX1, un receptor nuclear huérfano involucrado en el desarrollo de la hipófisis, las glándulas suprarrenales y gónadas y que causa hipoplasia adrenal congénita.

d) HESX1, PROP1, LHX3, LHX4, SOX2, SOX3: genes causantes de panhipopituitarismo.

En general, los pacientes con Hhipo, además de una pubertad ausente, incompleta o detenida, pueden presentar alteraciones craneofaciales, esqueléticas, neurológicas, renales y olfatorias. Ellos a menudo son de talla normal con proporciones corporales eunucoides y pueden tener escoliosis, pie plano, paladar alto, hipo- o hipertelorismo, sinquinesia y alteraciones variables del olfato, desde hiposmia leve a anosmia (iv). Este fenotipo olfatorio ha servido para clasificar al Hhipo en Hhipo normósmico y Hhipo anósmico o Síndrome de Kallmann (ix, x).

Referencias:

i Krsmanovic LZ, Hu L, Leung PK, Feng H, Catt KJ. The hypothalamic GnRH pulse generator: multiple regulatory mechanisms. Trends Endocrinol Metab 2009;20(8):402-8.

ii Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. Horm Res 2002;57 Suppl 2:2-14.

iii Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence. Nat Neurosci 2004;7(10):1040-7.

iv Bhagavath B, Layman LC. The genetics of hypogonadotropic hypogonadism. Semin Reprod Med 2007;25(4):272-86.

v Silveira LF, Trarbach EB, Latronico AC. Genetics basis for GnRH-dependent pubertal disorders in humans. Mol Cell Endocrinol. 2010; 324 (1-2): 30-8.

vi Brioude F, Bouligand J, Trabado S, Francou B, Salenave S, Kamenicky P, et al. Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype-phenotype relationships. Eur J Endocrinol 2010;162(5):835-51.

vii Layman LC Clinical genetic testing for Kallmann syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98:1860-2-

viii Layman LC. The genetic basis of female reproductive disorders: Etiology and clinical testing. Molecular and Cellular Endocrinology 2013; 370:138–148.

ix Costa-Barbosa FA, Balasubramanian R, Keefe KW, Shaw ND, Al-Tassan N, Plummer L et al. Prioritizing genetic testing in patients with Kallmann syndrome using clinical phenotypes. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: E943-53.

x Lewkowitz-Shpuntoff HM, Hughes VA, Plummer L, Au MG, Doty RL, Seminara SB et al. Olfactory phenotypic spectrum in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: pathophysiological and genetic implications. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:E136-44.

SINDROME DE CUSHING SUBCLÍNICO

Dra Verónica Araya Q.
Sección Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile

En 1981 se introdujo por primera vez el término *Cushing pre clínico o Síndrome de Cushing subclínico* (SCS) con relación a un paciente con una masa suprarrenal descubierta incidentalmente, que no presentaba signos clínicos sugerentes de Síndrome de Cushing (SC), en el estudio bioquímico sólo presentaba alterada la supresión con dexametasona (Dx) y en el cintigrama con ^{131}I-Norcolesterol mostraba captación en la suprarrenal afectada y supresión de la otra (1).

En la actualidad, se lo denomina hipercortisolismo subclínico (HS), el que se define como un exceso de cortisol bioquímico sin los síntomas y signos clásico del SC. La progresión hacia un hipercostisolismo clínico es extremadamente infrecuente pero, existen evidencias que, a largo plazo, puede llevar a la aparición de complicaciones metabólicas como DM2, cardiovasculares como HTA y también osteoporosis.

PREVALENCIA

Se estima una prevalencia de HS de hasta un 30% en pacientes con el hallazgo incidental de masas suprarrenales en exámenes de imágenes no relacionados con sintomatología suprarrenal (incidentalomas). Como estos incidentalomas se presentan en un 4-7% de la población adulta, se puede estimar que el HS se presente en un 0.2-2% de esta población (2).

ETIOLOGÍA

En la gran mayoría de los casos el HS está asociado a un adenoma suprarrenal único pero, alrededor de un 10-15% son bilaterales y frecuentemente corresponden a una hiperplasia macronodular bilateral ACTH independiente. En estas y en algunos adenomas unilaterales, se ha descrito una mutación que altera el dominio de unión específico del receptor de ACTH, permitiendo la activación por otros ligandos lo que lleva a desarrollar un hipercortisolismo subclínico en etapas iniciales (3). Entre estos receptores aberrantes destaca el cuadro descrito como SC dependiente de alimentos y que se debe a la expresión en la suprarrenal del receptor para el *glucose-dependent insulinotropic peptide* (GIP). En estos casos, los niveles de cortisol plasmático son relativamente normales en el estado de ayuno y aumentan transitoriamente después de las comidas. Otros ejemplos son catecolamina, vasopresina, serotonina, angiotensina II, leptina y LH/gonadotrofina coriónica humana (4).

DIAGNÓSTICO

Aún no existe consenso de los expertos, de cómo se debe establecer el diagnóstico de HS. Esto debido a que las pruebas diagnósticas están definidas para pacientes con hipercortisolismo clínico y no existe un *gold standard* para esta entidad.

El cortisol libre urinario (CLU) se considera poco útil para detectar un hipercortisolismo leve. El aumento del CLU es lo que se ha descrito con menor frecuencia en estos casos. Si, sería de utilidad en el seguimiento de los pacientes con incidentaloma, observar una tendencia al aumento progresivo del cortisol urinario.

El aumento aunque leve de cortisol de origen suprarrenal es capaz de suprimir la secreción hipofisiaria de ACTH por lo tanto, en estos casos se puede encontrar ACTH plasmática suprimida. Menor de 10 pg/ml se considera diagnóstico, mayor de 20 pg/ml orienta a causa hipofisiaria y entre 10 y 20 pg/ml es sugerente y se requiere de otras pruebas diagnósticas para la confirmación. También la DHEASO-4 si se encuentra suprimida, orienta a hipercortisolismo suprarrenal (5-7).

Con respecto al test de supresión nocturno con 1 mg de Dx o test de Nugent, en el consenso del NIH publicado del año 2002, acerca del estudio de incidentalomas suprarrenales, se propuso aplicar el punto de corte clásico para cortisol de 5 µg/dl, teniendo en cuenta que, con este valor podría ocurrir que se subdiagnosticaran algunos casos (8). Posteriormente esto fue reafirmado por la American Association of Clinical Endocrinologists y la American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of adrenal incidentaloma (9). En el consenso acerca del diagnóstico de SC del año 2003, el punto de corte propuesto para este test es de 1.8 µg/dl (10), valor que parece más adecuado para pacientes con hipercortisolismo leve pero, algunos autores plantean que podría aumentar falsamente los casos positivos. Otros autores proponen que sería más adecuado utilizar el test de Liddle y otros, proponen usar dosis altas de Dx en

una sola dosis nocturna (3 mg) para discriminar mejor entre sujetos sanos y afectados (11). Más recientemente, otro autor plantea utilizar el punto de corte de 3 µg/dl para el test con 1 mg de Dx ya que, representaría la mejor conexión entre sensibilidad y especificidad para el *screening* de HS, con base en evidencias clínicas (5).

Como otra de las alteraciones típicas del hipercortisolismo es la pérdida del ritmo circadiano del cortisol, también se ha evaluado la utilidad de la determinación del cortisol salival nocturno. Recientemente se ha propuesto un punto de corte de 0,1 µg/ml para el HS utilizando la técnica de espectrometría de masa en tándem. Sin embargo, los autores no la recomiendan como examen único sino que en combinación con el test de supresión con 1 mg de Dx (12). Otro elemento a considerar es que el punto de corte de la normalidad para cortisol salival, varía según la técnica utilizada para su determinación, por lo tanto, éste debe ser estandarizado para cada equipo y población (13).

El cintigrama con ^{131}I-Norcolesterol o ^{131}I-6β-Iodometilnorcolesterol también ha sido propuesto por algunos grupos como elemento diagnóstico en SCS al mostrar captación en la glándula afectada y supresión en la contra lateral (14,15) pero, no ha sido ampliamente aceptado y por su elevado costo no es aplicable en forma rutinaria sobre todo en nuestro medio.

Frente a la sospecha de un HC dependiente de alimentos o, determinado por otros receptores aberrantes, se deben aplicar los tests específicos descritos para cada caso (16)

Por lo tanto, para establecer el diagnóstico de HS deben encontrarse 2 o más test alterados e idealmente, en forma repetida.

CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO

Algunos trabajos publicados a la fecha hasta con 5 años de seguimiento han descrito una mayor frecuencia de obesidad visceral, alteraciones de la tolerancia a la glucosa, HTA, dislipidemia, mayor riesgo cardiovascular y también aumento de la pérdida de masa ósea sobre todo en pacientes post menopaúsicas (17-19).

CONDUCTA FRENTE AL SINDROME DE CUSHING O HIPERCORTISOLISMO SUBCLINICO

De acuerdo a lo propuesto en la literatura debería ir a cirugía todo paciente con un tumor mayor de 4 cm y los pacientes menores de 50 años con elementos clínicos como obesidad, HTA o diabetes. Sin embargo, no está bien establecida la capacidad de la cirugía de revertir los efectos de un hipercortisolismo leve. Algunos autores han propuesto que utilizando una combinación de parámetros bioquímicos y clínicos, sería posible predecir que pacientes se beneficiarían con la cirugía (5,20,21).

En los casos en que se demuestre la posibilidad de presencia de receptores ectópicos, está indicado plantear tratamiento médico específico para cada caso. Los otros casos deberían continuar en un seguimiento estrecho para detectar precozmente la aparición de complicaciones metabólicas (22). En nuestro medio, el seguimiento a largo plazo es complicado debido al costo que conlleva y a la poca adherencia que suelen presentar nuestros pacientes a los seguimientos prolongados. También hay que considerar los riesgos asociados a la radiación en los seguimientos con TAC abdominal (23).

En la actualidad, la introducción de la cirugía laparoscópica ha disminuido los riesgos operatorios y el tiempo postoperatorio por lo que parecería aceptable indicar cirugía en todos los casos demostrados de HS que no presenten una contraindicación quirúrgica.

En el postoperatorio siempre se debe sustituir corticoides para prevenir insuficiencia suprarrenal.

CONCLUSIÓN

Aunque aún hay controversias respecto de esta nueva la entidad denominada Hipercortisolismo subclínico, hay evidencias que soportan las consecuencias metabólicas que este puede acarrear. Sin embargo, aún falta establecer cuál es el método diagnóstico más adecuado y, sobre todo en nuestro medio, establecer las implicancias reales de este cuadro y el costo beneficio del seguimiento vs la indicación quirúrgica precoz.

SINDROME DE CUSHING SUBCLÍNICO

REFERENCIAS

1. Charbonnel B, Chatal J, Ozanne P. Does the corticoadrenal adenoma with "pre Cushing's Síndrome" exist? J Nucl Med 1981; 22: 1059-1061.

2. Terzolo, 2. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29:47–56.

3. Lacroix A, N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. Endocrine Reviews 2001; 22: 75-110.

4. Lacroix A, Bolte E, Tremblay J, et al. Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion-a new cause of Cushing's syndrome. N Engl J Med 1992; 327: 974-980.

5. Chiodini I. Diagnosis and Treatment of Subclinical Hypercortisolism. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1223–1236.

6. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclincal Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1440-1448.

7. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G, et al. Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentaloma. Endocrinol Metab Clin North Am 2005; 34: 423-439.

8. Grumbach M, Biller B, Braunstein G, et al. NIH Conference: Management of the clinically inapparent adrenal mass ("Incidentaloma"). Ann Intrn Med 2003; 138: 424-429.

9. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, Fishman E, Kharlip J. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. Endocr Pract 2009; 15(Suppl 1):1–20.

10. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson A, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus stament. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5593-5602.

11. Torlontano M, Zingrillo M, D'Aloiso L, et al. Pre-Cushing's syndrome not recognized by conventional dexamethasone suppression test in an adrenal incidentaloma patient. J Endocrinol Invest 1997; 20: 501-504.

12. Palmieri S, Morelli V, Polledri E, Fustinoni S, Mercadante R, Olgiati L, Vainicher L, Cairoli E, Zhukouskaya V, Beck-Peccoz P, Chiodini I. The role of salivary cortisol measured by liquid chromatography–tandem mass spectrometry in the diagnosis of subclinical hypercortisolism. Eur J Endocrinol 2013; 168: 289–296.

13. Lépez M, Caamaño E, Romero C, Fiedler J, Araya AV. Salivary cortisol among subjects with and without Cushing syndrome. Rev Med Chile 2010; 138(2):168-74.

14. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, et al. Incidentally discovered adrenal tumors: Endocrine and scintigraphic correlates. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 55-62.

15. La Cava G, Imperiale A, Olianti C, et al. Spect semiquantitative analysis of adrenocortical 131I-6β-Iodomethyl-Norcholesterol uptake to discriminate subclinical and preclinical functioning adrenal incidentaloma. J Nucl Med 2003; 44: 1057-1064.

16. Lacroix A, Mircescu H, Hamet P. Clinical evaluation of the presence of abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. The Endocrinologist 1999; 9: 9-15.

17. Garrapa G, Pantanetti P, Arnaldi G, Mantero F, Faloia E. Body composition and metabolic features in woman with adrenal incidentaloma or Cushing`s syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5301-5306.

18. Tsuiki M, Tanabe A, Takagi S, Naruse M, Takano K. Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. Endocr J 2008; 55:737–745.

19. Morelli V, Palmieri S, Salcuni1 A, Eller-Vainicher C, Cairoli E, Zhukouskaya V, Scillitani1 A, Beck-Peccoz P, Chiodini I. Bilateral and unilateral adrenal incidentalomas: biochemical and clinical characteristics. Eur J Endocrinol 2013; 168: 235–241.

20. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, et al. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. Ann Surg 2009; 249:388-391.

21. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Battista C, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, Cairoli E, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Scillitani A, Chiodini I. Accuracy of several parameters of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in predicting before surgery the metabolic effects of the removal of an adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol 2010; 163:925–935.

22. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 2000; 29: 43-56.

23. Cawood T, Hunt P, O'Shea D, et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? E J Endocrinol 2009; 161: 513-527.

FUNCIÓN SUPRARRENAL EN PACIENTE CRÍTICO

Dr. Carlos Stehr
Profesor Asistente, Jefe Sección Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Chile. Presidente GESUR.

En condiciones fisiológicas la síntesis de cortisol es estimulada por la secreción de corticotrofina (ACTH) a nivel hipofisiario y ésta por la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) hipotalámica. A su vez, el cortisol inhibe la secreción de estas dos hormonas estimuladoras. Existen otras hormonas y péptidos capaces de estimular la secreción de ACTH como son la oxitocina, vasopresina y VIP las cuales tienen un rol menor en la producción de cortisol.

En el paciente crítico se producen cambios en la regulación, secreción y metabolismo del cortisol. Las citoquinas proinflamatorias que se producen durante un cuadro séptico (IL-2, IL-6, TNF alfa) pueden aumentar la secreción de cortisol por activación del eje junto con disminuir la metabolización y aumentar la resistencia a nivel periférico del cortisol. Un estudio publicado recientemente demostró que en pacientes críticos se produce una reducción en el metabolismo del cortisol lo cual explicaría la persistencia de niveles elevados de cortisol asociados a niveles bajos de ACTH durante la evolución del cuadro crítico. En estos pacientes además se produce un hipercatabolismo proteico lo cual lleva a una disminución en los niveles de globulinas transportadoras de hormonas entre las que se encuentran la CBG (cortisol binding globulin) lo cual dificulta la interpretación de los valores de cortisol ya que en la práctica clínica utilizamos la medición de los niveles de cortisol plasmático total y no libre, siendo esta última la fracción activa de la hormona.

Se ha debatido mucho y se han publicado numerosos estudios en relación a la presencia de insuficiencia suprarrenal en el paciente crítico y a los riesgos de morbimortalidad asociados a ésta.

Uno de los primeros estudios publicados acuñó el término de insuficiencia suprarrenal relativa que corresponde a pacientes que frente a una situación de estrés grave no eran capaces de responder aumentando en forma adecuada la síntesis de cortisol y que tras la recuperación del cuadro critico volvían a tener una función suprarrenal normal. Annane et al. estudiaron a pacientes críticos estableciendo un grupo de pacientes con un nivel de cortisol basal < 34 ug/dL y una respuesta inadecuada al test de estimulación con 250 ug de ACTH (<9 ug/dL). Ellos evaluaron la respuesta de estos pacientes a la administración de hidrocortisona ev. en dosis bajas asociado a fluhidrocortisona vo. demostrando una reducción de mortalidad sobretodo en el grupo de no respondedores.

Posteriormente se realizó un nuevo estudio europeo (CORTICUS) en el cual no se demostró, tanto en el grupo de respondedores como no respondedores, una disminución en la mortalidad a 28 días ni en la recuperación del shock. Se asoció además a un aumento en la incidencia de sobreinfección, demostrándose que los niveles de cortisol medidos eran muy variables por lo cual dificultaban la clasificación del paciente tanto en relación al nivel basal como post estimulación con ACTH.

Debido a estos resultados las últimas guías publicadas de sepsis y shock séptico recomiendan el uso de hidrocortisona en dosis bajas (200 mg/día ev) en pacientes con shock séptico que no responden a volumen y drogas vasoactivas, no recomendándose el uso del test de estimulación en la evaluación del paciente. Pacientes que responden en forma adecuada con disminución significativa en el requerimiento de vasoactivos deben mantener el aporte de hidrocortisona entre 3 y 7 días antes de suspenderlo.

Referencias:

- Baha M. Arafah. Review: Hypothalamic Pituitary Adrenal function during Critical Illness. Limitations of Current Assesment Methods. J Clin Endrocrinol Metab 2006; 91:3725-45.
- Boonen E., Vervenne H., Meersseman H., Andrew R., Mortier L., Declercq P. Reduced Cortisol Metabolism during Critical Illness. N Engl J Med 2013; 368(16):1477-88.
- Cohen R. Review: Use of corticosteroids in septic shock. Minerva Anestesiol 2011; 77:190-5.
- Annane D., Sebille V., Troche G., Raphael JC., Gajdos P., Bellissant E. A 3 level prognostic classification in septic shock based on cortisol level and cortisol response to cortocotrophin. JAMA 2000; 283:1038-45.
- Annane D., Sebille V., Charpentier C., Bollaert PE., Francois B., Korach JM. Effect of treatment with low dose of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002; 288:862-71.
- Sprung CL., Annane D., Keh D., Moreno R., Singer M., Freivogel K. Hydrocortisone Therapy in Patients with Septic Shock. N Engl J Med 2008; 358: 111-24.
- Dellinger P., Levy M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S., Sevransky J., Sprung CH. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med 2013; 41:580-637.

ROL DE LAS IMÁGENES EN EL ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO CALCIO-FOSFORO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Dr. Cristián García B.
Departamento de Radiología y Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

INTRODUCCIÓN

Son muchas las causas que pueden determinar alteración del metabolismo calcio-fosforo en niños y las manifestaciones clínicas e imagenológicas pueden ser variadas. Los cambios radiológicos pueden apoyar el diagnóstico clínico y bioquímico y ayudar en el diagnóstico diferencial de estas patologías. Estas alteraciones pueden también preceder las manifestaciones clínicas y son además de utilidad en la monitorización de la enfermedad y en especial de la respuesta al tratamiento.

Los métodos de imágenes más utilizados son el estudio radiológico convencional, la densitometría ósea, la Tomografía Computada (TC), la Resonancia Magnética (RM), los estudios de Medicina Nuclear y la Ultrasonografía (US) y requieren de un radiólogo entrenado y experimentado para su interpretación.

OSTEOPOROSIS

La Densitometría ósea es actualmente el método de elección para medir la densidad mineral ósea y para hacer el diagnóstico de osteoporosis en niños y adolescentes, en especial considerando su rapidez, precisión, bajo costo y porque es un método seguro.

La radiografía simple no es el método ideal para el diagnóstico de osteoporosis, pero puede sospecharse cuando hay mayor transparencia ósea, falta de definición de la cortical del hueso, sin embargo es frecuente caer en un sobrediagnóstico. La osteoporosis como un hallazgo incidental en una radiografía simple, sin otras alteraciones radiológicas (como signos de raquitismo) es algo infrecuente y no debería motivar un estudio metabólico, a menos que exista una base clínica para sospecharla. Por lo tanto debemos tener cuidado con aquellos reportes de osteoporosis en estudios simples como una radiografía de mano para estudio de edad ósea. Cuando hay signos de osteoporosis en la radiografía simple, en la mayoría de los casos la densitometría ósea está alterada.

Otras técnicas como la Tomografía computada o la ultrasonografía, se usan en pacientes adultos.

En general, la radiografía convencional permite la evaluación cualitativa y semicuantitativa de la osteoporosis, mientras que las otras técnicas de imagen permiten la cuantificación de la pérdida de masa ósea.

La radiografía simple permite también detectar complicaciones, en especial la presencia de fracturas secundarias, lo que muchas veces permite reforzar el diagnóstico. Las fracturas vertebrales por compresión son reconocidas como el sello distintivo de la osteoporosis y pueden ocurrir espontáneamente, como resultado de las actividades normales, por sobrecarga o por traumatismos mínimos.

Según los expertos, el diagnóstico de osteoporosis en niños y adolescentes requiere historia clínicamente significativa de fracturas y la demostración de una densidad mineral ósea disminuida (densitometría ósea). Se considera como una historia significativa de fractura, cuando hay fractura de huesos largo de dos o más extremidades y fracturas vertebrales por compresión.

Son muchas las causas de osteoporosis en niños y éstas pueden ser primarias o secundarias.

Dentro de las causas primarias, la osteogénesis imperfecta es la más estudiada y presenta manifestaciones altamente sugerentes o diagnósticas de la enfermedad en el estudio radiológico convencional.

El estudio radiológico simple es también de utilidad en el estudio de las osteoporosis secundarias, como ocurre en niños con enfermedades neuromusculares, enfermedades crónicas o uso de corticoesteroides.

RAQUITISMO

La radiografía convencional tiene un alto rendimiento en el diagnóstico de raquitismo, pero no permite diferenciar entre sus distintas causas. Si bien todo el

ROL DE LAS IMÁGENES EN EL ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO CALCIO-FOSFORO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

esqueleto está involucrado en la enfermedad y los cambios pueden estar presentes en cualquiera de las zonas de crecimiento óseo, las radiografías de rodilla y muñeca en proyección anteroposterior (AP) son las indicadas en su estudio, en especial en su detección precoz y en el control post tratamiento, por representar las áreas de más rápido crecimiento óseo a nivel de la tisis o cartílago e crecimiento.

Los hallazgos radiológicos pueden preceder a las manifestaciones clínicas y ser descubiertos en forma incidental en estudios efectuados por otros motivos, como por ejemplo una radiografía de mano para estudio de edad ósea.

Las manifestaciones radiológicas pueden ser características y pueden variar con la edad.

Hallazgos radiológicos

- Osteoporosis con signos de desmineralización ósea.

- Ensanchamiento de la fisis o cartílago de crecimiento, por aumento del cartílago no calcificado, que es radiolúcido.

- Metáfisis ensanchadas, de contornos irregulares, "deshilachadas".

- Deformación "en copa" de las metáfisis, más común en niños mayores de 6 meses.

- Disminución o pérdida de la línea densa de calcificación provisoria normalmente presente en el extremo metafisario de la zona de crecimiento.

- Patrón trabecular óseo anormal.

- Retardo en la aparición de los huesos del carpo, lo que puede mostrar un aparente retraso en la edad ósea.

- Disminución en el tamaño y en el grado de osificación de las epífisis, con márgenes mal definidos.

- En las diáfisis la cortical aparece fina, con mala diferenciación entre corteza y médula ósea.

- Fracturas frecuentes en las formas más graves.

- Engrosamiento perióstico a lo largo de las metáfisis y diáfisis.

- Arqueamiento e incurvación de los huesos largos de las extremidades inferiores, coxa vara, genu valgo y genu varo son hallazgos comunes en niños que ya están caminando.

- En los niños menores de 6 meses puede haber con más frecuencia alteraciones en el cráneo, incluyendo deformidad postural por osteoporosis y fragilidad ósea, craneotabes (es un signo clínico que ocurre por disminución en la consistencia del cráneo y puede manifestarse como zonas de depresión del cráneo), marcada osteoporosis del macizo facial, que puede contrastar con zonas de aspecto normal como las piezas dentarias y dar un aspecto de "dientes flotantes" en casos extremos, retardo de osificación de las fontanelas y de las suturas craneanas.

- Las alteraciones del tórax son también más frecuentes en niños menores, incluyendo escápulas transparentes o casi invisibles, deformidades del tórax y de la parrilla costal con "rosario raquítico" por ensanchamiento de las uniones costocondrales, ensanchamiento de los extremos de las extremidades óseas, xifoscoliosis,

- Signos de osteomalacia en niños mayores, con engrosamiento de las trabéculas óseas y adelgazamiento del hueso cortical, con reblandecimiento de los huesos, secundario a la mineralización inadecuada, con un exceso de acumulación de tejido osteoide.

-En casos avanzados pueden observarse fracturas por insuficiencia o zonas de Looser, que se manifiestan como finas imágenes lineales radiolúcidas perpendiculares a la corteza ósea en los huesos largos y son bilaterales.

Cambios post tratamiento

La radiografía simple es muy útil como un parámetro de la respuesta al tratamiento médico.

ROL DE LAS IMÁGENES EN EL ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO CALCIO-FOSFORO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Los primeros signos de curación y de respuesta al tratamiento son la remodelación de las metáfisis y en especial la reaparición de las zonas de calcificación provisoria de las metáfisis, que aparece como una línea densa en las metáfisis. Luego hay osificación progresiva, normalización del espacio entre la metáfisis y las epífisis y los contornos de la cortical de las epífisis se hacen más netos.

Los signos radiológicos pueden desaparecer rápidamente y persistir las deformidades óseas en especial en las extremidades inferiores.

HIPERPARATIROIDISMO

Hallazgos radiológicos

Hiperparatiroidismo primario.

- Osteoporosis difusa generalizada

- Trabéculas óseas gruesas

- Deformidad de las metáfisis

-Zonas radiolúcidas bien definidas en el hueso, que pueden producir expansión ósea y adelgazar la corteza. Estas pueden observarse en la radiografía simple y en especial en la RM, donde se presentan con niveles líquido-líquido en su interior.

- Reabsorción ósea, especialmente el margen radial de las falanges medias de los dedos, en el aspecto medial y lateral de las clavículas, costillas, articulaciones sacroilíacas, huesos del tarso, tuberosidades isquiáticas, húmeros, cuellos femorales, crestas ilíacas, escápulas.

- Lesiones erosivas de la calota craneana, la que aparece heterogénea, con aspecto moteado, granular o con patrón de vidrio esmerilado.

- Osteítis fibrosis quística, esclerosis parcheada del cráneo, invaginación basilar.

- Deformidad y concavidad de los cuerpos vertebrales, xifosis, escoliosis

- Deformidad de la pelvis

- Fracturas patológicas

- Epifisiolisis femoral proximal.

- Nódulo paratiroídeo en US cervical.

- Estudio de Medicina nuclear sugerente de nódulo paratiroídeo funcionante.

- Nefrocalcinosis

- Osteoesclerosis

- Calcificaciones de las partes blandas: subcutáneas, periarticulares, viscerales o vasculares, que pueden producir erosiones óseas.

-Nefrocalcinosis en la US.

Hiperparatiroidismo secundario.

-Generalmente es sinónimo de osteítis fibrosa quística, e asocia a osteodistrofia renal y los hallazgos pueden ser similares al hiperparatiroidismo primario.

- La reabsorción ósea y osteopenia son similares al hiperparatiroidismo primario pero son mucho más comunes.

- La reabsorción ósea subperióstica que compromete los dedos, incluyendo la apófisis ungeal de las falanges distales y el aspecto radial de las falanges medias y proximales, los márgenes de las costillas, el margen medial de los húmeros, fémures, tibia, tuberosidades isquiáticas, trocánteres femorales, borde inferior del

ROL DE LAS IMÁGENES EN EL ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO CALCIO-FOSFORO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

extremo distal de las clavículas, superficie anterior de los calcáneos.

- En niños mayores, la reabsorción ósea es más comúnmente detectada en el aspecto radial de las falanges media y proximal de los dedos índices y medios.

- Puede haber también reabsorción ósea intracortical, endosteal, subligamentosa, subcondral.

- - Artropatía erosiva

-Tumores pardos en varios sitios incluyendo las vértebras, son más frecuentes en las formas primarias.

- Fracturas patológicas, más comunes en las metáfisis de los huesos largos, distales de los radio y proximales de los húmeros, distales de los fémures y cabezas de metacarpianos y metatarsianos

- Osteoporosis, osteomalacia

- Osteoesclerosis y calcificaciones de las partes blandas son más raras en la forma primaria.

- Aumento de tamaño de las glándulas paratiroides en US.

HIPOPARATIROIDISMO

Puede ser idiopático (primario) o secundario, generalmente postquirúrgico .

La forma neonatal es generalmente secundaria a hiperparatiroidismo materno con hipoparatiroidismo neonatal transitorio

Hallazgos radiológicos

- Engrosamiento de la calota craneana, de los huesos temporales, de los huesos faciales

- Zonas focales o generalizadas de esclerosis ósea: metáfisis, crestas ilíacas, cuerpos vertebrales

- Cambios vertebrales sugerentes de espondiloartritis anquilosante.

- Cierre prematuro de las fisis y cartílagos de crecimiento

- Pérdida de la tubulación normal de los metacarpianos.

- Hiperostosis frontal interna.

- Alteraciones en los dientes: Irregularidad de las raíces dentales, retardo en la erupción dentaria, engrosamiento de la lámina dura.

- Calcificaciones en las partes blandas de la piel y de los músculos.

- Ensanchamiento de las suturas del cráneo, por aumento de la presión intracraneana

- Calcificaciones intracraneanas de los ganglios basales, plexos coroideos, vasculares, perivasculares de la sustancia blanca y hemisferios cerebrales y cerebelosos.

PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO- PSEUDOPSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

Las alteraciones radiológicas son similares en ambas entidades.

Alteraciones radiológicas

- Engrosamiento de la calota craneana

- Extensas calcificaciones cerebrales bilaterales y simétricas de los núcleos dentados, que pueden ser evidentes en Tomografía Computada o en Resonancia Magnética.

ROL DE LAS IMÁGENES EN EL ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO CALCIO-FOSFORO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

- Estenosis espinal, compresión de la médula espinal por tubérculo óseo en el foramen magno.
- Osificación del ligamento longitudinal vertebral posterior.
- Calcificaciones en las partes blandas.
- Acortamiento y deformidad desproporcionada de los metacarpianos, metatarsianos y falanges de pies y manos
- Fusión prematura de las epífisis de las manos, deformidad en copa de epífisis de las falanges, sindactilia.
- Incurvación de huesos largos, coxa vara, coxa valga.
- Si hay asociación con hiperparatiroidismo, puede haber signos de reabsorción ósea subperióstica, zonas osteolíticas por tumores pardos o quistes óseos, episiolisis femoral proximal, zonas focales de osteoesclerosis, osteopenia.

OSTEODISTROFIA RENAL

La osteodistrofia renal corresponde a un conjunto de alteraciones musculoesqueléticas secundarias a insuficiencia renal crónica. La falla renal está presente antes de los cambios esqueléticos, los que pueden aparecer en un tiempo variable según la edad.

Hallazgos radiológicos

Son similares a los ya descritos en un párrafo anterior, aunque pueden variar en intensidad.

- Signos de raquitismo: El raquitismo en la osteodistrofia renal es indistinguible de las otras causas.
- Osteoporosis, osteomalacia.
- Signos de hiperparatiroidismo secundario: Reabsorción ósea subperióstica, cortical, subcondral, cartilaginosa (condrocalcinosis), trabecular, endosteal, subligamentosa, destrucción ósea (tumor pardo) más común en hiperparatiroidismo primario
- Epifisiolisis o separación metafisiaria, particularmente de los cabezas femorales
- Reacción perióstica con formación de hueso nuevo.
- Calcificaciones en las partes blandas: Arteriales, periarticulares, subcutáneas y pueden producir erosión ósea. Las calcificaciones pueden ser de mayor tamaño y presentarse como masas de aspecto tumoral (calcinosis tumoral).
- Osteoesclerosis: Es una de las alteraciones más comunes y puede corresponder a la única manifestación radiológica de osteodistrofia renal. En el estudio radiológico el hueso aparece presenta un aspecto “gredoso” en forma difusa, bandas densas en los cuerpos vertebrales con aspecto en “polera de rugby” y también en pelvis costillas, huesos largos, huesos faciales, base de cráneo.
- Fracturas – predisposición a fracturas con traumas menores o espontáneas (cuerpos vertebrales, pubis, costillas, metáfisis de huesos largos.

ALTERACIONES PARATIROIDEAS EN PEDIATRÍA

Dra. María Loreto Reyes
Departamento de Endocrinología, Unidad de Endocrinologia Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La patología paratiroidea en pediatría es poco frecuente; pero con alto riesgo vital y complicaciones a corto y largo plazo. La hipocalcemia por hipoparatiroidismo puede llevar a la muerte, retraso del desarrollo psicomotor que puede tener secuelas permantentes, y por otra parte puede llevar a mal incremento pondoestatural.

La hormona paratiroidea (PTH) tiene como rol fundamental mantener el calcio extraceluar en un estrecho rango fisiológico. Debido a esto tiene una regulación muy fina y de tiempo muy corto. Por una parte es regulada río arriba por el receptor sensor de calcio (CaSR), que como su palabra lo dice sensa el calcio extracelular y en la paratiroides regular la producción de PTH y en el riñon, la excreción de calcio. Posteriormente, PTH en este rol, estimula la actividad de la enzima vitamina D 1 alfa hidroxilasa, aumentando los niveles séricos de 1,25 dihidroxivitamina D, y en aumentando la resorción ósea. Lo primero lleva a un aumento de la absorción intestinal de calcio, y lo último a la salida de calcio del hueso.

Dentro de estas patologías podemos encontrar 2 grandes grupos: los que se comportan como una falta de acción de hormona tiroidea y los que, por contraste, con aumento de la acción.

El primer grupo se caracteriza por hipocalcemia e hiperfosfemia. La PTH puede estar baja, en los pacientes en que hay una disminución de la síntesis o secreción de hormona paratiroidea, o alta, en los pacientes en que existe una resistencia a PTH. La calciuria es muy útil en el diagnóstico diferencial, pues si esta alta, la enfermedad más probable es la Hipocalcemia hipercalciurica familiar debido a una mutación activante del CaSR.

La causa más frecuente de hipoparatiroidismo es el Síndrome de Di George debido a la deleción 22q11.2. Lo que debe hacer sospechas este síndrome es la presencia de dismórfias y/o cardiopatías entre otros. Las otras causas son muy numerosas y raras, mutaciones en genes asociados directamente con la síntesis de PTH, enfermedades mitocondriales, causas adquiridas, especialmente autoinmune. Dentro de las genéticas cabe destacar las mutaciones en el complejo de la proteína Gs, que da origen a distintos fenotipos, algunos que se presentan solo con hipocalcemia y PTH inapropiadamente alta, o asociado a osteodistrófia de Albright, osteoma cutis, y otras endocrinopatías, especialmente el hipotiroidismo.

Los hiperparatiroidismos son más raros. La mayoría de ellos son causados por mutaciones genéticas. Las mutaciones esta vez inactivantes del CaSR llevan a un cuadro que se puede presentar con hipercalcemia severa en el neonato o cuadros más leves de hipercalcemia. Una vez más, lo que hace sospechar el diagnóstico es la presencia de hipocalciuria. También puede formar parte de la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo II o ser un hiperparatiroidismo familiar asilado. También existe aquel asociado a tumor mandibular. Otra causa en la que existe un aumento de la acción de hormona tiroidea, pero con niveles bajos de PTH es la displasia de Jansen, debido a una mutación activante del receptor de PTH. Además de la hipercalcemia se observa una displasia esquelética con talla baja severa.

Por el riesgo vital y complicaciones de estas enfermedades, el punto más importante a discutir es el manejo agudo, con toma de una muestra crítica para PTH, antes de la corrección de la hipo o hipercalcemia y su diagnóstico diferencial posterior.

Con respecto al manejo, a modo general las hipopartiroidismo se tratarán con calcitriol y suplementos de calcio, fundamentalmente como quelante para disminuir la hiperfosfemia, y si la hipercalciuria es un problema, se puede agregar hidroclorotiazidas. Será muy importante monitorizar la calcemia, crecimiento y nefrocalcinosis.

En los hiperparatiroidismo el manejo es muy dependiente de la causa. Muchas veces será necesaria para paratiroidectomía total. En el momento agudo o si la paratiroidictomía no es una opción, el uso de bifosfonatos o cinacalcet.

En resumen, esta es una patología con riesgo importantes, en cuyo diagnóstico es muy importante, la historia, examen físico y exámenes de laboratorio. La mayoría de las causas tienen un tratamiento no exento de efectos secundarios, y que en la edad pediátrica requiere un seguimiento estrecho.

REFERENCIAS:

1. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/?term=hyperparathyroidism
2. En: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Eighth Edition, 2013. Silverberg SJ, Primary Hyperparathyroidism; pag 543
3. En: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Eighth Edition, 2013. Andrew Arnold and Stephen J. Marx. Familial Primary Hyperparathyroidism (Including MEN, HH, and HPT-JT); pag 553
4. En: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, Eighth Edition, 2013. Mishaela R. Rubin and Michael A. Levine. Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism; pag 579.

BONE LOSS AMONG PATIENTS WITH ANOREXIA NERVOSA

Catherine M. Gordon, MD, MSc
Chief, Division of Adolescent Medicine, Hasbro Children's Hospital. Professor of Pediatrics, Brown University.

Bone loss and early osteoporosis are common complications that can stem from an eating disorder. Hormonal abnormalities can predispose to alterations of bone turnover, including decreased bone formation and increased bone resorption. This 'uncoupling' of osteoblast and osteoclast function can lead to the rapid skeletal losses seen. The lecture will review the endocrinologic profile associated with anorexia nervosa, as well as therapeutic strategies that have been used to counter bone loss. Hormonal therapies will be reviewed, as well as mechanical stimulation and supplements as potential treatments. The challenges that can arise in the assessment of bone density and skeletal health in these underweight girls will be reviewed, including the young adolescent who presents with delayed puberty and short stature, as part of her illness.

1. Gordon CM. Functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med 2010;363(4):365-71.

2. Misra M, Klibanski A. Bone metabolism in adolescents with anorexia nervosa. J Endocrinol Invest. 2011 Apr;34(4):324-32

3. DiVasta AD, Feldman HA, Giancaterino C, LeBoff MS, Rosen CJ, Gordon CM. The effect of gonadal and adrenal steroid therapy on skeletal health in adolescents and young women with anorexia nervosa. Metabolism 2012;61(7):1010-20.

4. Donaldson AA, Gordon CM. Bone health in adolescents. Contemporary Pediatrics 2013;30(4):14-20.

5. Katzman DK, Misra M. Bone health in adolescent females with anorexia nervosa: what is a clinician to do? Int J Eat Disord. 2013;46(5):456-60.

MECANISMOS DEL FRACASO DE LA PÉRDIDA PONDERAL POST CIRUGÍA BARIÁTRICA

Josep Vidal
Unidad de Obesidad, Hospital Clínic, Barcelona, España.

La cirugía bariátrica (CB) es hoy día el tratamiento más efectivo para conseguir una reducción de peso marcada y sostenida en el tiempo en pacientes con obesidad grave. Sin embargo, en un porcentaje aproximado del 10 al 20% de las personas la CB permite llegar sólo a una pérdida de peso considerada insuficiente. Hoy día se desconoce en gran parte la causa de tal fracaso y es a la revisión de los mecanismos potencialmente implicados a lo que se refiere esta presentación. Conocer mejor los determinantes del fracaso de pérdida de peso tras CB podría ayudar a seleccionar mejor los candidatos, definir la técnica quirúrgica más apropiada para cada paciente y/o dilucidar dianas terapéuticas futras para el tratamiento médico de la obesidad.

Diversos estudios han evaluado el valor de parámetros clínicos previos a la cirugía para predecir la variabilidad en la pérdida de peso tras CB. Tras análisis simultáneo de 20 variables Hatoum et al han propuesto que factores como el IMC, nivel de actividad física, presencia de diabetes y nivel educativo antes de la cirugía se relacionan con la pérdida de peso al año de la CB. Sin embargo estos autores reconocen que tales factores, así como factores psicológicos, explicarían sólo un porcentaje pequeño de la variabilidad. Los datos sugieren por tanto que otros factores biológicos no evaluados influyen en la respuesta ponderal tras CB.

Pérdida de peso y compensación hormonal

Diversas evidencias sugieren que los efectos de diversas técnicas de CB sobre el peso corporal van más allá de la restricción o la malabsorción calórica e incluyen cambios en la secreción de hormonas gastrointestinales (GI) como ghrelina (secretada en estómago), GLP-1 y PYY (producidas por células L del intestino). En la pérdida tras dieta se produce una respuesta sincrónica en estas hormonas tendente a limitar la pérdida ponderal [descenso en ghrelina (orexígena) y atenuación aumento GLP-1 y PYY (anorexígenas)]. Estudios de Le Roux y colaboradores han demostrado que en pacientes con fracaso en la pérdida ponderal tras BPG se produce un menor aumento en la secreción de hormonas anorexígenas como GLP-1 y PYY que en pacientes con éxito en la pérdida ponderal. Dirksen et al han ampliado estas observaciones demostrando que el fracaso en la pérdida ponderal se acompaña también de menor reducción en los niveles de ghrelina tras la ingesta. Datos de nuestro grupo corroborarían estos hallazgos. Debe reconocerse de todos modos que estos estudios muestran asociación entre cambios hormonales y grado de respuesta ponderal, no pudiéndose establecer a día de hoy por tanto una relación de causalidad entre ambas observaciones.

Las células L del intestino producen además de GLP-1 y PYY otra hormona llamada GLP-2. Esta no tiene efectos sobre el apetito pero pudiera estar implicada en la respuesta ponderal tras CB por ser un factor trófico de la mucosa intestinal y facilitar la absorción de nutrientes. Distintos ensayos clínicos en marcha están evaluando el uso de análogos de GLP-2 como tratamiento del síndrome de intestino corto. Cabe destacar que estudios en humanos y roedores muestran hipertrofia de vellosidades intestinales tras CB. Es plausible, por tanto, que sobre ello pueda influir GLP-2. Aunque obtener muestras de tejido intestinal en pacientes sometidos a BPG tiene limitaciones obvias, recientemente se ha visto que la concentración plasmática de citrulina es un indicador de masa intestinal en animales y humanos y ello abre la posibilidad de estudiarlo como posible factor asociado al fracaso en pérdida ponderal en humanos.

Pérdida ponderal y compensación metabólica

Ante la restricción calórica, asociada o no a CB, el organismo responde reduciendo el gasto metabólico en reposo (GMR). Recientemente se ha visto que esta respuesta es variable entre sujetos que siguen una dieta muy baja en calorías y que tal variabilidad se asocia a diferente pérdida de peso tras la intervención dietética. En dicho estudio la variabilidad en la caída del GMR tras restricción calórica se explica en gran parte por variaciones en la pérdida relativa de masa magra (MM, el principal determinante del GMR). Si bien solemos asumir que la pérdida de peso por restricción calórica está constituida en un 21% por MM y 79% por masa grasa (MG), estudios de nuestro grupo y otros muestran que el cambio en la composición corporal tras CB es variable. Datos preliminares de nuestro grupo sugieren que tras gastrectomía vertical pero no tras bypass gástrico, el cambio inicial en la masa magra pudiera tener un impacto sobre la ulterior pérdida ponderal. Sin embargo, otros estudios ponen en duda que al GMR en pacientes con escasa pérdida ponderal tras CB difiera significativamente de aquellos con éxito en la pérdida de peso.

MECANISMOS DEL FRACASO DE LA PÉRDIDA PONDERAL POST CIRUGÍA BARIÁTRICA

Otros factores

La obesidad es una enfermedad con una fuerte base genética y genes como MC4R y FTO han sido asociados con obesidad en múltiples estudios. Sin embargo, en los pocos en que se ha estudiado la relación entre genes asociados a obesidad y respuesta a CB, los resultados han sido poco concluyentes.

Estudios recientes han asociado cambios en la microbiota intestinal con la consecución de una pérdida de peso sostenida tras el bypass gástrico. Otros estudios han asociado también cambios en sales biliares y cambios en el metabolismo energético tras CB. Sin embargo, en ninguno de ellos se ha comparado la respuesta entre sujetos con pérdida de peso adecuada o no adecuada.

Conclusiones

A pesar de que parecería que factores biológicos determinan la respuesta ponderal tras CB, hasta la fecha no se han podido identificar de manera fehaciente los mecanismos implicados.

Referencias

1. Hatoum I et al. Capacity for Physical Activity Predicts Weight Loss After Roux-en-Y Gastric Bypass, Obesity 2008;17:92-9

2. Sumithran M et al. Long-Term Persistence of Hormonal Adaptations to Weight Loss, N Engl J Med 2011;365:1597-604

3. Le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenius A, Lönroth H, Fändriks L, Ghatei MA, Bloom SR, Olbers T. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. Ann Surg. 2007 Nov;246(5):780-5.

4. Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Kielgast U, Jacobsen SH, Clausen TR, Worm D, Hartmann B, Rehfeld JF, Damgaard M, Madsen JL, Madsbad S, Holst JJ, Hansen DL. Gut hormones, early dumping and resting energy expenditure in patients with good and poor weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. Int J Obes (Lond). 2013 Feb 19. doi: 10.1038/ijo.2013.15.

5. Jepessen P et al. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel síndrome, Gut 2011; 60:902-914

6. Pascal C et al. Postabsortive Plasma Citrulline Concentration Is a Marker of Absortive Enterocyte Mass and Intestinal Failure in Humans, Gastroenterology, 2000;119:1496-1505

7. Byrne NM et al. Does metabolic compensation explain the majority of less-than-expected weight loss in obese adults during a short-term severe diet and exercise intervention?, Int J Obes. 2012;36(11):1472-8

8. Sarzynski M et al. Associations of markers in 11 obesity candidate genes with maximal weight loss and weight regain in the SOS bariatric surgery cases, 2011; 35, 676-683

IMPACT OF SUBCLINICAL THYROID DYSFUNCTION IN DIABETIC COMPLICATIONS

Mario Vaisman M.D.
Professor of Endocrinology, Federal University Río de Janeiro, Brazil.

Diabetes mellitus (DM) and thyroid dysfunction (TD) are the two most common endocrine disorder in clinical practice. In the general population , the prevalence of TD varies from 6.6% to 13.4 % according to different studies . In diabetic patients , thyroid dysfunction has greater variability . It is more prevalente in DM1, around 30%.

Several genes are involved in gluconeogenesis , glycogen metabolism and insulin signaling regulated by thyroid hormones have been identified. Increased hepatic glucose mediated GLUT -2 . Increased rates of gluconeogenesis and glicogenolisis. Increased lipolysis and lipogenesis - stimulating hepatic gluconeogenesis.

Overt hyperthyroidism is recognized as a promoter of hyperglycemia, leading to glucose intolerance and even ketoacidosis in patients with diabetes. There is a reduction in the half -life of insulin and an increased release of biologically inactive insulin precursors.

On the contrary, in hypothyroidism there is a reduction of the hepatic glucose production and a decreased need of insulin. Studies have shown that recurrent episodes of hypoglycemia may occur and precede the clinical disease . This is due to changes in utilization of glucose in insulin-mediated peripheral tissues.

In patients with only an abnormaly high TSH, subclinical hypo (SCH), there is a blunted response to exercise, a high levels of insulin requirement , possible association with insulin resistance, an association with metabolic syndrome and steatosis. Subclinical hypothyroidism may interfere with beneficial adaptations on muscle metabolism and physical fitness that typically occur with weight loss and increased physical activity. These data support an important role of treatment of SCH in support metabolic control and insulin sensitivity.

The normalization of TSH, after T4 replacement, resulted in a decrease in the level of fasting insulin , fasting and postprandial glucose , CRP and lipids . Higher CRP associated with fasting hyperinsulinemia before insulin resistance has been evidenced in most pacientes with SH . These data support an important role of treatment of SH in support of glucose regulation .

A study performed in Taiwan with DM2 patients with and without SCH showed an increased risk of diabetic nephropathy in patients with DM2 HSC vs euthyroid (n: 588) and an increased risk for cardiovascular events, in four years of follow up. Acho que valeria a pena colocar mais alguns estudos deste gênero.

Another study, from Korea, showed an association between SCH and severe diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes.

EFECTO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN EL MANEJO DE LA DEPRESIÓN. PERSPECTIVA ENDOCRINOLÓGICA

Dr. Claudio Liberman G.
Profesor Asociado Universidad de Chile.

Introducción

La relación entre función tiroidea y depresión ha sido reconocida desde mucho tiempo. Por una parte los pacientes con trastornos tiroideos son más susceptibles de presentar síntomas depresivos y por otra los pacientes con depresión suelen tener cambios en la función tiroidea tales como: elevación de la T4 sérica, disminución de la T3 sérica, elevación de la T3 reversa, aumento de los niveles de anticuerpos anti-tiroideos, respuesta plana de TSH frente al estímulo con TRH y altas concentraciones de TRH en el líquido cefalorraquídeo (1).

La presencia de enfermedad tiroidea definitiva en pacientes con depresión es infrecuente. Aproximadamente entre 1 y 4% de aquellos diagnosticados con trastornos afectivos presentan hipotiroidismo clínico; esta cifra aumenta a 4-40% si se consideran los casos de hipotiroidismo subclínico (2)

Por otra parte se ha reportado que la adición de hormona tiroidea al tratamiento con antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS) puede aumentar el efecto antidepresivo. Existe una gran cantidad de trabajos del área psiquiátrica que apoya la validez de este efecto. Sin embargo, no todos los estudios han demostrado efectos positivos, e incluso en varios de ellos se reportan efectos secundarios debido a la elevación de los niveles de hormona tiroidea en el plasma.

Efectos de las hormonas tiroideas en el cerebro adulto

En estudios experimentales se ha visto que la mayor parte de la T4 entra al SNC mediante transportadores específicos como la transtiretina cerebral (TTR). Esta proteína es sintetizada en el plexo coroideo y luego secretada hacia el líquido cefalorraquídeo. Se han reconocido otros transportadores como OATP1C1 (Polipéptido 1 transportador de aniones orgánicos) que facilita la entrada de T4 y MCT8 (Trasportador 8 de monocarboxilasa) que permite la entrada de T3. Por otra parte, en las células de la glía y en algunas neuronas se produce la deyodación de la T4 generándose T3 intracelular, el que a su vez actúa a nivel del receptor nuclear tiroideo: En adultos este receptor corresponde en su mayor parte a la isoforma alfa (THR-α).

La deiodinación es catalizada por la deyodasa tipo 2 (DIO 2) mientras que la inactivación de T4 es mediada por la deyodasa tipo 3 (DIO 3). Las actividades de ambas enzimas están finamente reguladas de acuerdo a la disponibilidad del sustrato (T4) y la actividad metabólica neuronal.

Manifestaciones neuropsiquiátricas en trastornos tiroideos

En enfermedades primarias tiroideas se han reportado una serie de síntomas psiquiátricos como disforia, ansiedad, irritabilidad, labilidad emocional y déficit atencional. Estos síntomas son frecuentes en los pacientes con hipertiroidismo.

En cambio en pacientes con hipotiroidismo hay predominio de síntomas depresivos como apatía, letargia y trastornos cognitivos que pueden llegar a cuadros de pseudodemencia. Esto último es más frecuente en adultos mayores.

Sin embargo, en el hipertiroidismo también se pueden presentar síntomas depresivos en un alto porcentaje de los casos (31-69%).

Mecanismos de potenciación de antidepresivos con T3

Las hormonas tiroideas son importantes en la síntesis proteica y el metabolismo de cualquier órgano, incluyendo al cerebro. La T4 es considerada una pro-hormona con escasa actividad intrínseca. La T3 actúa estimulando la expresión génica y potenciando la neurogénesis en el SNC. En modelos animales se ha visto que con fluoxetina modula la transcripción de genes que modifican el mRNA de receptores 5-HT1a y 5-HT1b (3). La conversión de T4 en T3 ocurre intracelularmente; probablemente la mayor concentración de T3 intracelular podría potenciar los efectos antidepresivos de este fármaco. Se ha demostrado que el polimorfismo del gen de DIO2 (Thr92AlaD2) podría asociarse con una menor disponibilidad de T3 a nivel del SNC. Hipotéticamente los pacientes depresivos portadores de este polimorfismo se beneficiarían con terapias de antidepresivos combinados con T3 (4). Por otra parte se sabe que T3 actúa como neurotransmisor del sistema monoaminérgico. Esto se ha documentado en modelos animales con acción de esta hormona a nivel del núcleo rafe, sitio donde convergen múltiples vías de tipo serotoninérgicas.

Uso de T3 en conjunto con antidepresivos tricíclicos

T3 ha sido utilizado en conjunto con antidepresivos tricíclicos incrementando su respuesta especialmente en cuadros de depresión resistente a la terapia. Los

EFECTO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN EL MANEJO DE LA DEPRESIÓN. PERSPECTIVA ENDOCRINOLÓGICA

estudios iniciales fueron realizados en 1969 por Prange et al., y constituyen la primera evidencia de un efecto potenciador de antidepresivos con hormonas tiroideas (5).

Dos metaanálisis de coadministración de T3 con antidepresivos tricíclicos han sido publicados. Uno de ellos analizó el "efecto acelerador" (acortamiento del intervalo de espera del efecto antidepresivo) y el otro el "efecto potenciador" (aumento de la respuesta al antidepresivo). Los estudios de aceleración fueron positivos observándose una respuesta favorable en mujeres más que en hombre.

Uso de T3 con inhibidores de la re-captación de serotonina (SSRIs)

Recientemente se han publicados varios trabajos que han examinado la potenciación de estos fármacos con la adición de T3. Los resultados también han sido variables, en algunos trabajos se han reportado resultados positivos y en otros negativos o neutros. La tolerabilidad en general ha sido buena.

Nuestro grupo realizó un estudio controlado, randomizado, doble ciego en un grupo de mujeres con un primer episodio de depresión. Un grupo recibió fluoxetina + T3 y otro grupo fluoxetina + placebo. Después de 2 meses no hubo diferencias significativas en el test de Ham (grado de depresión) ni cambios en el flujo cerebral (Spect cerebral) a pesar de una reducción significativa en los niveles séricos de TSH (6).

Seguridad y enfoque endocrinológico

En endocrinología no hay consenso respecto al uso de hormona tiroidea en pacientes eutiroideos con depresión. En cambio en pacientes hipotiroideos se recomienda usar T4 en monoterapia (7). Varios estudios han comparado el efecto de T4 aislado vs T3/T4 combinado sin haberse encontrado diferencias significativas entre estas dos formas de tratamiento. Con estudios de calidad de vida (Quality-Life Scores) se ha demostrado cierta ventaja con el tratamiento de T3/T4 combinado. Sin embargo, no hay seguimientos en el largo plazo.

Los pacientes eutiroideos tratados tienen mayor riesgo de desarrollar síntomas y signos de tirotoxicosis. Cuando hay antecedentes de hipertensión arterial, arritmia o hiperglicemia la hormona tiroidea puede agravar estas condiciones (8). Los pacientes con hipertiroidismo subclínico también pueden desarrollar osteopenia/osteoporosis, siendo esta condición más frecuente en mujeres postmenopáusicas (9). En el adulto mayor hay mayor frecuencia arritmia supraventricular (10).

Todo paciente en tratamiento acelerador o potenciador con hormonas tiroideas debe ser regularmente controlado por un endocrinólogo (además del psiquiatra). Se recomienda evaluar cada 1-2 meses los niveles de TSH, T4 libre, T3 libre.

Referencias Seleccionadas

1. Linkowski P, Brauman H, Mendlewicz J. Thyrotropin response to thyrotropin releasing hormone in unipolar and bipolar affective illness. J Affect disord 1981; 3 (1): 9-16

2. Rosenthal LJ, Goldner WS, O´Reardon JP. T3 Augmentation in major depressive disorders: safety considerations. Am J Psychiatry 2011; 11: 168: 1035-1040

3. Lifschytz T, Segman R, Shalom G, et al. Basic mechanisms of augmentation of antidepressant effects with thyroid hormone; Current Drug Targets 2006; 7: 203-210

4. Butler PW, Smith SM, Lindeman JD, et al. The Thr92Ala5'Type 2 gene polymorphism is associated with a delayed triiodothyronine secreton in response to the thyrotropin-releasing hormone-stimulation test: a pharmacogenic study. Thyroid 2010; 20 (12): 1407-1412

5. Prange AJ, Wilson IC, Rabon AM, et al. Enhancement of imipramine antidepressant activity by thyroid hormone. An J Psychiatry, 1969; 126: 457-469

6. Araya V, Massardo T, Fiedler J, et al. Thyroid and Parathyroid Diseases. New insight into some old and new issues. Edited by: Prof. Laura Sterian Ward. Chapter 17: Depressive disorders and thyroid function. Págs. 259-278, 2012

7. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists: American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract 2002; 8: 457-469

8. Osei K, Falko JM, O´Dorisio TM, et al. Decreased serum C-peptide/insulin molar ratios after oral glucose ingestión in hyperthyroid patients. Diabetes Care 1984; 7: 471-475

9. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, et al. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. J Clin Endocrinol 1996; 81: 4278-4289

10. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, eta la. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. JAMA 2006; 295: 1033-1041

NOVEDADES EN INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Dr. Alejandro Martínez Aguayo
División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El desarrollo de nuevas técnicas de estudio molecular han permitido elucidar las etiologías de varias causas de insuficiencia suprarrenal primaria. El Nuclear Receptor Subfamily 0, Group B, Member 1(MIM; *300473; NR0B1) y Nuclear Receptor Subfamily 5, Group A, Member 1(MIM; +184757; NR5A1) regulan varios aspectos del desarrollo embriológico suprarrenal y reproductivo. El espectro fenotípico de las mutaciones de éstos genes son amplios y principalmente modulados por factores epigenéticos y otros genes.

La mutación en NR0B1 ó DAX1 se ha asociado clásicamente a hipoplasia suprarrenal congénita ligada al cromosoma X e hipogonadismo hipogonadotrófico. Sin embargo, también a deficiencia aislada a mineralocorticoides, pubertad precoz periférica, insuficiencia suprarrenal tardía y alteraciones en la espermatogénesis.

En relación a mutaciones en el NR5A1 ó SF1, hay un deterioro de la síntesis de andrógenos que contribuye significativamente al fenotipo. La insuficiencia suprarrenal primaria perdedora de sal en sujetos 46,XY con desordenes del desarrollo sexual (DSD) y presencia de restos Müllereanos es rara. Sin embargo, el espectro fenotípico en 46, XY con DSD varía desde mujeres 46, XY con cintillas gonadales y restos Müllereanos, sujetos 46, XY con testículos en la zona inguinal, hipospadias perineo-escrotal severa.1

En la deficiencia familiar de glucocorticoides , ocurre una falla primaria en la producción de glucorticoides, se ha asociado a mutaciones en el receptor de ACTH (Deficiencia familiar de glucocorticoides tipo 1; MIM #607397; MC2R), en su proteína accesoria (Deficiencia familiar de glucocorticoides tipo 2; MIM #607398; MRAP), a algunas mutaciones en la proteína reguladora de esteroidogénesis aguda (Deficiencia familiar de glucocorticoides tipo 3; MIM *600617; STAR). Recientemente se ha descrito asociada a "Minichromosome Maintenance, S. Cerevisiae, Homolog Of, 4" (MIM; *602638; MCM4) y al "Nicotinamide Nucleotide Transhydrogenase" (MIM; *607878; NNT), genes involucrados en la replicación del ADN y en la defensa antioxidante, respectivamente.2

Síndrome de "Intrauterine Growth Retardation, Metaphyseal Dysplasia, Adrenal Hypoplasia Congenita, And Genital Anomalies" (IMAGe; MIM; 300290) se caracteriza por restricción de crecimiento intrauterina, hipoplasia suprarrenal congénita, alteraciones a nivel genital. Es un síndrome de "sub-crecimiento" con consecuencias de riesgo vital. Se han reportado una serie de casos esporádicos y familiares. A pesar de tener compromiso multi-sistémico no se ha podido identificar una deleción. En 7 casos se ha identificado una segregación en una región en el brazo corto del cromosoma 11 de 11.2 Mb. Tanto el patrón de herencia como el estudio de éste locus sugieren mutaciones en el gen Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1C; (MIM; *600856 ; CDKN1C). El análisis familiar es sugerente imprinting, en el cual solo la madre transmite la mutación que resulta en IMAGe; la ubicación de la mutación altera el sitio de unión de otra proteína "Proliferating Cell Nuclear Antigen" (MIM; *176740 PCNA). Dependiendo de la ubicación de mutaciones en CDKN1C, también se han asociado a un síndrome de sobre-crecimiento, el Síndrome de Beckwith-Wiedemann.3

Estos hallazgos amplían el conocimiento del espectro de mecanismos patogénicos asociados a insuficiencia suprarrenal primaria, los cuales pueden ser útiles para predecir no solo fertilidad, necesidad de remplazo hormonal, sino también falla de otros órganos no endocrinos y desarrollo de neoplasias. Durante la presentación se describirán los fenotipos caracterizados y se explicará la fisiopatología de cada una de ellas

Referencias

1. El-Khairi R, Martinez-Aguayo A, Ferraz-de-Souza B, Lin L & Achermann JC. Role of DAX-1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (NR5A1) in human adrenal function. Endocr Dev 2011 20 38-46.

2. Meimaridou E, Hughes CR, Kowalczyk J, Guasti L, Chapple JP, King PJ, Chan LF, Clark AJ & Metherell LA. Familial glucocorticoid deficiency: New genes and mechanisms. Mol Cell Endocrinol 2013 371 195-200.

3. Arboleda VA, Lee H, Parnaik R, Fleming A, Banerjee A, Ferraz-de-Souza B, Delot EC, Rodriguez-Fernandez IA, Braslavsky D, Bergada I, Dell'Angelica EC, Nelson SF, Martinez-Agosto JA, Achermann JC & Vilain E. Mutations in the PCNA-binding domain of CDKN1C cause IMAGe syndrome. Nat Genet 2012 44 788-792.

NÓDULO TIROIDEO EN EL NIÑO

Dra. María Isabel Hernández C.
Endocrinóloga Infantil, Profesor Asistente, Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Universidad de Chile. Clínica Las Condes.

El nódulo tiroideo, definido como el crecimiento anormal de un grupo de células tiroideas, es frecuente en el adulto, se describe que afectaría hasta el 40% de las mujeres adultas. En el niño es menos frecuente, llegando a una prevalencia de detección por palpación, de 1.8% en menores de 18 años. Con el creciente uso de ultrasonografía, esta ha aumentado a un 5%. Presenta una alta incidencia de malignidad, en distintas series se ha descrito hasta un 25% de cáncer, comparado con un 5% en al adulto. Se presenta más frecuentemente entre los 11 y 18 años, como nódulo solitario.

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar nódulos tiroideos en la infancia, se encuentran:

1) Sexo femenino
2) Edad puberal
3) Historia familiar de enfermedad tiroídea
4) Enfermedad tiroídea previa o coexistente
5) Irradiación de cabeza y/o cuello
6) Deficiencia de Yodo

El nódulo tiroideo puede presentarse como un nódulo solitario, bocio multinodular o como bocio nodular en el contexto de una tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves.

Clínicamente puede presentarse como una masa palpable al examen de rutina, generalmente asintomática. Menos frecuentemente con síntomas como disfagia, disfonia o con dolor o aumento de la sensibilidad o con síntomas de hipertiroidismo, en el caso de un nódulo hiperfuncionante. Se ha descrito que hasta un 70% de los nódulos que son cancerosos se presentan como una masa firme.

Sugiere malignidad:

- Historia de irradiación de cuello.
- Historia familiar de cancer medular de tiroides.
- Crecimiento rápido del nódulo.
- Nódulo firme.
- Fijación a estructuras adyacentes.
- Parálisis de cuerdas vocales.
- Aumento de linfonodos regionales.
- Presencia de metástasis a distancia.

La detección de un nódulo en un paciente pediátrico requiere de evaluación inmediata. La ecografía tiroidea, se considera de primera línea en el estudio del nódulo, teniendo en consideración que es operador dependiente y requiere una posición determinada del paciente.A través de la ecografia se podrá certificar la presencia de uno o más nódulos y sus características, permitiendo determinar si se trata de nódulos quísticos, sólidos o mixtos y si hay características que sugieran malignidad (hipoecogenicidad, margenes poco definidos, microcalcicficaciones, aumento del flujo). La función tiroidea permitirá diagnosticar la presencia de un nódulo hiperfuncionante autónomo (TSH suprimida, aumento de hormonas tiroideas). La cintigrafía tiroidea sólo está indicada ante la

NÓDULO TIROIDEO EN EL NIÑO

sospecha de un nódulo autónomo.

La punción con aguja fina es el "gold estándar" en la evaluación de un nódulo tiroideo, especialmente en los mayores de 1 cm y menores de 1 cm en aquellos que presenten características clínicas o ecográficas que sugieran malignidad. En manos expertas, los falsos negativos con la punción con aguja fina van entre 2-5%. Basado en el estudio citopatológico, se puede clasificar en 5 grados de riesgo, si la citología es positiva o sospechosa la indicación es la cirugía. Recientemente se ha descrito que la elastografía, una nueva aplicación de la ultrasonografía y el panel de marcadores moleculares y metabólicos, permitiría aumentar la precisión en el diagnósito del nódulo tiroideo.

Referencias

1) Lugo-Vicente H, Ortíz VN. Pediatric thyroid nodules: insights in management. Bol Asoc Med P R. 1998;90(4-6):74-8.

2) American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009;19(11):1167-214.

3) Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. Endocr Relat Cancer. 2006 Jun;13(2):427-53.

4) Mazzaferri EL, Sipos J. Should all patients with subcentimeter thyroid nodules undergo fine-needle aspiration biopsy and preoperative neck ultrasonography to define the extent of tumor invasion? Thyroid. 2008 Jun;18(6):597-602.

5) Gupta A, Ly S, Castroneves LA, Frates MC, Benson CB, Feldman HA, Wassner AJ, Smith JR, Marqusee E, Alexander EK, Barletta J, Doubilet PM, Peters HE, Webb S, Modi BP, Paltiel HJ, Kozakewich H, Cibas ES, Moore FD Jr, Shamberger RC, Larsen PR, Huang SA. A standardized assessment of thyroid nodules in children confirms higher cancer prevalence than in adults. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(8):3238-45.

6) Lugo-Vicente H, Romero-Estremera NJ. Thyroid nodules in children: what should be a minimal work-up preceding surgery? Bol Asoc Med P R. 2012;104(4):33-6.

7) Corrias A, Mussa A. Thyroid nodules in pediatrics: which ones can be left alone, which ones must be investigated, when and how. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2013;5 Suppl 1:57-69.

USO DE METFORMINA EN INSULINO-RESISTENCIA: PRO

Dr. Rodolfo Lahsen M., Médico Internista y Diabetólogo
Departamento de Medicina Interna y Centro de Diabetes Adultos Clínica Las Condes. Medical Advisor Merck Serono.

Distintas publicaciones concuerdan en que la insulino-resistencia (IR) está presente en cerca del 25% de los individuos normoglicémicos, cifra que es notoriamente mayor en prediabéticos y diabéticos tipo 2. Esta alta prevalencia se explica en gran parte por las altas tasas de sobrepeso y obesidad y el envejecimiento de la población.

Las manifestaciones de la IR incluyen a la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial, dislipidemia aterogénica, aterosclerosis, síndrome de ovarios poliquísticos, e hígado graso no alcohólico, entre otras.

¿Por qué metformina es el fármaco de elección en IR?

Metformina, biguanida utilizada desde 1957, ha sido ampliamente estudiada en el tratamiento y la prevención de DM2. Entre otras acciones, produce una disminución en el tejido adiposo visceral y en los niveles y recambio de ácidos grasos libres, disminuye la producción hepática de glucosa y aumenta la captación muscular de la misma, reduciendo de esta manera tanto la lipotoxicidad como la glucotoxicidad. Asimismo, metformina ha demostrado un conveniente perfil de seguridad, siendo sus contraindicaciones (basadas en las contraindicaciones para fenformina en los años 70) actualmente objeto de revisión. La información disponible actualmente sugiere que la única contraindicación real para el medicamento es una tasa de filtración glomerular menor a 30 mL/min, debiendo usarse con precaución cuando este indicador está entre 45 y 30 mL/min. El riesgo de acidosis láctica, complicación frecuentemente observada con fenformina, es similar a la de los fármacos comparadores cuando la metformina ha sido bien indicada.

Los resultados favorables del fármaco en las distintas manifestaciones de la IR, su probada seguridad a largo plazo, su aceptable tolerancia, su bajo costo, y sus variadas presentaciones y formas farmacéuticas, no son comparables a ningún otro medicamento insulinosensibilizador o para el tratamiento de la obesidad disponibles en la actualidad.

Tanto guías nacionales como internacionales recomiendan el uso de metformina como primera línea cuando se requiere tratamiento farmacológico de la IR o sus manifestaciones.

¿Cuándo emplear metformina en IR?

Es ampliamente aceptado que el primer paso en el tratamiento de la IR y sus manifestaciones asociadas lo constituye la implementación y mantención de un estilo de vida saludable (EVS). Al evaluar la prevención de DM2 con EVS en individuos susceptibles, se observan resultados dispares de acuerdo con el origen y la metodología del estudio. Así por ejemplo, los resultados obtenidos en Finlandia y Estados Unidos no son comparables a los obtenidos en India. En nuestro país no existen estudios de prevención de DM2.

Por otro lado, numerosas publicaciones muestran que la reducción de peso obtenida con EVS es frecuentemente parcial y transitoria, logrando una mejoría metabólica limitada. En tal caso, en que el EVS no ha sido suficiente para lograr y/o mantener el adecuado control metabólico luego de un plazo prudente, debe iniciarse metformina.

¿Existe justificación para el uso de metformina desde el diagnóstico de la IR?

Este es un tema controversial, ya que prácticamente la totalidad de las guías recomiendan el empleo de metformina luego del fracaso de las medidas de EVS. Sin embargo, si se tiene en cuenta que la hiperinsulinemia es un estado hiperanabólico, para muchos individuos (especialmente luego de múltiples intentos previos) resulta extremadamente difícil reducir su peso, abandonando el tratamiento antes de observar resultados. En tales situaciones, y de acuerdo con el criterio médico, es posible iniciar el uso de metformina conjuntamente con el EVS de tal forma de lograr resultados favorables precozmente que motiven al sujeto a adherir a la terapia. Además de este aspecto práctico, evidencia experimental sugiere que el deterioro de la capacidad de la célula beta para compensar

USO DE METFORMINA EN INSULINO-RESISTENCIA: PRO

la IR ocurre tempranamente ya en etapas de normoglicemia, por lo cual en teoría nunca sería demasiado temprano para iniciar el tratamiento.

¿Qué limitaciones existen en las publicaciones en relación con el uso de metformina en IR?

Si bien el uso de metformina en IR y sus manifestaciones tiene un racional fisiopatológico, farmacológico y clínico, una gran parte de la literatura publicada incluye individuos diabéticos y no IR. En este mismo sentido, los estudios de prevención de DM2 con metformina y EVS han incluido a sujetos obesos, intolerantes a la glucosa e hijos de diabéticos (vale decir, una población de alto riesgo de DM2), quienes han sido seguidos por cerca de 3 años en los estudios originales. De esta forma, la evidencia generada no es aplicable en situaciones de riesgo menor tales como la IR "pura" sin hiperglicemia, la cual no ha sido considerada dentro de los criterios de inclusión.

Para demostrar en primer lugar si la IR evoluciona a DM2 en un porcentaje mayoritario de los casos, y si la intervención con metformina o cualquier otra terapia logra prevenir DM2 (u otro endpoint relevante) en IR y normoglicemia, es necesario diseñar estudios que incluyan a un gran número de individuos y cuyo seguimiento sea prolongado en el tiempo, posiblemente a 10 ó 15 años. El altísimo costo que tendría este tipo de investigaciones para cualquier ente financiador hace que sea poco probable contar con ellas en un futuro cercano. Como alternativa, se puede recurrir a estudios retrospectivos y observacionales, cuya metodología no permite generar evidencia de calidad.

¿Qué otros beneficios podrían ampliar el uso de metformina en IR?

El estudio UKPDS demostró que aquellos pacientes con DM2 que recibieron metformina presentaron una reducción significativa en el riesgo de infarto agudo al miocardio (-39%) y de mortalidad general (-36%) en relación con el grupo de tratamiento convencional, reducción que no fue observada con sulfonilureas o insulina, a pesar de lograr un control metabólico comparable. La reducción de los eventos cardiovasculares con metformina ha sido confirmada posteriormente por diversos estudios, tanto en prevención primaria como secundaria.

Por otro lado, desde el año 2005 vienen apareciendo reportes de menor incidencia y mortalidad por distintos cánceres en diabéticos usuarios de metformina, lo cual estaría en relación con la dosis y el tiempo de exposición al fármaco.

Referencias

Cheng AA, et al. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. CMAJ. 2005; 172: 213-26.

Lipska KJ, et al. Use of Metformin in the Setting of Mild-to-Moderate Renal Insufficiency. Diabetes Care 2011; 34: 1431-7.

Dra. Gloria López, et al. Consenso elaborado por la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre Resistencia a la Insulina (RI) y Síndrome Metabólico (SM): aspectos clínicos y terapéuticos. Rev Chil Endocrinol Diabetes. 2008; 4: 272-81.

Eckel RH, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: What Can Be Unified and What Needs to Be Individualized? Diabetes Care 2011; 34: 1424-30.

Wajchenberg BL. Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to the metabolic Syndrome. Endocrine Reviews 2000; 21: 697-738.

De Fronzo RA, et al. Preservation of β-Cell Function: The Key to Diabetes Prevention. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 2354-66.

Berne C, et al. Metformin is the lifelong partner in diabetes management: true or false? A report from a symposium held on the occasion of the 46th Annual Meeting of the EASD, Stockholm, 20-24 September, 2010. Br J Diabetes Vasc Dis. 2011; 11: 42-51.

Roussel R, et al. Metformin Use and Mortality Among Patients With Diabetes and Atherothrombosis. Arch Intern Med. 2010; 170: 1892-9.

Libby G, et al. New Users of Metformin Are at a low Risk of Incident Cancer. A cohort study among people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 1620-5.

USO DE METFORMINA EN PACIENTES CON RESISTENCIA A LA INSULINA Y NORMOGLICEMIA. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Jorge Sapunar Z Msc
Endocrinología y Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera.

Actualmente la Metformina es uno de los fármacos más prescritos y a pesar de que el tratamiento la diabetes mellitus 2 (DM 2) constituye su uso terapéutico aceptado por las principales instituciones regulatorias y sociedades científicas a nivel mundial, buena parte de la prescripción de esta biguanidadepende de otras situaciones como hiperinsulinismo aislado o asociado a síndrome de ovario poliquístico, infertilidad, estados pre-diabéticos e hígado graso. También suele utilizarse como tratamiento complementario al cambio de hábitos en obesidad común, en la prevención y manejo de la diabetes durante el embarazo. También se ha recomendado en subgrupos de pacientes con riesgo cardio-metabólico aumentado, como usuarios de antipsicóticos atípicos y pacientes con HIV en tratamiento anti-retroviral. Las ciencias fundamentales han ido reconociendo nuevas aplicaciones de la Metformina en oncología y el riesgo cardiovascular, independientemente del efecto del fármaco en el metabolismo glucídico.

Ante la perspectiva de que se le prescriba Metformina a gran parte de la población parece oportuno preguntarse cuál es la evidencia que respalda su uso en situaciones diferentes a la DM2 u otras en que exista un pronunciamiento favorable por parte de las instituciones regulatorias. Para ellorealizamosunarevisiónsistemática de la literatura en MEDLINE con la estrategia: ((“metformin”[MeSH Terms] OR “metformin”[All Fields]) AND (“insulin resistance” [MeSH Terms] OR (“insulin”[All Fields] AND “resistance”[All Fields]) OR “insulin resistance”[All Fields])) AND (“2003/07/27”[PDAT] : “2013/07/23”[PDAT] AND “humans”[MeSH Terms] AND English[lang]).

Fueron seleccionados ensayos clínicos y revisiones sistemáticas que evaluaran el efecto de la metformina en relación a comparador en desenlaces relacionados con hiperinsulinismo en sujetos sin DM2, estados pre.diabéticosni diabetes durante el embarazo.

De un total de 1138 resúmenes seleccionamos 218. El análisis se realizó con 65 estudios cuya lectura en extenso permitió comprobar que cumplían con los criterios de inclusión. La calidad de los ensayos clínicos se evaluó mediante la escala de Jadad y la de las revisiones sistemáticas por la Guía de Lectura Crítica de la Universidad de Mc Master.

El análisis se dividió en los siguientes desenlaces:

1. Cambio en la sensibilidad a la insulina
2. Cambio en antropometría y composición corporal
3. Cambio en parámetros analíticos relacionados con riesgo cardiometabólico
4. Riesgo de eventos cardiometabólicos
5. Cambio en niveles de andrógenos
6. Fertilidad y otros desenlaces clínicos relacionados

Se consideraron en el análisis los siguientes sub-grupos de sujetos:

1. Usuarios de antipsicóticos atípicos
2. Pacientes con HIV
3. Portadores de variantes genéticas comunes

La mayor parte de los estudios tuvieron tamaños muestrales reducidos. Los ensayos clínicos que evaluaron desenlaces analíticos relacionados con riesgo cardiometabólico y ginecológico en general sólo tenían control histórico, es decir no hubo comparador activo. En la mayor parte de los estudios que tuvieron comparador activo, éste fue farmacológico y el estilo de vida constituyó una co-intervención.

USO DE METFORMINA EN PACIENTES CON RESISTENCIA A LA INSULINA Y NORMOGLICEMIA. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Los estudios con desenlaces analíticos en general tuvieron un seguimiento corto. La mayor parte de los estudios con desenlaces clínicos como cambios antropométricos sólo evidenciaron efectos significativos a corto plazo.

Entre los desenlaces clínicos la Metformina sólo evidenció un efecto favorable en fertilidad aunque no en la tasa de recién nacidos vivos. No encontramos ensayos clínicos que evaluaran el efecto de la metformina en prevención de DM2 en sujetos sólo hiperinsulínicos.

En los subgrupos de pacientes usuarios de antipsicóticos atípicos y de terapia antiretroviral, la mayor parte de los estudios fueron de calidad metodológica discreta pero evidenciaron efectos significativos en desenlaces analíticos asociados a riesgo cardiometabólico.

En conclusión el efecto de Metformina en sujetos con hiperinsulinismo, sin DM2 ni estados pre-diabéticos se restringe a cambios ponderales en seguimientos cortos, desenlaces analíticos relacionados con riesgo cardiometabólico en ensayos clínicos no controlados y a la fertilidad en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Hacen falta ensayos clínicos bien controlados que comparen el efecto la Metformina con los cambios en el estilo de vida y que evalúen desenlaces clínicos a largo plazo. Por ahora la evidencia disponible sugiere restringir el uso de la Metformina en hiperinsulinismo a las situaciones señaladas previamente.

DISECCIÓN GANGLIONAR PROFILÁCTICA EN CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES. POSICIÓN: ¨EN CONTRA¨

Dr. Hernán González D
Profesor de Cirugía, Departamento de Cirugía Oncológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción

El Cáncer Papilar de Tiroides (CPT) representa cerca del 90% de neoplasias malignas tiroideas (1). La vía de diseminación del CPT es preferentemente linfática y puede ocurrir en hasta el 80% de los casos si se considera enfermedad microscópica (1). La ecografía pre-operatoria de cuello permite realizar un mapa de los linfonodos cervicales previo a la cirugía e identificar adenopatías sospechosas en pacientes con examen clínico negativo en hasta el 20% de los casos (2). El rendimiento de la ecografía de estadificación cervical en manos expertas es alta, sin embargo, la visualización del compartimiento central es mas limitada por la posición anatómica de los linfonodos del grupo VI, su tamaño relativamente pequeño, y la interferencia de imagen producida por la tiroides y el aire traqueal (3).

El enfrentamiento del CPT con el compartimiento central clínico-ecográficamente N0 es controversial. La pregunta es: ¿Es recomendable realizar una disección profiláctica del compartimiento central (DPCC) en cáncer diferenciado de tiroides en pacientes N0? Existen diferentes posturas al respecto, y dependen del desenlace medido como objeto de comparación. Los que defienden la DPCC, sostienen que mejora el riesgo de recurrencia y la sobrevida, y además permite una mejor estatificación del paciente. Quienes se oponen, argumentan que los efectos en la recurrencia y sobrevida no son significativos, y aumenta el riesgo de las complicaciones propias de la cirugía (4). Se presenta una breve revisión y meta-análisis de los principales estudios de los últimos 20 años que busca definir los principales argumentos a favor y en contra de la DPCC.

Métodos

Tipos de Estudio

Se consideraron todos aquellos estudios que, según el Grupo de Trabajo GRADE (5), aportaron un nivel de evidencia Baja, Moderada o Alta; es decir, Meta-Análisis ya realizados, Ensayos Clínicos Randomizados, Estudios de Cohorte y Estudios de Caso-Control, con el fin de disminuir el riesgo de sesgo de selección.

Desenlaces Evaluados

Desenlaces primarios fueron mortalidad y recurrencia, y desenlaces secundarios fueron hipoparatiroidismo y el daño al nervio laríngeo recurrente (NLR).

Método de Búsqueda

Búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Embase y Epistemonikos. Se identificaron todos los estudios de interés de los últimos 20 años (entre Enero de 1993 y Septiembre de 2013). Se revisaron todos los resúmenes y citas encontradas y se seleccionaron aquellos que mencionaban la DPCC y/o que mencionaban ausencia de ganglios clínicamente positivos pre-operatorios.

Selección de Estudios

Criterios inclusión: estudios publicados entre Enero de 1993 y Septiembre de 2013; pacientes con diagnóstico de CPT; estudios tipo Meta-Análisis, Revisión Sitemática, Ensayo Clínico Randomizado, Estudio de Cohorte y Estudio de Caso-Control; y que al menos una de las intervenciones fuera DPCC. Criterios de exclusión: estudios sin traducción a inglés o español, sin una versión completa disponible, y sin algunos de los desenlaces de interés o que no se refiriera a la DC.

Extracción de Datos

Datos: autores, año de publicación, país de origen, tipo de estudio, intervenciones y cuantificación de los eventos. Se completó un formulario por cada estudio para la extracción estandarizada de la información de mayor relevancia.

Medidas de Efecto y Análisis Estadístico

Como medida de efecto se utilizó el Odds Ratio (OR), con un intervalo de confianza de 95%. El análisis estadístico y el gráfico "de bosque" se realizó en el software RevMan 5.0, utilizando un modelo de Efectos Aleatorios, y el método estadístico de Mentel-Haensel.

DISECCIÓN GANGLIONAR PROFILÁCTICA EN CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES. POSICIÓN: ¨EN CONTRA¨

Resultados

Se seleccionaron 13 estudios. Ocho se utilizaron para cuantificar las medidas de efecto y el resto como indicadores aislados de información. Estadísticamente, sólo fue posible evaluar la mortalidad en uno de los estudios. Algunos estudios que estaban incluidos en los meta-análisis se consideraron en su formato individual, y en el meta-análisis se descontaron los casos respectivos con el fin de no sobre-estimar o sub-estimar los efectos.

Desenlaces Primarios

La mortalidad sin DPCC fue 8.16% comparado con 3.63% en DPCC (diferencia estadísticamente significativa). Análisis de la mortalidad por causa específica (en este caso, por CPT) no mostró diferencias significativas (6). Para la recurrencia, se analizaron 2,840 pacientes sin DPCC y 2,529 pacientes con DPCC, de los cuales un 7.46% y un 5.65% presentaron recurrencia loco-regional, respectivamente. El OR fue 1.68 (I.C. 95%: 0.91 - 3.09). En este misma línea, Trivizki y cols. mostraron que en un grupo de pacientes sometidos a Disección de Compartimento Lateral terapéutica, aquellos en los que además se agregó DPCC no mostraron menor tasa de recurrencia (ni central ni lateral), y tampoco mostraron mayor sobrevida libre de enfermedad a 5 años (7).

Desenlaces Secundarios

Las complicaciones quirúrgicas mas frecuentes en DPCC son el hipoparatiroidismo y el daño al NLR; sin embargo, algunos estudios consideraron estos desenlaces sólo cuando ocurrieron transitoriamente, y otros los consideraron cuando fueron permanentes. Para el meta-análisis, no se realizó la distinción anteriormente descrita.

Para el hipoparatiroidismo se analizaron 2,131 pacientes sin DPCC y 2,402 pacientes con DPCC, de los cuales 15.11% y 33.43% presentaron esta complicación, respectivamente. El OR fue de 0.39 (I.C. 95%: 0.30 - 0.51). Para el daño al NLR se analizaron 2,044 pacientes sin DPCC y 2,123 pacientes con DPCC, de los cuales 4.50% y 5.61%, presentaron esta complicación, respectivamente. El OR calculado fue 0.81 (I.C. 95%: 0.61 - 1.09). Al considerar como estimador resumen el OR del meta-análisis para cada desenlace, sólo se encontraron diferencias significativas para el hipoparatiroidismo.

Otros resultados

Re-estadificación oncológica: Se ha estimado que entre un 4-30% de los pacientes, en especial aquellos con metástasis menores a 20 mm, pueden ser reclasificados (8, 9); sin embargo, lo anterior no ha mostrado claros efectos sobre el riesgo de recurrencia y la sobrevida.

Resultados económicos: Hung Hin Lang y cols. han calculado mediante un modelo de árbol de decisión que el valor acumulado por paciente puede ser aproximadamente US$3,500 más en el grupo con DPCC, y la diferencia de los costos asociados acumulados a 20 años se acerca a US$2,800; en resumen, la estrategia de una DPCC no es recomendable desde una perspectiva económica (10).

Casos para recomendar DPCC

Paciente con tumor primario localmente avanzado y cuello N0: Pacientes con una enfermedad localmente avanzada no sólo tienen una alta tasa de cirugías complejas que incluyen intervención de estructuras de vía aérea y vascular, sino que además presentan un riesgo aumentado de enfermedad linfática post-quirúrgica; se ha visto que al momento de la cirugía al menos dos tercios de ellos pueden presentar compromiso linfático microscópico, y quienes no son sometidos a DPCC tendrán metástasis linfática en hasta un 50% (11-13). Por lo tanto, en estos pacientes se recomienda DPCC.

Paciente con metástasis laterales macroscópicas y centrales no evidentes: La tasa de metástasis centrales es 2 veces mayor que en el grupo lateral (8); además, la presencia de linfonodos de grupos laterales positivos se asocia con hasta 6 linfonodos centrales positivos (14). Esto apoya las diversas series que describen las denominadas skip metástasis (metástasis laterales en ausencia de metástasis centrales) como epifenómenos más bien aislados, presentes entre un 7-20% de los casos (15, 16), que al mismo tiempo implican un riesgo al menos moderado de recurrencia (16). Por lo tanto, en el caso de las skip metástasis se recomienda la DPCC.

Discusión

Es claro que la DPCC es un tema controversial; los estudios muestran resultados variables, y son poco los estudios prospectivos con evidencia de calidad. Esto explica, en parte, que la realización de un meta-análisis robusto para medir el efecto de la DPCC no sea posible. Aceptando esta limitación, nuestro breve análisis

DISECCIÓN GANGLIONAR PROFILÁCTICA EN CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES. POSICIÓN: ¨EN CONTRA¨

no muestra evidencia que sugiera un beneficio de la DPCC. En primer lugar, no disminuye el desenlace primario (recurrencia). Si bien para el daño del NLR no hubo un claro efecto ni a favor ni en contra, si resulta importante el aumento de 60% del riesgo de hipoparatiroidismo con la DPCC. Por último, la DPCC se asocia a aumento significativos de los costos en el corto y largo plazo (20 años después si se consideran como gastos acumulados), tanto para el paciente como para las aseguradoras.

En apoyo a la DPCC, permite reclasificar al paciente según el sistema TNM en hasta un 30% de los casos; sin embargo, el efecto diagnóstico no disminuye el riesgo de recurrencias loco-regionales ni aumenta la sobrevida libre de enfermedad en el mediano plazo.

En resumen, si se analizan los principales resultados en término del número de pacientes necesario para obtener un resultado en particular, se podría decir que habría que indicar una DPCC a aproximadamente 33 pacientes para evitar 1 recurrencia, mientras que para provocar un hipoparatiroidismo sólo bastaría con intervenir a 7 pacientes. Así, es entre 4-5 veces más probable provocar un desenlace adverso antes que beneficiar al paciente en su pronóstico.

Conclusiones

No se recomienda la DPCC de rutina en el manejo de pacientes con CPT y cuello N0, según 3 argumentos fundamentales: no mejora desenlaces primarios (mortalidad y recurrencia); aumenta el riesgo de hipoparatiroidismo; y económicamente implica mayores gastos sin un beneficio claro.

Bibliografía

1. Noguchi S., et al. Papillary carcinoma of the thyroid. I. Developing pattern of metastasis. Cancer. 1970;26(5):1053-60.

2. González H., et al. Cáncer papilar de tiroides: visión actual. Bol Esc Med. 2006;31:87-91.

3. Giordano D., et al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature. Thyroid. 2012;22(9):911-7.

4. Hartl D., et al. Influence of prophylactic neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma. World J Surg. 2013;37(8):1951-8.

5. Brozek J., et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines. Part 1 of 3. An overview of the GRADE approach and grading quality of evidence about interventions. Allergy. 2009;64(5):669-77.

6. Barczynski M., et al. Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid cancer. Br J Surg. 2013;100(3):410-8.

7. Trivizki O., et al. Elective central compartment neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma recurrence. Laryngoscope. 2013;123(6):1564-8.

8. Ducoudray R., et al. Prophylactic lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: is there a place for lateral neck dissection? World J Surg. 2013;37(7):1584-91.

9. Koo B., et al. Predictive factors for ipsilateral or contralateral central lymph node metastasis in unilateral papillary thyroid carcinoma. Ann Surg. 2009;249:840-4.

10. Lang B., et al. A Cost-Minimization Analysis Comparing Total Thyroidectomy Alone and Total Thyroidectomy with Prophylactic Central Neck Dissection in Clinically Nodal-Negative Papillary Thyroid Carcinoma. Ann Surg Oncol. 2013 (online).

11. Ark N., et al. Management of locally invasive well-differentiated thyroid cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2008;17(1):145-55.

12. Breaux E., et al. Treatment of locally invasive carcinoma of the thyroid: how radical? Am J Surg. 1980;140:514-7.

13. Cody H., et al. Locally invasive, well-differentiated thyroid cancer. 22 year's experience at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Am J Surg. 1981;142:480-83.

14. Moo T., et al. Lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. Semin Nucl Med. 2011 Mar;41(2):84-8.

15. Vergez S., et al. Lymph node management in clinically node-negative patients with papillary thyroid carcinoma. Eur J Surg Oncol. 2010;36(8):777-82.

16. Machens A., et al. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. Arch Surg. 2004;139(1):43-5.

EXPERIENCIA EN USO DE RADIOYODO EN PEDIATRÍA

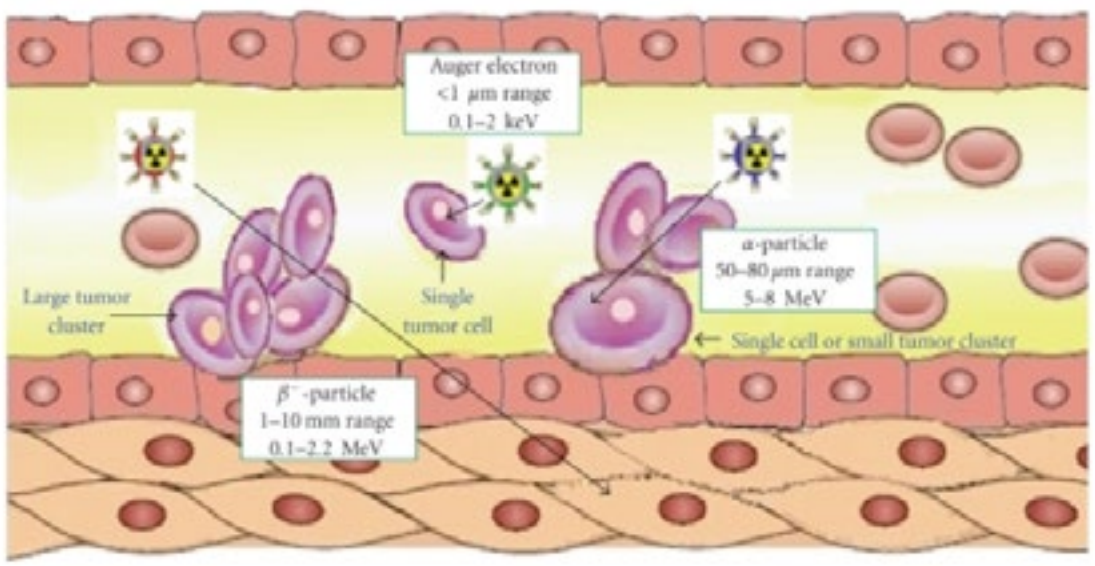
Dra. Pilar Orellana B.
Profesor Asociado. Unidad de Medicina Nuclear. Departamento de Radiología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Contenidos

1. Conceptos Generales
2. Prevención de efectos secundarios a corto y largo plazo
3. Cuidado del niño
4. Radioprotección

Tipos de radiación de uso en terapia con fuentes abiertas

Existen diferentes isotopos utilizados en terapias, los cuales se caracterizan por tener diferentes propiedas físicas (vida media, tipo de radiación, rango de penetración). Estos isotopos pueden unirse a diversas moléculas lo que permite en la actualidad su uso terapéutico en diversas patologías.



El I-131 es un isotopo radioactivo, emisor de radiación gamma (364 keV), que permite obtener imágenes y emisiones Beta, con un rango de penetración de 4 mm, lo que lo hace utilizable para terapia. Tiene una vida media de 8.04 días. Su comportamiento biológico es el mismo que el yodo estable y su mayor uso terapéutico, desde hace más de cuatro décadas ha sido en el tratamiento de enfermedades tiroides benignas y malignas.

Efectos Biológicos de las radiaciones ionizantes

Generalidades

1. La interacción de la radiación con las células es una función de probabilidad(azar). Puede o no interaccionar y sí lo hace puede o no producir daño.
2. El depósito inicial de energía es muy rápido (10E- 17seg)
3. La interacción de la radiación en las células es no selectiva.

EXPERIENCIA DEN USO DE RADIOYODO EN PEDIATRÍA

4. Los cambios visibles producidos por las radiaciones ionizantes no son únicos.

5. Los cambios biológicos producidos por las radiaciones ionizantes se producen sólo cuando ha transcurrido un período de latencia (minutos a semanas, incluso años).

La energía de las radiaciones ionizantes no se disipa de manera uniforme a través de la célula, sino principalmente en cierto número de moléculas, produciendo alteraciones de estas moléculas.

Las modificaciones pueden ser reversibles o irreversibles. La célula puede morir, recuperarse completamente o en forma parcial, afectando en éste caso al desenvolvimiento posterior de la célula.

Dosis de radiación y alteraciones celulares

- 80 - 100 Gy atrofia moderada

  << metabolismo/altera crecimiento celular /<< volumen.

- 100 - 150 Gy atrofia significativa

  <<<< metabolismo/detiene crecimiento celular/ <<<< volumen

- 200 - 300 Gy atrofia severa

  Metabolismo y crecimiento se detienen/<<<<< volumen

- 500 Gy necrosis muerte celular

Cálculo de Dosis de I-131 en Patología Tiroidea

Tanto para el tratamiento de Hipertiroidismo como Cáncer Diferenciado de Tiroides no existe a la fecha un consenso de la dosis a utilizar. Está es controvertida. Puede ser una dosis empírica, utilizar cálculo dosimétrico , no superar dosis a médula ósea de 2 Gy o el concepto AHASA (Activities as High as Safely Administrable). A pesar de lo anterior, siempre debe considerarse en la determinación de la dosis a utilizar el efecto deseado produciendo la menor radiación posible al niño.

Manejo del niño

Previo a la terapia el médico nuclear debe definir con especialista dosis a administrar. EL médico nuclear realiza una consulta con el niño y los padres y/o cuidadores, con fines de protección radiológica, para definir quién cuidará al niño en forma inmediata postterapia, preparación de la vivienda, etc. El objetivo de las indicaciones de radioprotección es evitar al máximo eventuales efectos secundarios en el niño y proteger al grupo familiar y medio ambiente.

En el caso de Hipertiroidismo, el tratamiento es ambulatorio. Medicamentos antitiroideos deben suspenderse 7 días antes. El manejo medicamentoso para prevenir aumento de exoftalmos postradioyodo debe considerarse. El día de la terapia se indica régimen liviana

En el caso de Cáncer Diferenciado de Tiroides, es conveniente, independiente de la dosis a utilizar, hospitalizar al niño para prevenir y/o manejar eventuales complicaciones precoces y asegurar hidratación. Dos semanas previo a la terapia debe realizarse dieta baja en yodo y TSH debe ser igual o superior a 30 uUI/mL. En el caso de compromiso pulmonar debe usarse prednisona. El día de la terapia se mantiene régimen liviano sin sal por 24 horas. Se indican medicamentos para prevenir complicaciones digestivas e hidratación amplia para aumentar diuresis. Asimismo, se utiliza laxantes a partir de 24 horas de administrado radioyodo y Eutirox 72 horas post administración de dosis terapéutica.

EXPERIENCIA DEN USO DE RADIOYODO EN PEDIATRÍA

Efectos Colaterales:

Tal como se ha mencionado estos pueden o no ocurrir.

- Gastritis actínica (náuseas, vómitos)
- Sialoadenitis
- Obstrucción nasolacrimal
- Hemorragia aguda o edema de mtt cerebrales
- Reducción en conteo espermático/azoespermia
- Parálisis de cuerda vocal
- Depresión médula ósea (transitoria)
- Fibrosis pulmonar (metástasis)
- Tumores sólidos (gl. salivales, colon y recto, tejidos blandos y huesos)
- Leucemia: 1-2% probabilidades en ~ 70 años

Conclusión

El uso de radioyodo en niños y adolescentes; ya sea en hipertiroidismo o cáncer de tiroides es seguro y no conlleva un riesgo mayor que las otras alternativas terapéuticas,

Para una terapia efectiva y una administración óptima y responsable del radioyodo es perentorio la comunicación directa del médico tratante con el médico nuclear, teniendo como objetiv final la radioprotección del niño.

RIESGOS Y BENEFICIOS DEL RADIOYODO EN PEDIATRÍA

Dra. Francisca Ugarte Palacios
Unidad de Endocrinología y Diabetes, Hospital Exequiel González Cortés. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

El radioyodo se ha utilizado con fines terapéuticos desde la década de los 50 y su uso en niños ha sido validado por múltiples autores en patologías como Enfermedad de Graves, adenoma tóxico y cáncer diferenciado de tiroides (CDT). El riesgo de daño actínico, posibles segundos cánceres, así como los posibles riesgos genéticos y de la descendencia, ha mantenido a la radioyodo terapia (RIT) en niños, bajo una constante vigilancia y controversia.

Los daños secundarios a radioyodo son dosis dependientes y la literatura es amplia en demostrar tras el bombardeo de Hiroshima y los accidentes de Chernobile y Fukushima, una alta incidencia de cáncer de tiroides de la población infantil expuesta. Sin embargo, las dosis a las que son expuestos pacientes con fines terapéuticos son distintas y sus efectos secundarios también.

Para analizar los riesgos y beneficios del uso de radioyodo terapia (RIT) en niños y adolescentes, es necesario abordar por separado su uso en hipertiroidismo y en cáncer diferenciado de tiroides (CDT).

Radioyodo en hipertiroidismo por Enfermedad de Graves

Las principales indicaciones de tratamiento con radioyodo en hipertiroidismo en niños con Enfermedad de Graves (EG), es la falla de tratamiento con drogas antitiroideas (DAT), hepatotoxicidad o alteraciones hematológicas secundarias al uso de DAT y la necesidad de tratamiento definitivo frente a recidivas o por motivos médicos. Las dosis a usar son aún motivo de controversia, algunos centros utilizan dosis por gramo de glándula (150 µCi/g con glándulas de menos de 30 g; 200 a 300 µCi con glándulas entre 30 y 80 g), mientras otros utilizan dosis fijas de 15 mCi para todos los casos. Ambas indicaciones buscan lograr la ablación tiroidea o hipotiroidismo.

Al comparar las ventajas o desventajas de uso de radioyodo vs cirugía como tratamiento definitivo del hipertiroidismo en niños, uno de los principales problemas es que las complicaciones de la cirugía son altamente dependientes de la experiencia del cirujano (algunos definen la necesidad de realizar > 30 tiroidectomías/año para considerar a un cirujano como experto en realizar esta cirugía) y de la edad del paciente (mayor índice de complicaciones a menor edad del paciente). Así, las ventajas o desventajas de uno u otro tratamiento, serán diferentes en los distintos centros. En centros exclusivamente pediátricos, es altamente probable que el radioyodo sea una alternativa terapéutica con menos complicaciones que la cirugía, especialmente en niños pequeños; sin embargo la concurrencia de cirujanos de centros de referencia de cuello y tórax, puede equiparar estas alternativas.

Los efectos adversos precoces del tratamiento con radioyodo, incluyen algunos leves como dolor local de fácil manejo con anti-inflamatorios o analgésicos comunes, hasta la temida tormenta tirotóxica, que puede verse cuando los niveles de T4 libre son mayores de 5 ng/dl y los de t4 total > 20 ug/dl. En esta última situación se recomienda tratar primero con DAT hasta la normalización de los valores, antes de indicar la radioyodo terapia.

El riesgo de cáncer de tiroides post radioyodo recibido antes de los 20 años de edad en pacientes con EG, aumenta a menor edad al momento del tratamiento. Este riesgo es mayor cuando las dosis de tratamiento son bajas (0,1 a 3 µCi/g), no así con dosis mayores, de hecho no hay casos reportados con dosis > 150 µCi/g. No se ha reportado riesgo de otros cánceres atribuidos a la RIT.

La cirugía es preferida en niños menores de 5 años, ya que basados en cálculos dosimétricos teóricos (BEIR VII), las dosis a recibir en este grupo etario aumentaría el riesgo de desarrollar neoplasias y mayor mortalidad por cánceres. Sin embargo la presencia de reacciones adversas a DAT, mala respuesta a DAT y ausencia de cirujano experto, pueden hacer necesaria su uso en menores de 5 años.

En resumen, la radioyodo terapia es una buena alternativa de tratamiento definitivo en niños mayores de 5 años con hipertiroidismo por enfermedad de Graves que no remiten con tratamiento DAT a los 2 años de tratamiento, aquellos presentan recidivas y aquellos que presentan toxicidad por DAT. La elección de cirugía o RIT como tratamiento definitivo, dependerá de edad del paciente y de la experiencia de los cirujanos a nivel local.

Radioyodo en Cáncer Diferenciado de Tiroides (CDT) en niños

La mayoría de los niños y adolescentes con CDT, presentan macro o micro metástasis en ganglios linfáticos regionales y un porcentaje importante metástasis pulmonares al momento del diagnóstico, lo que ha hecho de la radioyodo terapia (RIT) pos cirugía un tratamiento coadyuvante que ha demostrado importante

RIESGOS Y BENEFICIOS DEL RADIOYODO EN PEDIATRÍA

impacto en reducir las recurrencias y aumentar la sobrevida de los pacientes con CDT diagnosticados en la niñez y adolescencia.

El principal beneficio del radioyodo en CDT es su selectividad y eficiencia en alcanzar sus tejidos diana, incluidas micro-metástasis y metástasis fuera del alcance quirúrgico. La vida media mayor en tejido tumoral que tejido sano, la baja penetrancia a tejidos vecinos y la excreción de 85% de la radiación no utilizada por vía renal en un corto período (1 a 3 días), así como su fácil administración vía oral y posibilidad de cuidados posteriores en el domicilio del paciente, hacen de la RIT una terapia hoy en día altamente aceptada por la mayoría de los clínicos.

Algunos autores reportan una disminución de las recidivas a 10 años plazo en el lecho tiroideo de 20 a 1% en pacientes recibieron RIT vs los que no lo hicieron y de 15 a 4% de recurrencia en linfonodos.

Los riesgos de uso de RIT en niños y adolescentes, se refieren a la aparición de segundos cánceres, alteraciones en el área reproductiva y compromiso inflamatorio-fibrótico de los tejidos irradiados. Todos estos dependen de las dosis acumulativas utilizadas y de factores genéticos intrínsecos. Los distintos protocolos de tratamiento, dependiendo de indicación por ablación de tejido tiroideo remanente y/o enfermedad residual linfática o pulmonar, con administración periódica cada 3 a 12 meses hasta la desaparición de la captación por las metástasis, alcanzan dosis acumulada de 100 a 600 mCi.

Respecto del riesgo de segundo cáncer, las publicaciones de grande series muestran distintos resultados: algunos autores señalan que el mayor riesgo observado estaría asociado a predisposición genética y no a la RIT; otros autores señalan que con dosis mayores de 200 mCi aumenta el riesgo de cánceres sólidos y con dosis mayores de 100 uCi el de leucemia. Recientemente, los datos de seguimiento de una cohorte europea de más de 11.000 pacientes que recibieron RIT antes de los 20 años, revelan que el riesgo de cáncer es 2,5 veces mayor que en población normal, pero igual al de pacientes tratados por CDT sin RIT, sugiriendo que efectivamente se relaciona más a una predisposición genética que a la RIT.

En relación a los posibles efectos deletéreos sobre la función reproductiva, las dosis de RIT utilizadas en CDT, no son suficientes para provocar daño gonadal ni mutaciones en los gametos. En mujeres se ha reportado mayor incidencia de abortos durante el primer año post RIT con dosis mayores a 100 mCi, pero no se ha reportado mayor incidencia de malformaciones o cánceres en la descendencia, así como tampoco problemas de fertilidad a largo plazo.

El riesgo de fibrosis pulmonar secundario a RIT en CDT, puede verse en pacientes con metástasis pulmonares difusas. La dosis de radiación pulmonar alcanza el 15 a 20% de la dosis de RIT recibida y se requerirían dosis acumulativas sobre 500 mCi para aumentar el riesgo de fibrosis pulmonar.

Finalmente, efectos adversos menores, como dolor abdominal, nauseas, vómitos, dolor cervical y sialadenitis; suelen responder a antiinflamatorios y analgésicos comunes.

Conclusiones

La radioyodo terapia es una alternativa eficaz en el tratamiento de niños y adolescentes con hipertiroidismo por Enfermedad de Graves y en Cáncer Diferenciado de Tiroides. Las indicaciones y protocolos actualmente en uso, permiten con un grado aceptable de seguridad el tratamiento de niños mayores de 5 años. Las dosis deben considerar la terapia ablativa en ambos casos y deben calcularse de acuerdo al tamaño glandular en el caso del hipertiroidismo y de acuerdo a la extensión y presencia de metástasis a distancia en el cáncer diferenciado de tiroides. Los posibles riesgos deben siempre cotejarse con los beneficios esperables considerando la experiencia de los cirujanos en el caso de EG y la respuesta en captación de yodo por las metástasis en el CDT.

Bibliografía recomendada

1.- Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y: A thirty six year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves´ disease. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:4229-33

2.- Pediatric Graves´ disease: Controversies in management. Rivkees S. Horm Res Pediatr 2010; 74: 305-11

3.- Verburg FA, Biko J, Diessl S y cols. I-131 activities as high as safety administrable (AHASA) for the treatment of children and adolescents with advanced differentiated thyroid cancer. J. Clin Endocrinol Metab 2011; 96: E1268-E1271.

4.- Pawelczak M, David R, Franklin B, y cols. Outcomes of children and adolescents with well-differentiated thyroid carcinoma and pulmonary metastases following I-11 treatment: a systematic review- Thyroid 2010; 20: 1095-1101

5.- Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ y cols. The risk of secondary primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 504-15

6.- Rivkees S, Mazzaferri E, Verburg F y cols. The treatment of differentiated thyroid cancer in children: Emphasis on surgical approach and radioactive iodine therapy. Endocrine Rev 2011; 32: 798-826

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LAS DISLIPIDEMIAS

Dr. Attilio Rigotti
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo y Centro de Nutrición Molecular y Enfermedades Crónicas, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

A pesar de la promoción de un estilo de vida saludable y de la disponibilidad de terapias farmacológicas efectivas para las dislipidemias, esta importante condición de riesgo cardiovascular sigue representando un factor clave para el desarrollo de ateroesclerosis y sus complicaciones isquémicas. Aún frente al uso de estatinas, un porcentaje importante de los pacientes que reciben este tipo de tratamiento siguen presentado un riesgo cardiovascular residual debido a una reducción insuficiente en los niveles de colesterol LDL, un control inadecuado de otras dislipidemias como niveles bajos de colesterol HDL o hipertrigliceridemia o de la persistencia de otros factores de riesgo no lipídicos. En Chile, el logro de metas de colesterol LDL según las guías clínicas vigentes en los pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular es inadecuado, aunque se ha evidenciado una mejoría comparativa en base a los datos de las Encuestas Nacionales de Salud 2003 versus 2009-2010. Por otro lado, los bajos niveles de colesterol HDL y la hipertrigliceridemia representan actualmente las dislipidemias de mayor prevalencia en nuestro país lo que exige aproximaciones terapéuticas que busquen un manejo más integral de esta condición metabólica. Las razones que explican la falta de adherencia a los objetivos terapéuticos de colesterol LDL son complejas y variables dependiendo de cada paciente. Además de intensificar la promoción de medidas no farmacológicas, se requiere una mayor indicación de las estatinas en dosis más adecuadas o el uso de terapia combinada de estatinas con ezetimiba. Además de la combinación simvastatina/ezetimiba, recientemente se ha aprobado el uso de atorvastina/ezetimiba en una misma tableta en EE.UU. Si bien el beneficio clínico de las estatinas tiene amplia evidencia que lo sustenta, el efecto clínico adicional de la ezetimiba más allá de las estatinas todavía no ha sido demostrado. En aquellos casos en que no se alcanzan las metas de colesterol LDL con un buen tratamiento con estatinas o se evidencia intolerancia a esta clase de fármacos, actualmente existen en desarrollo nuevos agentes farmacológicos (antisense para apolipoproteína B o MTP (microsomal transfer protein) que bloquean la síntesis de VLDL o anticuerpos monoclonales contra la proteasa PCSK9 que regula la expresión del receptor de LDL) que permiten reducir efectivamente los niveles de colesterol LDL por sobre el efecto de las estatinas. En relación al manejo de los niveles bajos de colesterol HDL más allá de la implementación de cambios en el estilo de vida, el uso reciente de fármacos que aumentan el colesterol HDL no han demostrado un beneficio clínico. La administración de niacina en pacientes con niveles de colesterol LDL bien controlados con estatinas o simvastatina/ezetimiba no disminuyó el riesgo de desarrollo de nuevos eventos cardiovasculares isquémicos. Por otro lado, el importante aumento en los niveles de colesterol HDL logrado con inhibidores de la enzima de transferencia de ésteres de colesterol (CETP) como torcetrapib y dalcetrapib no se correlacionó con un impacto clínico favorable, mientras todavía siguen en estudio otros miembros de esta clase como dalcetrapib y evacetrapib. En conclusión, las dislipidemias siguen siendo un factor riesgo cardiovascular vigente por su alta prevalencia, un tratamiento insuficiente y un seguimiento inadecuado. Las nuevas estrategias farmacológicas en desarrollo para el manejo del colesterol LDL alto y el colesterol HDL bajo deberán demostrar eficacia clínica y seguridad antes que se incorporen al armamentario terapéutico rutinario de las dislipidemias.

EMERGING THERAPIES FOR OSTEOPOROSIS

Michael McClung, MD
Oregon Osteoporosis Center , Portland, OR USA

We can prevent bone loss due to estrogen deficiency and aging, preserve skeletal architecture and strength, and substantially reduce fracture risk in patients with osteoporosis.. However, none of our drugs normalize skeletal mass, structure and strength - as yet we cannot "cure" osteoporosis. Furthermore, the usefulness of current treatments for osteoporosis is limited by Intolerance, long-term safety concerns and inconvenient dosing regimens. These limitations provide opportunities for new drugs that might provide more robust effectiveness, convenient and well-tolerated administration, and different or fewer safety concerns.

New agents may fall into one of the following categories:

1. New forms of current drugs

    a. An enteric coated formulation of risedronate can be give after meals.

    b. Lasofoxifene and basodoxifene, new SERMs, are quite similar to raloxifene but are now available in Europe.

    c. Teriparatide given by microneedle transdermal patch increases BMD more than does injected teriparatide.

2. More potent bone stimulating agents: A recombinant analogue of PTHrP results in larger increases in BMD than occurs with teriparatide without inducing hypercalcemia.

3. Pure anti-remodeling drugs: Inhibitors of cathepsin K decrease bone resorption with minimal effects on bone formation. BMD increases progressively with treatment. Phase 3 results will be available soon.

4. True anabolic agents: Sclerostin inhibitors stimulate bone formation without increasing bone resorption. Bone mass, structure and strength return to normal in animals with osteoporosis. Clinical studies demonstrate increased bone formation, modest reduction in bone turnover and impressive BMD gains during 1 year of treatment. Phase 3 studies are underway.

New therapies, based on recent knowledge of bone metabolism, may provide more effective and useful treatment options for patients with osteoporosis.

NUTRICIÓN TEMPRANA E IMPACTO METABÓLICO DEL CRECIMIENTO COMPENSATORIO

Dra. M. Veronica Mericq G.
Endocrinólogo Infantil . Profesor Titular, Instituto de Investigación Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes.

Los datos de estudios de modelos animales y epidemiológicos humanos indican que durante los períodos críticos del desarrollo prenatal y postnatal de los mamíferos, la nutrición y otros estímulos ambientales inducen cambios permanentes que influyen en el establecimiento y desarrollo de las vías del metabolismo y en la susceptibilidad a la enfermedad crónica. Los mecanismos biológicos que subyacen a esta "hipótesis de los orígenes del desarrollo", no están completamente dilucidados. Lo mas aceptado actualmente es que tanto la genética como la epigenética participan. Por ejemplo los cambios de la glicemia y presión arterial materna durante el embarazo, en parte, determinados genéticamente, influencian la nutrición y crecimiento del feto y de esa forma pueden contribuir al riesgo de enfermedad en la vida postnatal a través de la herencia genética y la programación fetal (epigenética). La influencia ambiental en la epigenética, es más importante en período fetal y temprano postnatal donde estos mecanismos se establecen y desarrollan. Respecto al ambiente fetal, se sabe que tanto el índice de masa corporal pregestacional, el aumento de peso durante el embarazo, y la presencia de diabetes en el embarazo pueden modular el gasto energético, ingesta y adiposidad del sujeto gestado. Respecto al recién nacido, su peso de nacimiento y edad gestacional y durante la infancia, el tipo de ingesta y contenido proteico también pueden modular su incremento de peso postnatal , su adiposidad y éste a su vez su riesgo metabólico. Una vez presente la obesidad se asocia a una adenarquia prematura y a un tempo puberal mas temprano. Ambas condiciones asociadas a mayor riesgo metabólico.

Referencias

1.- Sedentary behavior during postnatal life is determined by the prenatal environment and exacerbated by postnatal hypercaloric nutrition M. H. Vickers, B. H. Breier, D. McCarthy, and P. D. Gluckman Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 285: R271–R273, 2003

2.- Impact of Maternal Diabetes on EpigeneticModifications Leading to Diseases in the Offspring N Vrachnis,N Antonakopoulos, Z Iliodromiti,K Dafopoulos, CSiristatidis, K I. Pappa,E Deligeoroglou, N Vitoratos Experimental Diabetes Research Volume 2012, Article ID 538474, 6 pages

3.- New loci associated with birth weight identify genetic links between intrauterine growth and adult height and metabolismo M Horikoshi al. nature genetics vol45 ,1, 76-82,2013

4.- Mericq V, Ong KK, Bazaes R, Pena V, Avila A, Salazar T, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity and secretion from birth to age three years in small- and appropriate-for-gestational-age children. Diabetologia 2005;48(12):2609-14.

5.-Differences in the effects of the first year growth on body composition and resting energy expenditure in childhood, in preterm children born with very low birth weight Carolina Sepúlveda, Cinthya Urquidi , Enrica Pittaluga , Germán Iñiguez , Alejandra Ávila , Fernando Carrasco , Verónica Mericq . Hormone res in Pediatrics 2013

6.- Obesity is positively associated with dehydroepiandrosterone sulfate concentrations at 7 y in Chilean children of normal birth weight Corvalán C, Uauy R, Mericq V. Am J Clin Nutr. 2013 Feb;97(2):318-25. doi: 10.3945/ American Journal of Clinical Nutrition .112.037325. Epub 2013 Jan 2.

7.- Benefits of supplemented preterm formulas on insulin sensitivity and body composition after discharge from the intensive neonatal care unit.Pittaluga E, Vernal P, Llanos A, Vega S, Henrriquez MT, Morgues M, Escobar M, Diaz A, Standen J, Moncada P, Arriagada M, Rodriguez L, Mericq V; .. J Pediatr. 2011 Dec;159(6):926-32.e22011

8.- Insulin resistance in children : consensus, perspective and future directions. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, Chiarelli F; ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE; Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group.J Clin Endocrinol Metab. 2010 Dec;95(12):5189-98

9.- Maternally transmitted and food-derived glycotoxins; a factor pre-conditioning the young to diabetes ? Mericq, Veronica; Piccardo, Cecilia; Cai, Weijing; Chen, Xue; Zhu, Li; Striker, Gary; Vlassara, Helen; Uribarri, Jaime Diabetes Care 2010 Oct;33(10):2232-7.

10.- Insulin resistance Markers . Eyzaguirre F, Mericq V. Horm Res. 2009;71(2):65-74. Review

DIABETES Y DEMENCIA (*"DIAMENCIA"*)

Dr. Felipe Pollak C.
Profesor Asistente, Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La última encuesta nacional de salud, determinó que el 26% de los individuos mayores de 65 años son portadores de Diabetes Mellitus (DM). Por otro lado, en el estudio Framingham, la incidencia de Demencia aumenta significativamente después de los 70 años. Es razonable entonces pensar en la coexistencia de ambas patologías en este periodo etario. Sin embargo la asociación parece ser más estrecha. Estudios recientes posicionan a la DM como factor de riesgo para el desarrollo de deterioro cerebral. Diversas revisiones señalan que existe aumento de incidencia de Demencia en relación a la presencia de Sindrome Metabólico, Resistencia a la Insulina y Diabetes tipo 2 (DM 2). Esta última aumenta el riesgo de enfermedad de Alzeheimer entre 1.3 a 2.4.

Diversos mecanismos fisiopatológicos explican esta asociación :

1. Insulinoresistencia, en la que secundariamente a la hiperinsulinemia, se genera aumento del paso de insulina al SNC, la que compite con Aβ amiloide por la enzima degradadora de ambas, aumentando los niveles de β amiloide

2. Aumento de la fosforilación de la proteína tau por efecto de Akt

3. Hiperglicemia (y AGE), stress oxidativo, disfunción mitocondrial y estado pro – inflamatorio, lo que genera daño neuronal

4. Estados insulinopénicos, ya que la insulina es un factor protector del tejido nervioso

5. Patologías concomitantes, como enfermedad vascular, hipertensión arterial, dislipidemias y nefropatía

La presentación clínica de la DM parece tener incidencia en el deterioro cognitivo, siendo este más frecuente en pacientes con enfermedad de larga data, mayores niveles de HbA1c, alta variabilidad glicémica y microalbuminuria positiva. En ancianos la hipoglicemia parece tener alta importancia, aumentando el riesgo hasta en 2.0 en casos de hipoglicemias severas o repetidas en 1 año calendario. Debe mencionarse, que hasta ahora no existe evidencia que el control metabólico intensivo mejore la evolución del daño cognitivo (estudio ACCORD – MIND).

Con respecto a la farmacología de la DM 2 y su influencia en el desarrollo de deterioro cerebral, existe escasa literatura. La insulina tiene un efecto protector, reportándose experiencia positiva en estudios experimentales con insulina inhalatoria nasal (de rápida difusión al SNC) como protector de deterioro congnitivo. Para metformina, los reportes son controversiales, describiéndose tanto protección por su acción insulinosensibilizante, como un efecto directo sobre la producción de Aβ. Finalmente, existe experiencia prometedora (en modelos animales) de protección neuronal con GLP-1, aunque no se ha reportado el efecto sobre estos aspectos en los estudios clínicos con sus análogos hasta ahora publicados.

Referencias

1. Linking type 2 Diabets and Alzheimer's disease. Weiping Han, Cai Li. PNAS, 2010, vol 107 (15) : 6557-6558

2. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology. Sims-Robinson, Kim, Rosko, Feldman. Nat.Rev.Neurol. 6,551-559 (2010)

3. Glycemic status an brain injury in older individuals. Saczynski, Siggurdsson, Jonsson et al. Diabetes Care. 32:1608-1613, 2009

4. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 Diabetes Mellitus. Whitmer, Karter, Yaffe et al. JAMA. 2009;301(15):1565-1572

5. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND) : a randomised open-label study. Launer, Miller, Williamson et al. Lancet, 2011,vol 10:969-977

6. Effects of insulinic therapy on cognitive impairment in patients with Alzheimer disease and Diabetes Mellitus type 2. Plastino, Fava, Pirritano et al. Journal of the Neurological Sciences. 288 (2010):112-116

7. Neuroprotective properties of GLP-1 : theoretical and practical applications. Holst, Burcelin, Nathanson. Current Medical Research & Opinion. 27(3),2011:547-558

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES SEGÚN RIESGO

José Miguel Domínguez R-T
Profesor Asistente, Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) requiere manejo con cirugía, uso selectivo de radioyodo y sustitución con hormona tiroidea. La extensión de la cirugía, la necesidad y dosis de radioyodo, y el nivel de supresión de TSH requeridos dependerán de los riesgos iniciales de mortalidad y recurrencia de cada paciente[1].

En relación al riesgo de mortalidad, se han desarrollado distintos sistemas de estadificación. Entre ellos, el más difundido y usado en la mayoría de las guías de manejo de esta enfermedad es la escala TNM de la AJCC[2]. Sin embargo, esta escala no permite determinar el riesgo de recurrencia, condición que no siempre se asocia a mortalidad. Como ejemplo, los pacientes pediátricos con CDT, que habitualmente se presentan con enfermedad cervical extensa, y ocasionalmente con enfermedad pulmonar metastásica, tienen una mortalidad baja (1-2%), pero un riesgo de recurrencia significativamente mayor (30%)[3].

Con el fin de determinar el riesgo de recurrencia, el año 2009 la American Thyroid Association (ATA) propuso una escala que clasificó a los pacientes en riesgo de recurrencia alto, intermedio y bajo, de acuerdo a una serie de características clínicas, histológicas y de laboratorio, que posteriormente fue validada en diversos estudios retrospectivos (Tabla 1)[4, 5].

Una de las ventajas de esta escala es que permiten planificar un manejo individualizado según riesgo de recurrencia en cada paciente. Tras su publicación, la escala ATA 2009 ha sido complementada con otros elementos clínicos, histológicos y de laboratorio[6-11].

Considerando la información entregada por la escala ATA 2009 y por los trabajos posteriores, y con el objetivo de afinar el manejo individualizado de estos pacientes, se propone clasificar a los pacientes en cuatro categorías de riesgo de recurrencia (Tabla 1).

Para clasificar a los pacientes con CDT en estas 4 categorías, se requieren:

- Estudio con imágenes preoperatorias: a modo de ejemplo, el estudio ecográfico preoperatorio, dirigido a la búsqueda de adenopatías cervicales, cambia la conducta quirúrgica en cerca de 20% de los casos[2].

- Manejo multidisciplinario eficiente: para la confirmación de ciertos elementos que otorgan mayor riesgo de recurrencia, como la presencia de extensión extra-tiroidea macroscópica, es esencial para el endocrinólogo mantener una comunicación fluida con el cirujano y disponer de los hallazgos más relevantes del protocolo operatorio[12].

- Estudio anátomo-patológico detallado: es fundamental conocer el tipo y subtipo histológico, la presencia y la magnitud de la extensión extra-tiroidea y de invasión vascular, entre otros elementos asociados a mayor riesgo de recurrencia[13].

- Medición de Tiroglobulina (Tg) post operatoria: en estudios publicados recientemente, los niveles séricos de esta proteína, en ausencia de Anticuerpos anti Tg, se han asociado a distintos valores predictivos de recurrencia[9-11].

MANAGEMENT OF PERSISTENT OR RECURRENT DISEASE : BIOCHEMICAL VERSUS STRUCTURAL DISEASE

Mario Vaisman M.D.
Professor of Endocrinology, Federal University Río de Janeiro, Brazil.

After initial treatment , patients should be reevaluated and re-staged according to response to therapy. In this evaluation , they can be classified as having an excellent response , a response favorable or acceptable or incomplete , the latter being structurally incomplete or boichemical incomplete . Those who have a structural incomplete response has a worse prognosis than those with altered tumor markers alone , or a comprehensive biochemical response . In these cases, they should be followed with thyroglobulin , and the trend of thyroglobulin overtime. It is known that in a significant percentage of cases, thyroglobulin becomes negative over the years without the need for additional therapies.

Metastases detected during follow-up are likely manifestations of disease persistence that have survived the initial treatment , especially if detected up to one year after initial therapy . Some patients have a reduction in tumor burden with additional treatments that may offer disease-free survival , or even palliation (. Hierarchy preferred treatment for metastatic disease (in order) is surgical excision of locoregional disease in patients with potentially curable, 131I therapy for metastatic lesion with iodine uptake , external radiotherapy (with low efficacy and many side effects), or clinical observation in patients with asymptomatic stable or slowly progressive disease. Experimental protocols with new drugs , better discussed below , must be reserved at first for patients with macroscopic disease significantly progressive and refractory to iodine .

Surgery is the conduit of choice for locoregional recurrence (ie , cervical lymph nodes and thyroid bed) , especially when distant metastases are not present . Approximately one third of patients can become free of the disease in the short term . It remains unclear whether treatment of locoregional disease is beneficial for individuals with unressectable distant metastases , except for alleviation or prevention possible symptoms of airway obstruction or digestive tract . Impalpable metastatic lymph nodes , visualized on ultrasound or other imaging methods , which survived initial 131I therapy should be considered for resection. Moreover, it is not proven benefit of removing asymptomatic metastatic lymph node (< 8.5 mm) to improve the rate of recurrence or disease-specific survival . When surgery is elective , most endorse the dissection of the ressection of the entire side or selective ipsilateral compartments previously unexplored during the first surgery that have persistent or recurrent disease clinically significant (i.e. , if lymph nodes > 0.8 cm in diameter).

Metastases to the neck found in whole-body scintigraphy , radioiodine can be employed , although surgical resection is the therapy of choice in the presence of ressectable bulky disease. The radioiodine is also used as adjuvant after surgery for residual disease or regional nodal invasion aerodigestive if the disease is eager residual iodine. The improvement in survival is associated with responsiveness to surgery and / or radioiodine .

In the management of patients with pulmonary metastases , key criteria for treatment decisions include : a) the size of metastatic lesions (macronodular typically detected by chest radiography ; micronodular usually detected by computed tomography [CT] ; b) the avidity of the lesions to radioiodine and, if appropriate, the response to the previous radioiodine , c) speed of progression of metastatic lesions . Pneumonitis and pulmonary fibrosis are rare complications of high doses of radioactive iodine .

The lung micrometastases should be treated with radioactive iodine , which can be repeated every 6-12 months , while the disease continue to concentrate radioiodine and respond clinically , because the higher rates of complete remission are reported in these subgroups . Macronodular metastases , eager to iodine should also be treated with radioiodine , and , likewise , the treatment must be repeated when any benefit is demonstrated (decreased lesion size , reduced thyroglobulin) , but complete remission is not common and prognosis in terms of survival is worse . Where no uptake of metastasis , patients may be referred to chemotherapy, low response , or some experimental protocol with new drugs discussed below .

In subjects with bone metastases , key criteria for treatment decisions include : a) the presence or risk of pathologic fracture , particularly in a weight bearing structure , b) risk of neurological compromise of the vertebral lesions c) presence of pain ; d) uptake of radioiodine e) potential and significant radiation exposure of the bone due to radioiodine therapy for pelvic metastases .

Complete surgical resection of isolated metastases has been associated with improved survival and should be considered especially in patients younger than 45 years and slowly progressive disease . Radioiodine therapy for bone metastases iodine uptake has been associated with improved survival and should be employed (15) , although it is rarely curative .

When skeletal metastatic lesions arise in locations where the occurrence of edema can produce severe pain , fracture or neurological complications, radiotherapy

MANAGEMENT OF PERSISTENT OR RECURRENT DISEASE : BIOCHEMICAL VERSUS STRUCTURAL DISEASE

with concomitant use of glucocorticoids should be considered prior to radioiodine therapy to minimize the potential expansion of tumor -induced increase in thyroid stimulating hormone (TSH) or the free radioiodine .

In cases of painful skeletal lesions that can not be resected , there are several palliative options , used alone or in combination , including radioiodine therapy , external beam radiotherapy , intra -arterial embolization , radiofrequency ablation , periodic infusions of pamidronate or zoledronate (with accompanying possible development of osteonecrosis of the jaw) or vertebroplasty .

Complete surgical resection of metastases nervous system should be considered , regardless of avidity for iodine, since it has been associated with a significantly longer survival . The nervous system lesions that are not amenable to surgery may be submitted to external radiotherapy . Ideally , specific approaches (such as radiosurgery) are employed in order to limit radiation exposure to surrounding brain tissue . If the lesions are able to concentrate radioiodine , this therapy can be considered. If radioiodine is considered, it is suggested to external radiotherapy with concomitant use of glucocorticoids to minimize potential expansion of tumor -induced increase in TSH or by the RAI .

In patients with iodine negative tumors , the use of 18FDG PET -CT is able to improve diagnostic accuracy , and specially prognosis. The rate of positive PET scan is low (11-13 %) levels in people with stimulated Tg ≤ 10 ng / m, but the prognostic point of view it is known that if the lesion is positive PET scan evolution is worse despite iodine uptake by the same lesion.

Finally, to disease progression and iodine - refractory , you can still use tirosin kinase inhibitors and other targeted therapies. These drugs have the ability to partially reduce the residual tumor volume in some cases and in most lead to stabilization of disease progression, thus improving progression-free survival .

GENOMA Y ENDOCRINOLOGÍA

Dr. Cristian Carvajal

Académico, Departamento Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Bioquímico, Magister en Bioquímica, Doctor en Ciencias Médicas Pontificia Universidad Católica de Chile. Biología Molecular, Universidad de Mississippi, EEUU. Epigenética, Universidad de Verona, Italia.

El comienzo del nuevo milenio se caracterizó por la secuenciación del genoma humano. Este hito –clave en la exploración del genoma- fue precedido por numerosos avances conceptuales y tecnológicos. Ellos incluyen: la elucidación de la estructura de doble hélice del ADN, la reacción en cadena de polimerasa (PCR) , el desarrollo y automatización de la secuenciación del ADN y la generación de mapas genéticos por el Proyecto Genoma Humano (HGP).Las consecuencias más significativa de estos avances han sido el mejorar nuestra comprensión de la etiología y fisiopatología de distintas enfermedades, otorgándole a la genética un papel cada vez más importante en el diagnóstico, tratamiento y consejo genético de la enfermedad.

La genética ha sido considerada tradicionalmente útil en enfermedades de baja prevalencia, enfatizando su detección y diagnóstico en población pediátrica y prevención dela mortalidad infantil. Sin embargo, con mayor frecuencia se observa componentes genéticos heredables en variadas condiciones médicas y en especial patologíasrelacionadas con el sistema endocrino, cáncer y alteraciones cardiovasculares1-3.

Distintas herramientas tecnológicas han sido desarrolladas para optimizar el estudio genético. Por ejemplo, estudios declonamiento posicional, amplificación y secuenciación específica por PCR, microarreglos de DNA, estudios de asociación de genoma completo (GWAS), entre otros, han sido claves para identificar numerosos locus asociados a enfermedad y aportar nuevos conocimientos sobre la arquitectura genómicanativa y alteradade distintas enfermedades. Esta información ha sido incluída en bases de datos como OMIM o HAPMAP para su conocimiento y difusión biomédica.

Buenos ejemplos de estudio y avances en endocrinología translacional sonla detección de alteraciones genéticas en Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) cuyo gen 21-Hidroxilasa (CYP21A2; OMIM 201910) 4presentaría mutaciones que alteran la expresión génica, produciendo un bloqueo parcial de las vías de síntesis de esteroides de la glándula suprarrenal. Se ha reportado que las alteraciones en este gen son producto de recombinación con un pseudogen ancestral CYP21A1P.Otro ejemplo, son alteraciones en gen CYP11B2 (aldosterona sintasa; OMIM 124080)5, cuya sobreexpresión o presencia de gen quimérico puede originar aumento de los niveles circulantes de aldosterona, generando hiperaldosteronismo (HAP) 6o FH-I7, 8. Un tercer ejemplo, son las alteraciones ligando-receptor, como ocurre en la deficiencia familiar de glucocorticoides (DFG), donde se han reportado alteracionesgenéticas del receptor de ACTH (MC2R, OMIM 607397) generan un cuadro clínico caracterizado por elevados niveles de ACTH y deficiencia de cortisol9. Finalmente, lasenfermedades cardiovasculares, también podrían ser derivadas de alteraciones endocrinológicas, tal como ha sido sugerido para la hipertensión arterial (HTA) y el síndrome metabólico (SM)10, 11. Al ser alteraciones multifactoriales, la determinación de su etiopatogenia es de mayor complejidad, sin embargo, se han podido identificar alteraciones bioquímicas que podrían dar cuenta de alteraciones genéticas y modificaciones epigenéticas en genes claves asociados al metabolismo de mineralo- y gluco-corticoides12. Aquí se destaca la enzima 11β-hidroxiesteroidedehidrogenasa tipo 2 (11βHSD2) (OMIM 218030;SEAM)13-15, cuya deficiencia impide la adecuada inactivación de cortisol a nivel renal, activando la vía genómica del receptor de mineralocorticoides (MR). Otros ejemplos son también alteraciones en el canal de sodio epitelial ENaC (OMIM 600760, SdLiddle), la GTPasaRAC1 (OMIM 602048)16y el MR (OMIM 600983), entre otros.

En resumen, el conocimiento de la bioquímica, genética y epigéneticaasociada a la expresión y actividad de genes relacionados con el origen y fisiopatología de alteraciones de origen endocrino, es un campo de estudio en crecimiento. La integración y desarrollo de herramientas diagnósticas, biomarcadores y la identificación de blancos terapéuticos, podría ayudar a lamodulación y tratamiento de tales afecciones.

REFERENCIAS

1. Fardella CE, Miller WL. Molecular biology of mineralocorticoid metabolism. Annual Review of Nutrition. 1996;16:443-470.

2. Friso S, Pizzolo F, Choi SW, Guarini P, Castagna A, Ravagnani V, Carletto A, Pattini P, Corrocher R, Olivieri O. Epigenetic control of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene promoter is related to human hypertension. Atherosclerosis. 2008;199:323-327.

3. Slomko H, Heo HJ, Einstein FH. Minireview: Epigenetics of obesity and diabetes in humans. Endocrinology. 2012;153:1025-1030.

4. Fardella CE, Poggi H, Soto J, Torrealba I, Cattani A, Ugarte F, Cortinez A, Foradori A. Mutations in the CYP21 B gene in a Chilean population with simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. J Endocrinol Invest. 2000;23:412-416.

GENOMA Y ENDOCRINOLOGÍA

5. Carvajal CA, Campino C, Martinez-Aguayo A, Tichauer JE, Bancalari R, Valdivia C, Trejo P, Aglony M, Baudrand R, Lagos CF, Mellado C, Garcia H, Fardella CE. A new presentation of the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene with low prevalence of primary aldosteronism and atypical gene segregation pattern. Hypertension. 2012;59:85-91.

6. Mosso L, Carvajal C, Gonzalez A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella CE. Primary aldosteronism and hypertensive disease. Hypertension. 2003;42:161-165.

7. Aglony M, Martinez-Aguayo A, Carvajal CA, Campino C, Garcia H, Bancalari R, Bolte L, Avalos C, Loureiro C, Trejo P, Brinkmann K, Giadrosich V, Mericq V, Rocha A, Avila A, Perez V, Inostroza A, Fardella CE. Frequency of familial hyperaldosteronism type 1 in a hypertensive pediatric population: clinical and biochemical presentation. Hypertension. 2011;57:1117-1121.

8. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF, Jr., Montori VM, Endocrine S. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:3266-3281.

9. Artigas RA, Gonzalez A, Riquelme E, Carvajal CA, Cattani A, Martinez-Aguayo A, Kalergis AM, Perez-Acle T, Fardella CE. A novel adrenocorticotropin receptor mutation alters its structure and function, causing familial glucocorticoid deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:3097-3105.

10. Baudrand R, Campino C, Carvajal CA, Olivieri O, Guidi G, Faccini G, Sateler J, Cornejo J, Martin BS, Dominguez JM, Cerda J, Mosso LM, Owen GI, Kalergis AM, Fardella CE. Increased urinary glucocorticoid metabolites are associated with metabolic syndrome, hypoadiponectinemia, insulin resistance and beta cell dysfunction. Steroids. 2011;76:1575-1581.

11. Campino C, Carvajal CA, Cornejo J, San Martin B, Olivieri O, Guidi G, Faccini G, Pasini F, Sateler J, Baudrand R, Mosso L, Owen GI, Kalergis AM, Padilla O, Fardella CE. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type-2 and type-1 (11beta-HSD2 and 11beta-HSD1) and 5beta-reductase activities in the pathogenia of essential hypertension. Endocrine. 2010;37:106-114.

12. Martinez-Aguayo A, Fardella C. Genetics of hypertensive syndrome. Horm Res. 2009;71:253-259.

13. White PC, Mune T, Agarwal AK. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. Endocr Rev. 1997;18:135-156.

14. Carvajal CA, Gonzalez AA, Romero DG, Gonzalez A, Mosso LM, Lagos ET, Hevia MD, Rosati MP, Perez-Acle TO, Gomez-Sanchez CE, Montero JA, Fardella CE. Two homozygous mutations in the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene in a case of apparent mineralocorticoid excess. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2003;88:2501-2507.

15. Carvajal CA, Romero DG, Mosso LM, Gonzalez AA, Campino C, Montero J, Fardella CE. Biochemical and genetic characterization of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in low-renin essential hypertensives. J Hypertens. 2005;23:71-77.

16. Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawarazaki W, Kurihara H, Tanaka H, Miyoshi J, Takai Y, Fujita T. Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase: implication in proteinuric kidney disease. Nat Med. 2008;14:1370-1376.

EPIGENETICS, NUTRITION AND ENDOCRINE DISEASES

Simonetta Friso, MD, PhD
Department of Medicine, University of Verona School of Medicine, Verona, Italy.

Epigenetics refers to somatically heritable mechanisms of gene expression regulation, resulting from changes in chromatin structure such as histone modifications, chromatin remodeling phenomena and DNA methylation which occurs without alterations in the DNA sequence (1). Over the past decades epigenetic studies have mainly focused on embryonic development, aging and cancer (1). The role of epigenetics has been presently highlighted in many other fields, such as cardiovascular diseases including hypertension, inflammatory diseases, obesity, insulin resistance and type II diabetes (2). Because epigenetic modifications can be altered by several environmental factors including dietary components, epigenetics is now highlighted as an important machinery underlying the unknown etiology of many diseases. Even more so if modifiable factors such as nutrients have been demonstrated to modulate epigenetic phenomena and therefore potentially modify the onset as well as outcome of several diseases. Epigenetic changes can be inherited during cell division, resulting in permanent maintenance of the acquired phenotype. Therefore, the field of epigenetics can provide a new framework for the search of etiological factors in a large number of diseases including those affecting the cardiovascular system as endocrine-related hypertension disease.

In the nutritional field, epigenetics is especially important because nutrients can modify epigenetic phenomena and alter the expression of genes at the transcriptional level. Folate, vitamin B-12, methionine, choline, and betaine can affect DNA methylation and histone methylation through modifications of one-carbon metabolic pathway (3). Two metabolites of one-carbon metabolism can affect methylation of DNA and histones: S-adenosylmethionine (AdoMet), which is a methyl donor for methylation reactions and S-adenosylhomocysteine (AdoHcy), which is a product inhibitor of methyltransferases (3). Thus, theoretically any nutrient, bioactive component or condition that can affect AdoMet or AdoHcy levels in the tissue can alter the methylation of DNA and histones. Altered enzyme activity by these compounds may affect physiologic and pathologic processes during our lifetime by altering gene expression.

One-carbon metabolism is a biochemical network that ultimately donates methyl groups (one-carbon moieties) to nucleotide synthesis and biological methylation including that of DNA (3).

Folate is essential for the synthesis of AdoMet, the universal donor for biological methylation reactions. Cell culture, animal and human studies highlighted that deficiency of folate induces disruption of DNA as well as alterations in DNA methylation status. Animal models of methyl deficiency demonstrated an even stronger cause-and-effect relationship than did studies using a folate-deficient diet alone. Such observations imply that the adverse effects of inadequate folate status on DNA metabolism are mostly due to the impairment of methyl supply. Folate depletion diminishes the cellular pool of AdoMet, but the more consistent consequence of depletion is the rise in AdoHcy, the end-product of the methylases and a potent product inhibitor of DNA methylation reactions. A key role within one-carbon metabolism is that of methylenetetrahydrofolate reductase enzyme (MTHFR) because it is situated as a fulcrum for the nucleic acid synthesis functions on one side, and the methylation functions on the other side of one-carbon pathway. The evidence of an interaction between folate status and a common mutation in the MTHFR gene in determining genomic DNA methylation was observed and represents a paradigmatic example of interaction between nutrients and genes in affecting epigenetic mechanisms (4). This finding suggests that the interaction between a nutritional status with a genetic polymorphism can modulate gene expression through DNA methylation, especially when such polymorphism limits the methyl supply (4).

An interesting example on how epigenetic phenomena may affect endocrine-related diseases comes forth from the study of hypertension induced by lower activity of (11-beta) hydroxysteroid dehydrogenase 2 (11beta-HSD2) (5) which classically induces development of high arterial blood pressure by leading to an altered tetrahydrocortisol-versus tetrahydrocortisone-metabolites (THFs/THE) shuttle. Because glucocorticoid therapy is known to lead to development of hypertension, patients on prednisone therapy, may be a model for the understanding of a role for 11beta-HSD2 in the onset of hypertension, to explore the link between HSD11B2 promoter methylation (6) and high urinary THFs/THE ratio. The genesis of the higher HSD11B2 promoter methylation observed in some prednisone-treated patients and essential hypertensives is still open to speculation. A hypothesis can be made through AdoMet, the methyl donor for DNA methylation and a product of one-carbon metabolism, that has been shown in some studies to be modulated by glucocorticoids, therefore drawing a possible involvement between DNA methylation in modulation of HSD11B2 gene expression and the pathogenesis of hypertension, with a clear link between patterns of methylation and clinical outcome (7).

The study of epigenetic phenomena including DNA methylation, both genome-wide and gene-specific, is of particular interest for major conditions related to cell-cycle regulation and tissue-specific differentiation, because it affects gene expression without permanent alterations in DNA sequence such as mutations

or allele deletions. Understanding the patterns of DNA methylation and of other major epigenetic features of DNA through the interaction with nutrients is fundamental, not only to provide pathophysiological explanations for the development of certain diseases, but also to improve the knowledge of possible prevention strategies by modifying a nutritional status in at-risk populations.

References

1. Robertson KD, Wolffe AP. DNA methylation in health and disease. Nat Rev Genet 2000; 1:11-9.
2. Udali S, Guarini P, Moruzzi S, Choi SW, Friso S. Cardiovascular epigenetics: from DNA methylation to microRNAs. Mol Aspects Med. 2013 Jul-Aug;34(4):883-901.
3. Friso S, Choi SW. Gene-nutrient interactions and DNA methylation. J Nutr 2002; 132:2382S-7S.
4. Friso S, Choi SW, Girelli D, Mason JB, Dolnikowski GG, Bagley PJ, Olivieri O, Jacques PF, Rosenberg IH. Corrocher R, Selhub J. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99:5606-11.
5. Carvajal CA, Romero DG, Mosso LM, Gonzalez AA, Campinom C, Montero J, Fardella CE. Biochemical and genetic characterization of 11b-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in low-renin essential hypertensives. J Hypertens 2005; 23:71-7.
6. Alikhani-Koopaei R, Fouladkou F, Frey FJ, Frey BM. Epigenetic regulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression. J Clin Invest 2004; 114:1146-57.
7. Friso S, Pizzolo F, Choi SW, Guarini P, Castagna A, Ravagnani V, Carletto A, Pattini P, Corrocher R, Olivieri O. Epigenetic control of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 gene promoter is related to human hypertension. Atherosclerosis. 2008;199:323-327.

METABOLIC MEMORY

Stefano Del Prato
Department of Clinical & Experimental Medicine, Section of Diabetes, School of Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy.

Prevention of long-term complications remains the main challenge in the treatment of diabetes. A strong relationship between glucose control and development of complications is apparent in all epidemiologic studies. Yet, intervention trials have yielded questionable results, particularly when intensive treatment was introduced in patients with long-standing diabetes. It has been postulated that in these subjects prior exposure to chronic hyperglycemia may have generated a negative "metabolic memory" preventing full exertion of the beneficial effects of any subsequent improvement of glucose control. This phenomenon has been replicated in animal models and it recognizes a molecular basis in the role of oxidative stress, advanced glycation processes and epigenetic mechanisms accounting for self-perpetuating modifications of gene expression. On the contrary, early intervention in both type 1 and type 2 diabetes has proved that good glycaemic control reduces the risk of development and progression of complications with a beneficial effect that extend well beyond the duration of near-normoglycemia. This has brought up the concept of "metabolic legacy", an advantage handed down by early and effective implementation of treatments designed to reduce blood glucose levels as safely as possible along with multifactorial intervention of all cardiovascular risk factors. The evidence, nature and clinical implication of these concepts are reviewed.

MECANISMOS RESOLUCIÓN DIABETES TIPO 2 TRAS CIRUGÍA BARIÁTRICA

Josep Vidal
Unidad de Obesidad, Hospital Clínic, Barcelona, España.

Diversos ensayos clínicos han demostrado que la cirugía bariátrica (CB) presenta una gran eficacia en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DM2) asociada a obesidad grave. La prontitud con que se produce la mejoría en la tolerancia hidrocarbonada ha llevado a postular que esta se debe a cambios independientes de la pérdida ponderal asociados a los cambios anatómicos inducidos por la CB. En esta presentación se revisará el estado de la cuestión en el momento actual, con un análisis crítico especialmente de la hipótesis que plantea que GLP-1 es el factor clave en la resolución de DM2 tras CB. Conocer mejor los determinantes de la mejoría de la DM2 tras CB podría ayudar a seleccionar mejor los candidatos, definir la técnica quirúrgica más apropiada para cada paciente y/o dilucidar dianas terapéuticas futras para el tratamiento médico de la obesidad.

Se ha postulado que la resolución de la DM2 tras técnicas como el bypass gástrico (BPG) es debida a la falta de contacto de los nutrientes con el duodeno y yeyuno proximal. De acuerdo a esta hipótesis llamada del "intestino proximal", la resolución de la DM2 se produciría dado que en estas circunstancias el intestino dejaría de secretar un factor "anti-incretínico" y por tanto con capacidad de inducir hiperglucemia. Los trabajos en animales de Rubino y colaboradores parecerían corroborar esta hipótesis. Sin embargo al menos dos evidencias en humanos irían en su contra. Por una parte la escasa tasa de resolución de la DM2 tras el modelo experimental del bypass duodeno-yeyunal, un tipo de cirugía en que el estómago es dejado intacto y el alimento evita contacto con la porción de intestino postulada como fuente del hasta hoy no identificado factor "anti-incretínico". Por otra parte, la gastrectomía vertical se asocia con una alta tasa de resolución de DM2 a pesar de que la falta de bypass anatómico del intestino proximal.

Otra hipótesis que implica al intestino en la resolución de DM2 tras CB es la del "intestino distal". De acuerdo a ella el bypass anatómico del intestino proximal facilita la llegada de alimento al íleon, facilitando la secreción de GLP-1 y por tanto potenciando el efecto incretínico de esta hormona. Son múltiples los estudios de asociación que apoyan esta hipótesis. Por ejemplo: (1) el bypass gástrico conlleva una mayor secreción de GLP-1 que la banda gástrica ajustable a la vez que una mayor tasa de resolución de DM2; y (2) el aumento en GLP-1 y resolución de DM2 tras CB ocurren en paralelo. Sin embargo la asociación entre dos fenómenos no demuestra causalidad y es solo a partir de estudios en que se ha bloqueado la acción de GLP-1 sobre su receptor que hemos podido empezar a conocer algo mejor la relevancia de GLP-1. Los estudios que hasta la fecha se han publicado sobre el uso experimental de exendina 9-39 en humanos han demostrado que la inhibición de la acción de GLP-1 sobre su receptor implica una importante disminución de la secreción de insulina, pero que ello tiene un impacto muy limitado sobre la tolerancia a la glucosa. Además se ha observado que tras bypass gástrico se produce un aumento de glucagón en respuesta a la ingesta de nutrientes. Puede considerarse ello también una evidencia en contra de que la hipótesis del intestino distal explique totalmente la tasa de resolución de DM2 tras bypass gástrico. A pesar del aumento en GLP-1 no se observa una inhibición de la hiperglucagonemia que sabemos participa en la fisiopatología de la DM2. En definitiva, el aumento en GLP-1 tras CB podría jugar un papel pero no es el factor crítico en la resolución de DM2.

La pérdida de peso ha sido denostada por muchos autores como factor relevante en la resolución de DM2 tras CB. Desde mi punto de vista ello es inadecuado, especialmente si consideramos el continuo restricción calórica-pérdida ponderal. Se ha demostrado que la restricción calórica marcada en ausencia de cirugía comporta una mejoría de la tolerancia hidrocarbonada similar a la que se produce tras el bypass gástrico. Estudios sobre el posible mecanismo han mostrado que ello se asocia a mejoría en la sensibilidad hepática a la insulina y en la secreción pancreática de insulina. Estos cambios en determinantes fundamentales de la homeostasis de la glucosa se producen en asociación con reducción en los depósitos ectópicos de grasa en hígado y páncreas, lo cual tiene muy escasa incidencia sobre el peso corporal. Más allá de esta fase inicial, que la pérdida de peso es importante lo justifica que la mejoría post-quirúrgica en la sensibilidad a la insulina es proporcional al cambio de peso. También que la reaparición de DM2 a largo plazo viene condicionada por lo menos en parte por la recuperación ponderal. Es posible que el cambio en el peso no lo explique todo, pero aceptar que juega un papel dominante debería llevarnos a considerar que es una variable a la que debemos prestar atención y no un simple "efecto colateral" de la cirugía bariátrica o metabólica.

MECANISMOS RESOLUCIÓN DIABETES TIPO 2 TRAS CIRUGÍA BARIÁTRICA

La presentación finalizará con el planteamiento de otras posibles hipótesis, subrayando la importancia de la función beta pancreática residual en la resolución de la DM2 tras CB y discutiendo las implicaciones sobre la indicación de cirugía como tratamiento de la DM2 en pacientes con índice de masa corporal en rango inferior a obesidad grado II.

Bibliografía

1. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. N.Engl.J.Med. 2012, 366:1567-76.
2. Mingrone G, Panunzi S, De GA, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N.Engl.J.Med. 2012, 366:1577-85.
3. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Connett JE, Inabnet WB, Billington CJ, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs intensive medical management for the control of type 2 diabetes, hypertension, and hyperlipidemia: the Diabetes Surgery Study randomized clinical trial. JAMA 2013, 309:2240-9.
4. Dirksen C, Jorgensen NB, Bojsen-Moller KN, Jacobsen SH, Hansen DL, Worm D et al. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. Diabetologia 2012, 55:1890-901.
5. Salehi M, Aulinger B, Prigeon RL, D'Alessio DA: Effect of endogenous GLP-1 on insulin secretion in type 2 diabetes. Diabetes 2010, 59:1330-7.
6. Jorgensen NB, Dirksen C, Bojsen-Moller KN, Jacobsen SH, Worm D, Hansen DL, et al. The exaggerated glucagon-like peptide-1 response is important for the improved beta-cell function and glucose tolerance after Roux-en-Y gastric bypass in patients with type 2 diabetes. Diabetes. 2013; doi: 10.2337/db13-0022. [Epub ahead of print]
7. Jimenez A, Casamitjana R, Viaplana-Masclans J, Lacy A, Vidal J: GLP-1 Action and Glucose Tolerance in Subjects With Remission of Type 2 Diabetes Mellitus After Gastric Bypass Surgery. Diabetes Care. 2013, doi:10.2337/dc12-1535.

INDIVIDUALIZING THERAPY FOR OSTEOPOROSIS

Michael McClung, MD
Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR USA.

Drugs of several different classes with different mechanisms of action are available to prevent bone loss, strengthen the skeleton and reduce fracture risk in patients with osteoporosis. Each drug has its unique combination of dosing requirements, concerns about tolerability and safety and evidence of efficacy. When some drugs like oral bisphosphonates are first-line agents for almost all patients with osteoporosis, other agents have more specialized places in our menu of treatment options. Additionally, each patient with osteoporosis has his or her own unique set of risk factors, co-morbid conditions, personal preferences and beliefs. Many patients are suitable for all of the drugs, but patients have special needs met by only selected drugs. Matching our choices of drugs to individual patients is now possible, but this requires knowledge of the benefits of each drug, their contraindications, risks and dosing regimen.

Drug class: **oral bisphosphonates**

Dosing: oral daily, weekly or monthly; special strict dosing rules

Benefits: reduced risk of spine, hip and other fractures; reduced mortality.

Contraindications: hypocalcemia, inability to swallow or remain upright after dosing; use with caution with severe renal impairment

Serious risks or concerns: atypical femoral fracture; osteonecrosis of the jaw

Special roles: short term (2-3 years) use to prevent rapid bone loss

Drug class: **intravenous bisphosphonates**

Dosing: intravenous infusion Q 3 months (ibandronate) or Q 12 months (zoledronic acid)

Benefits: reduced risk of spine, hip and other fractures; reduced mortality (zoledronic acid).

Contraindications: hypocalcemia, severe renal impairment

Serious risks or concerns: atypical femoral fracture; osteonecrosis of the jaw

Special roles: patients with GI disease or intolerance to oral bisphosphonates or who have difficulty adhering to oral dosing schedule

Drug class: **salmon calcitonin**

Dosing: daily nasal spray

Benefits: reduced risk of spine fractures; no evidence of non-vertebral or hip fracture risk reduction

Contraindications: none

Serious risks or concerns: possible cancer risk; lead to withdrawal of drug in Europe

Special roles: none; minimal role because of such weak for efficacy

INDIVIDUALIZING THERAPY FOR OSTEOPOROSIS

Drug class: **estrogen agonists/antagoists (SERMs)**

Dosing: daily oral dosing without restrictions with meals

Benefits: reduced risk of spine fractures; no direct evidence of non-vertebral or hip fracture risk reduction; reduced risk of invasive breast cancer

Contraindications: history of venous thrombotic event

Serious risks or concerns: venous thrombotic event; death following stroke in women with cardiovascular risk factors

Special roles: young postmenopausal women at risk for spine fracture but not hip fracture, especially of they have concerns about breast cancer risk

Drug class: **RANK ligand inhibitors**

Dosing: subcutaneous injection Q 6 months

Benefits: reduced risk of spine, hip and other fractures

Contraindications: hypocalcemia

Serious risks or concerns: atypical femoral fracture; osteonecrosis of the jaw

Special roles: patients with severe renal impairment; patients with GI disease or intolerance to oral bisphosphonates or who have difficulty adhering to oral dosing schedule

Drug class: **teriparatide**

Dosing: daily subcutaneous injection

Benefits: reduced risk of spine and non-spine fractures; no direct evidence of hip fracture risk reduction

Contraindications: hypercalcemia

Serious risks or concerns: hypercalcemia; therapy limited to 18-24 months because of osteosarcoma with long term treatment of rats

Special roles: particularly effective in patients receiving glucocorticoid therapy

Drug class: **strontium ranalate**

Dosing: daily oral dosing after or between meals

Benefits: reduced risk of spine and non-spine fractures; no direct evidence of hip fracture risk reduction

Contraindications: history of venous thrombotic event or cardiovascular risk factors

Serious risks or concerns: venous thrombotic event; serious skin lesions; risk of myocardial infarction

Special roles: ??

As clinicians, we do not treat osteoporosis – we treat patients with that disorder. With our broad set of treatment options, a drug can now be found to treat all patients with osteoporosis. It is no longer acceptable for patients at high risk for fracture to be denied treatment because of drug unavailability. Matching a treatment to a specific patient will optimize acceptance and effectiveness of our therapies.

ENDOCRINOLOGICAL IMPACT OF HIGH PERFORMANCE SPOTS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Catherine M. Gordon, MD, MSc
Chief, Division of Adolescent Medicine, Hasbro Children's Hospital. Professor of Pediatrics, Brown University.

While weight-bearing exercise can be beneficial for bone among other tissues, elite athletes can encounter unique health problems that stem from their rigorous training. This lecture will focus on the impact of weight-bearing activities and over-exercise on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in both male and female athletes. The ensuing hormonal profile will be discussed, as well as its potential relation to growth and pubertal delay, stress fractures, and other musculoskeletal injuries. In female athletes, this clinical picture will be discussed in the context of the 'female athlete triad.' Preventive strategies will be discussed including optimal sports nutrition, and the assembling of a multidisciplinary team, including a medical provider, dietitian, orthopedist, physical therapist, and mental health provider. The lecture will also include a brief discussion of performance-enhancing substances and their potential adverse health effects in adolescent athletes.

1. Markou KB, Mylonas P, Theodoropoulou A, Kontogiannis A, Leglise M, Vagenakis AG, Georgopoulos NA. The influence of intense physical exercise on bone acquisition in elite female and male artistic gymnasts. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Sep;89(9):4383-7.
2. Witkop CT, Warren MP. Understanding the spectrum of the female athlete triad. Obstet Gynecol. 2010 Dec;116(6):1444-8.
3. Sonneville KR, Gordon CM, Kocher MS, Pierce LM, Ramappa A, Field AE. Vitamin D, calcium, and dairy intakes and stress fractures among female adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 2012;166(7):595-600.
4. Nazem TG, Ackerman KE. The female athlete triad. Sports Health. 2012 Jul;4(4):302-11
5. Chen YT, Tenforde AS, Fredericson M. Update on stress fractures in female athletes: epidemiology, treatment and prevention. Curr Rev Musculoskelet Med. 2013 Jun;6(2):173-81.

¿ES LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL UNA ENFERMEDAD ENDOCRINOLÓGICA?

Dr. Carlos Fardella B.
Jefe Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La hipertensión arterial (HTA), es una de las patologías más frecuentes en la población general y se estima que afecta aproximadamente al 26% de la población mundial. En Chile, la prevalencia actual de HTA de acuerdo a la última Encuesta Nacional de Salud es mayor a 30%. En los pacientes hipertensos, existe una mayor morbimortalidad por accidentes cerebrovasculares, síndromes coronarios agudos e insuficiencia cardiaca. Sin embargo, en más del 90% de los casos de hipertensión se desconoce su origen y los tratamientos sólo disminuyen la presión arterial y no tratan la causa que la origina. Nuestra línea de investigación se inició hace más de una década y está destinada a evaluar mecanismos y genes potencialmente involucrados en la aparición de hipertensión arterial. En el desarrollo de esta línea ha sido fundamental la obtención de proyectos Fondecyt, Fondef y Núcleo Milenio y posteriormente Instituto Milenio.

Nuestros estudios han sido pioneros a nivel mundial al desenmascarar 2 enfermedades que explican alrededor del 20% de los casos de hipertensión arterial, estos son el hiperaldosteronismo primario (HAP) y el déficit en la enzima 11β-hidroxiestroide deshidrogenasa tipo 2 (11BHSD2). En los pacientes afectados por un HAP la hipertensión es secundaria al aumento de aldosterona que interactúa con el receptor de mineralocorticoides determinando una mayor reabsorción de sodio y agua generando una hipertensión volumen dependiente. El aumento en la frecuencia de esta enfermedad se debe a que en la actualidad el diagnostico se sospecha por la medición del la razón aldosterona/renina y no por la hipokalemia como se hacía en el pasado. La presencia de hipokalemia no sobrepasa el 20-25 % de los casos y es más común en los adenomas productores de aldosterona, pero infrecuente en los casos de hiperplasia. También se han realizado avances en las estrategias de confirmación diagnostica así como en los estudios genéticos. En la actualidad se sabe que existen 3 formas de hiperaldosteronismo primario familiar (HF), la más conocida es el HF-1 que es causado por una recombinación desigual entre los genes que codifica para la 11 β -hidroxilasa (CYP11B1) y la aldosterona sintasa (CYP11B2), resultando en un gen quimérico el cual tiene actividad aldosterona sintasa pero es regulado por ACTH. Recientemente se demostró el HF-3 que es secundario a una mutación en el canal de potasio localizado en células de la glomerulosa, esta mutación induce la despolarización de la célula que constituye un estimulo para la proliferación celular y la síntesis de aldosterona. Su terapia puede incluir el bloqueo del receptor de mineralocorticoides con espironolactona o eplerenona o el uso de dosis bajas de dexamentasona en el HF-1.

Recientemente, también hemos demostrado que aldosterona, puede inducir cambios en el perfil glicemico ya sea por un efecto directo a nivel pancreático disminuyendo la producción de insulina y también a través de un aumento de la resistencia insulinica modificando la expresión de genes como la adiponectina y PPR gama. Finalmente, en colaboración con el Dr. Alexis Kalergis hemos demostrado que aldosterona puede inducir cambios en la inmunidad celular activando células dendríticas que secundariamente inducen la expresión de linfocitos T 17. Los linfocitos T17 producen IL-17 que se ha demostrado como una agente pro-inflamatorio en enfermedades autoinmunes. Por tal motivo, solo tratar la hipertensión no detiene el daño en otros órganos, haciendo mandatorio el tratamiento etiológico y en los casos que existen genes afectados es indispensable el consejo genético. También, hemos demostrado que muchos niños ya son hipertensos a temprana edad y presentan alteraciones semejantes a los detectados en adultos, lo que adquiere mayor relevancia ya que en este grupo de pacientes se puede hacer una prevención más temprana y evitar las complicaciones previamente descritas.

En los casos de déficit de la enzima 11BHSD2 que en el pasado se conoció como Síndrome de Exceso Aparente de Mineralocorticoides, el defecto radica en la imposibilidad de esta enzima de inactivar el cortisol al convertirlo en cortisona. Así, cuando hay una ausencia congénita de la enzima o cuando esta disminuye su actividad el mecanismo protector falla y el cortisol gana acceso al receptor de mineralocorticoideo cuya afinidad por el cortisol es igual a la de aldosterona. Dado que la secreción de cortisol es casi 1000 veces más alta que la de aldosterona, en los pacientes afectados, el cortisol satura rápidamente el receptor de mineralocorticoides. Esto determina a nivel renal una activación patológica del receptor lo cual resulta en hipokalemia, retención de sodio y expansión de volumen, y con ello, supresión de aldosterona y renina plasmática. El diagnostico se realiza por la presencia de una elevación en la relación cortisol/cortisona. Usando esta razón hemos determinado una alta prevalencia de pacientes hipertensos afectados que alcanza alrededor de un 15% de la población adulta y una cifra semejante en población pediátrica, haciendo esta enfermedad aun más prevalente que el hiperaldosteronismo primario. Su terapia al igual que en

¿ES LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL UNA ENFERMEDAD ENDOCRINOLÓGICA?

el hiperaldosteronismo primario, puede incluir el bloqueo del receptor de mineralocorticoides con espironolactona o eplerenona o el uso de dosis bajas de dexamentasona. Al igual que en los casos de hiperaldosteronismo el déficit de esta enzima al activar el receptor de mineralocorticoides puede generar daño a nivel cardiaco y cerebrovascular independiente del aumento de la presión arterial. Esto se debe a que en estas enfermedades se activan mecanismos de stress oxidativo e inflamación vascular que producen el daño a nivel del endotelial vascular.

Por otra parte la HTA es uno de los componentes del síndrome metabólico que afecta alrededor del 30% de la población mundial y está definido por la co-existencia de obesidad central, HTA, alteraciones de la glicemia y dislipidemia. De acuerdo a estudios de nuestro grupo, existe una fuerte evidencia que alteraciones en el metabolismo del cortisol pueden predisponer a la aparición de estas patologías. En particular, nuestro grupo, demostró que la actividad de la enzima 11-beta hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD1) que convierte la cortisona inactiva en cortisol, se encuentra sobre-expresada en hígado y tejido adiposo visceral en pacientes obesos crónicos chilenos. Esta sobreexpresión determina un aumento del cortisol a nivel esplácnico que no se verifica a nivel sistémico, porque al pasar el cortisol por el hígado es convertido por reductasas específicas en tetrahidroderivados del cortisol. Para determinar cortisol, cortisona y sus tetrahidrometabolitos (THF, allo THF y THE) hemos desarrollado y validado técnicas analíticas de cromatografía líquida de alta resolución asociada a espectrometría de masa en tándem (HPLC-MS/MS) que permite la determinación simultánea de estos 5 esteroides. Esto nos ha permitido investigar en forma simultánea la actividad de la enzima 11β-HSD2 como ya se mencionó y la actividad de la enzima 11β-HSD1. Así, hemos podido demostrar una fuerte asociación entre los componentes del Síndrome Metabólico y estos tetrahidroderivados del cortisol que ponen de manifiesto la sobreexpresión de esta enzima en los pacientes afectados. En estos casos el cuadro hipertensivo es secundario al aumento del cortisol que induce a nivel hepático un aumento de la síntesis de angiotensinogeno y con ello la activación del sistema renina angiotensina, determinado también una hipertension dependiente de la activación del receptor de mineralocorticoides. En forma paralela, el hiperinsulinismo generalmente presente en el síndrome metabólico también puede potenciar este efecto fosforilando proteínas a nivel del túbulo renal que incrementan la acción hipertensinogena de la aldosterona. Estos nos ha llevado a una segunda fase en la investigación la cual contempla la búsqueda de inhibidores de la acción de esta enzima. Así, mediante el uso combinado de métodos de identificación bioinformática y evaluación biológica en modelos celulares de adipocitos, hemos sido capaces de identificar nuevos compuestos inhibidores de la enzima 11β-HSD1, que permitirían una nueva forma de terapia más etiológica para la hipertension arterial y demás componentes del síndrome metabólico que se encuentra en fase de patentamiento.

Finalmente, quiero destacar que esta línea de investigación nos ha dado grandes satisfacciones lo que se ha visto reflejado en múltiples publicaciones nacionales e internacionales con alto impacto ISI. También ha sido merecedora de diversos premios en las diferentes sociedades científicas nacionales e internacionales constituyéndose en una línea de estudio nacional con repercusión dentro y fuera del país. En forma especial, queremos resaltar que en varias oportunidades nuestros trabajos han sido destacados como la mejor publicación internacional realizada desde nuestro país premio otorgado por la Sociedad Medica de Santiago y también por la Sociedad Chilena de Endocrinologia y Diabetes. Asimismo, mencionar que su investigador principal (Dr. Carlos Fardella), recibió el año 2002 el PREMIO ACADEMIA DE MEDICINA y fue elegido uno de los seis expertos mundiales en el tema (88th Annual Meeting, Endocrine Society, USA 2007).

BIBLIOGRAFIA MÁS RELEVANTE

1. Fardella CE, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Cortés P, Soto J, Gómez L, Pinto M, Huete A, Oestreicher E, Foradori A, Montero J. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: prevalence, biochemical profile, and molecular biology. J Clin Endocrinol Metab. 2000 May; 85(5):1863-7.

2. Mosso L, Fardella C, Montero J. Cautions over idiopathic aldosteronism. Lancet. 2001 Jul 28; 358(9278):333-4.

3. Mosso L, Gómez-Sánchez CE, Foecking MF, Fardella C. Serum 18-hydroxycortisol in primary aldosteronism, hypertension, and normotensives. Hypertension. 2001 Sep;38(3 Pt 2):688-91.

4. Fardella CE, Pinto M, Mosso L, Gómez-Sánchez C, Jalil J, Montero J. Genetic study of patients with dexamethasone-suppressible aldosteronism without the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Oct; 86(10):4805-7.

¿ES LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL UNA ENFERMEDAD ENDOCRINOLÓGICA?

5. Carvajal CA, Gonzalez AA, Romero DG, González A, Mosso LM, Lagos ET, Hevia Mdel P, Rosati MP, Perez-Acle TO, Gomez-Sanchez CE, Montero JA, Fardella CE. Two homozygous mutations in the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene in a case of apparent mineralocorticoid excess. J Clin Endocrinol Metab. 2003 Jun; 88(6):2501-7

6. Primary aldosteronism and hypertensive disease. Mosso L, Carvajal C, González A, Barraza A, Avila F, Montero J, Huete A, Gederlini A, Fardella CE. Hypertension. 2003 Aug; 42(2):161-5.

7. Mulatero P, Stowasser M, Loh KC, Fardella CE, Gordon RD, Mosso L, Gomez-Sanchez CE, Veglio F, Young WF Jr. Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Mar; 89(3):1045-50.

8. Carvajal CA, Romero DG, Mosso LM, González AA, Campino C, Montero J, Fardella CE. Biochemical and genetic characterization of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in low-renin essential hypertensives. J Hypertens. 2005 Jan; 23(1):71-7.

9. Mosso LM, Carvajal CA, Maiz A, Ortiz EH, Castillo CR, Artigas RA, Fardella CE. A possible association between primary aldosteronism and a lower beta-cell function. J Hypertens. 2007 Oct; 5(10):2125-30.

10. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M, Young WF Jr, Montori VM. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Sep; 93(9):3266-81.

11. Muñoz R, Carvajal C, Escalona A, Boza C, Pérez G, Ibáñez L, Fardella C. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is overexpressed in subcutaneous adipose tissue of morbidly obese patients. Obes Surg. 2009 Jun; 19(6):764-70.

12. Carvajal CA, Herrada AA, Castillo CR, Contreras FJ, Stehr CB, Mosso LM, Kalergis AM, Fardella CE. Primary aldosteronism can alter peripheral levels of transforming growth factor beta and tumor necrosis factor alpha. J Endocrinol Invest. 2009 Oct; 32(9):759-65.

13. Stehr CB, Mellado R, Ocaranza MP, Carvajal CA, Mosso L, Becerra E, Solis M, García L, Lavandero S, Jalil J, Fardella CE. Increased levels of oxidative stress, subclinical inflammation, and myocardial fibrosis markers in primary aldosteronism patients. J Hypertens. 2010 Oct; 28(10):2120-6.

14. Martinez-Aguayo A, Aglony M, Campino C, Garcia H, Bancalari R, Bolte L, Avalos C, Loureiro C, Carvajal CA, Avila A, Perez V, Inostroza A, Fardella CE. Aldosterone, plasma Renin activity, and aldosterone/renin ratio in a normotensive healthy pediatric population. Hypertension. 2010 Sep; 56(3):391-6.

15. Aglony M, Martínez-Aguayo A, Carvajal CA, Campino C, García H, Bancalari R, Bolte L, Avalos C, Loureiro C, Trejo P, Brinkmann K, Giadrosich V, Mericq V, Rocha A, Avila A, Perez V, Inostroza A, Fardella CE. Frequency of familial hyperaldosteronism type 1 in a hypertensive pediatric population: clinical and biochemical presentation. Hypertension. 2011 Jun; 57(6):1117-21.

16. Aldosterone as a modulator of immunity: implications in the organ damage. Herrada AA, Campino C, Amador CA, Michea LF, Fardella CE, Kalergis AM. J Hypertens. 2011 Sep; 29(9):1684-92.

17. Baudrand R, Campino C, Carvajal CA, Olivieri O, Guidi G, Faccini G, Sateler J, Cornejo J, Martin BS, Dominguez JM, Cerda J, Mosso LM, Owen GI, Kalergis AM, Fardella CE. Increased urinary glucocorticoid metabolites are associated with metabolic syndrome, hypoadiponectinemia, insulin resistance and β cell dysfunction. Steroids. 2011 Dec 20;76(14):1575-81.

18. Muñoz-Durango N, Barake MF, Letelier NA, Campino C, Fardella CE, Kalergis AM. Immune system alterations by aldosterone during hypertension: from clinical observations to genomic and non-genomic mechanisms leading to vascular damage. Curr Mol Med. 2013 Jul; 13(6):1035-46.

19. Baudrand R, Campino C, Carvajal CA, Olivieri O, Guidi G, Faccini G, Vöhringer PA, Cerda J, Owen G, Kalergis AM, Fardella CE. High sodium intake is associated with increased glucocorticoid production, insulin resistance and metabolic syndrome.Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Apr 17.

TRABAJOS LIBRES ORALES

INFORME DEL COMITÉ CIENTÍFICO SOCHED 2013

El Comité Científico se reunió formalmente en dos ocasiones durante este año, principalmente con el propósito de revisar y evaluar los trabajos para el Congreso 2013.

Se recibieron un total de 151 trabajos, cada uno de los cuales fue distribuido a tres miembros del Comité Científico, los cuales no debían tener participación directa o indirecta (patrocinio o pertenecer al grupo de trabajo). Cabe mecionar que esta situación fue evaluada trabajo a trabajo por el Presidente del Comité, el cual fue el único que tuvo acceso a los autores y lugar de trabajo.

Cada evaluador envió sus notas a la Secretaría de SOCHED, la cual procedió a ingresarlas a la planilla general.

Se procedió a evaluar los promedios y la diferencia entre la nota más alta y la más baja. Aquellos trabajos que tenían una diferencia igual o mayor a 1 punto, fueron discutidos en la segunda Reunión del Comité Científico, llegando a un consenso en la nota final. En esta instancia se mantuvo el anonimato de los trabajos.

El promedio de notas de los 151 trabajos fue un 5,4. Un total de 23 trabajos tuvieron notas iguales o superiores a 6.0 y 95 trabajos notas entre 5,9 y 5,0 lo cual representa que el 78.2% de los trabajos presentados obtuvieron notas superiores a 5,0.

Para el presente Congreso, de acuerdo a la nota obtenida, 45 Trabajos se seleccionaron para presentación oral y 105 Trabajos para presentación en poster.

Se rechazó solo un trabajo por tener una nota promedio inferior a 4,0.

En el presente Congreso se entregarán 2 Premios: Premio al Mejor Trabajo Clínico y Premio al Mejor Trabajo Translacional. Para este efecto se han seleccionado 5 trabajos para cada una de las modalidades. Los trabajos seleccionados corresponden a aquellos que obtuvieron las calificaciones más altas. Los 10 trabajos serán presentados en las sesiones de trabajos orales (No más de 2 por sesión) y serán evaluados por al menos 2 evaluadores (No pertenecientes al Comité Científico). Estos nuevos evaluadores serán seleccionados por el Presidente de la Sociedad, la Secretaria Ejecutiva del Congreso y el Presidente del Comité Científico. Se tendrá especial cuidado de que los nuevos revisores no estén relacionados con los trabajos que están postulando a premio.

Dr. Germán Iñiguez V.
Presidente Comité Científico SOCHED

Jueves 7 de noviembre

SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES

Presidentes de Mesa: Dra. Marcela Barberán - Dr. Carlos Reyes

TIROIDES – GINECO-ENDOCRINOLOGÍA | Salón Vergara A | 15:45-16:45

TL1

RESERVA OVÁRICA EN MUJERES JÓVENES TRATADAS POR LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Linares J[1], Merino P1,Iñiguez G[1], Ávila A1, Moreno R[2], Vallejos N[2], Oyarce V[2], Cavada G[3], Silva P[2], Codner E[1], Hernández MI[1]

[1] Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, [2] Grupo Oncología PINDA, [3] Departamento de Salud Pública, Universidad de Chile.

TL2

TIROIDECTOMÍA PROFILÁCTICA (TP) EN PACIENTES PORTADORES DE LA MUTACIÓN DEL PROTO-ONCOGEN RET. COMUNICACIÓN DE LA EXPERIENCIA NACIONAL

René Díaz, Jesús Véliz, Marta Arriaza, Ángel Blanco, Nelson Wohllk

Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Santiago; Facultad de Medicina, Universidad de Chile, División Oriente; Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar; Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago; Laboratorio IEMA, Santiago..

TL3

PERFIL HORMONAL E INFLAMATORIO DURANTE EL CICLO MENSTRUAL EN ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1 (DM1)

Merino PM[1], López P[1,2], Martínez D1, Iñiguez G[1], Castro A[1], Cassorla F[1], Pérez-Bravo F[3], Codner E[1].

[1] Instituto de Investigación Materno-Infantil. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. [2] Laboratorio Citogenética, Hospital Clínico San Borja Arriarán [3] Laboratorio de Nutrigenómica. Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.

TL4

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: ASOCIACIÓN CON PARÁMETROS METABÓLICOS

Iturrieta V, Jiménez M, Cárcamo G, Aguilera G, Valdés P

Universidad de la Frontera, Hospital Regional Temuco.

TL5

ALTA EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE FIRMA GENÉTICA EN LA CLASIFICACIÓN DE NÓDULOS TIROIDEOS POR PAAF

Hernán González, Rodrigo Martínez, Sergio Vargas, Soledad Urra, Antonieta Solar, Francisco Cruz, Tatiana Arias

Pontificia Universidad Católica de Chile.

Jueves 7 de noviembre

SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES

Presidentes de Mesa: Dra. Mónica Andrews - Dra. Verónica Araya

SUPRARRENAL – NUTRICIÓN | Salón Vergara B | 15:45-16:45

TL6

LA SAL AUMENTA LA EXPRESIÓN DE RAC1, MR Y SECUNDARIAMENTE ESTRÉS OXIDATIVO EN SUJETOS PRE-HIPERTENSOS

Alejandra Tapia-Castillo, Cristian Carvajal, Carmen Campino, Caroline Hill, Andrea Vecchiola, Fidel Allende, Sandra Solari, Carmen Carrasco, Cristóbal Fuentes, Carolina Valdivia, Carlos Lagos, Rodrigo Bancalari, Alejandro Martínez-Aguayo, Hernán García y Carlos Fardella

Laboratorio de Endocrinología Molecular, Pontificia Universidad Católica de Chile.

TL7

ACTIVIDAD DISRUPTORA ENDOCRINA POTENCIAL DEL ÁCIDO FÓLICO SOBRE EL SISTEMA GLUCOCORTICOIDE

Karla Carmona, Angélica Guajardo, Miguel Llanos, Ana María Ronco

Laboratorio de Nutrición y Regulación Metabólica, Unidad de Nutrición Humana. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Santiago, Chile.

TL8

IDENTIFICACIÓN DE miRNA-575 COMO POTENCIAL BIOMARCADOR EN ORINA ASOCIADO A LA ACTIVIDAD DE LA 11BHSD2

Cristian A. Carvajal [3], Alejandra Tapia[1], Carolina Valdivia[1,3], Cristóbal Fuentes[1,3], Andrea Vecchiola[1,3], Carmen Campino[1], Hernán García[1,3,] Alejandro Martínez[1,3], Gareth Owen[4], Carlos E. Fardella[1,3]

[1]Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. [2]Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile. [3]Millenium Institute in Immunology and Immunotherapy, Santiago, Chile. [4]Unidad de Reproducción y Desarrollo, Facultad de Ciencias Biologicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.

TL9

DIETA CONTROL Y SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 REVIERTE EL ESTADO INFLAMATORIO GENERADO POR DIETA ALTA EN GRASA

Nataly Yáñez, Amanda D´Espessailles, Camila Dossi, Pedro Leiva, Gladys Tapia

Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

TL10

DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UNA ENCUESTA DE INGESTA DE SAL PARA LA POBLACIÓN CHILENA

Caroline Hill[1], Carmen Campino[2], Hernán García3, Alejandro Martínez-Aguayo[3], Marlene Aglony[3], Carmen Carrasco[2], Clarita Ferrada[3], Carolina Loureiro[3], Cristian Carvajal[2], Carolina Valdivia[2], Alejandra Tapia[2] y Carlos Fardella[2]

Unidad de Diálisis Peritoneal, Departamento de Nefrología[1], Departamento de Endocrinología[2], División de Pediatría[3], Pontificia Universidad Católica de Chile.

Jueves 7 de noviembre

SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES

Presidentes de Mesa: Dra. María Eugenia Bruzzone – Dr. Nicolás Crisosto

GINECO-ENDOCRINOLOGÍA – DIABETES | Salón Vergara C | 15:45-16:45

TL11

EFECTO DE ROSIGLITASONA SOBRE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE INSULINA EN CÉLULAS DE LA GRANULOSA DE PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Salinas Abril, Kohen Paulina, Muñoz Alex, Godoy Ana, Orge Felipe, Devoto Luigi

Instituto de Investigación Materno Infantil IDIMI. Departamento de Obstetricia y Ginecología CSSBA, Campus Centro. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

TL12

EVALUACIÓN DE CRITERIOS DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (SOP) EN LA ADOLESCENCIA

Claudio Villarrroel [1], Patricia López[2], Paulina M. Merino[1], Germán Iñiguez[1], Teresa Sir-Peterman[3], Ethel Codner [1]

[1]Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Universidad de Chile; [2]Hospital San Borja Arriarán, Servicio de Salud Centro; [3]Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Sede Occidente, Universidad de Chile.

TL13

NIVELES DE EXPRESIÓN Y ACTIVIDAD DE TRANSPORTADORES DE ESTEROIDES SULFATADOS EN MODELOS EX VIVO E IN VITRO DE ENDOMETRIO DE MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Plaza-Parrochia F, Poblete C, Carvajal R, Romero C, Valladares L, Vega M

Laboratorio de Endocrinología y Biología Reproductiva, Departamento de Obstetricia/Ginecología, Hospital Clínico, Facultad de Medicina, INTA, Universidad de Chile.

TL14

EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE MIR-155 Y MIR-326 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

C. Pizarro, D. García, E. Codner, C. Flores, G. Mancilla, F. Pérez-Bravo

Laboratorio de Genómica Nutricional. Departamento de Nutrición e IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

TL15

BIO-ACTIVIDAD ESTROGÉNICA DEL SUERO DE NIÑAS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Martínez D., Merino PM., López P., Iñiguez G., Cassorla F., Codner E., Castro A.

Instituto de Investigaciones Materno Infantil - Universidad de Chile.

Viernes 8 de noviembre

SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES

Presidentes de Mesa: Dra. Virginia Pérez - Dra. Margarita Vega

SUPRARRENAL - DIABETES-CRECIMIENTO | Salón Vergara A | 11:15-12:15

TL16

EL EMBARAZO NORMALIZA EL HIPERALDOSTERONISMO FAMILIAR TIPO 1: NUEVO ROL DE LA PROGESTERONA IN VIVO?

Carmen Campino[1,3], Pamela Trejo[1], Cristian Carvajal[1,3], Andrea Vecchiola[1], Carolina Valdivia[1,3], Cristóbal Fuentes[1], José Delgado[1], Carlos Lagos[1], Carmen Carrasco[1], Alejandro Martínez-Aguayo[2], Hernán García[2], Carolina Loureiro[2] y Carlos Fardella[1,3]

Departamento de Endocrinología[1] y División de Pediatría[2], Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia[3], Santiago, Chile.

TL17

EL ESTRÉS SIMULTÁNEO AL BLOQUEO DE RECEPTORES CANABINOIDES TIPO 1 DURANTE LA LACTANCIA, ALTERA EL SISTEMA ENDOCANABINOIDE HEPÁTICO Y GENERA RESISTENCIA A INSULINA EN RATÓN ADULTO

Paula Ponzano, Paulo Silva, Valeska Castillo, Ana María Ronco, Miguel Llanos

Laboratorio de Nutrición y Regulación Metabólica. Unidad de Nutrición Humana. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Santiago. Chile.

TL18

DIFERENCIAS EN EL CONTENIDO PROTEICO DE IR-IRS1-AKT-MTOR-S6K Y LA RESPUESTA A IGF-I EN PLACENTAS HUMANAS DE TÉRMINO Y PRETÉRMINO DE RECIÉN NACIDOS PEQUEÑOS (PEG) y ADECUADOS (AEG)

Castro JJ[1]., García M[2]., Johnson C[1]., Mericq V[1]., Cassorla F[1]., Iñiguez G[1]

IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile[1], Hospital Clínico San Borja Arriarán[2].

TL19

DIFERENCIAS EN LA EXPRESIÓN DEL SISTEM KLOTHO/FGF EN PLACENTAS DE RECIÉN NACIDOS PEQUEÑOS (PEG), ADECUADOS (AEG) Y GRANDES (GEG) PARA LA EDAD GESTACIONAL. RELACIÓN CON PESO Y TALLA DE NACIMIENTO

Germán Iñiguez[1], Cecilia Johnson[1], Mirna García[2], Verónica Mericq[1], Fernando Cassorla[1]

IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile[1], Hospital Clínico San Borja Arriarán[2].

TL20

BIOMARCADORES DE DAÑO RENAL EN NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1. DATOS PRELIMINARES

Ugarte F., Gallardo V, Garfias C, Ayala MJ, Yizmeyián A, Barrera A, Villanueva S, Munita J, Cavada G, Santapau D, Irarrázabal C

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

Viernes 8 de noviembre

SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES

Presidentes de Mesa: Dra. Carmen Romero - Dr. Carlos Stehr

SUPRARRENAL - OBESIDAD | Salón Vergara B | 11:15-12:15

TL21

ACTIVIDAD DE METALOPROTEINASA PLASMÁTICA EN NIÑOS HIPERTENSOS CON AUMENTO DE LA RELACIÓN CORTISOL/ CORTISONA SÉRICA

A. Martínez-Aguayo, C. Campino, H. García, C.Carvajal, C. Loureriro, C. Carrasco, C. Avalos, C. Valdivia, F. Grob, M. Arancibia, CE. Fardella

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

TL22

DIAGNÓSTICO DE DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA: GENOTIPO VERSUS NIVELES DE 17-HIDROXIPROGESTERONA EN SUJETOS CHILENOS

Poggi H, Grob F, Mendoza C, Romeo E, Lagos M, Martínez-Aguayo A

Departamento de Laboratorios Clínicos y División de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

TL23

LA METILACIÓN DEL PROMOTOR DE LA ENZIMA 11BHSD2 AUMENTA CON LA EDAD Y REPRESENTARÍA UN NUEVO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Cristian A. Carvajal,[3], Alejandra Tapia[1], Carolina Valdivia[1,3], Cristóbal Fuentes[1,3], Andrea Vecchiola[1,3], Carmen Campino[1], Hernán García[1,3], Alejandro Martínez[1,3], Fidel Allende[4], Simonetta Friso[5], Gareth Owen[6], Sandra Solari[4], Carlos E. Fardella[1,3]

[1]Endocrinología y [2]Pediatria, Pontificia Universidad Católica de Chile. [3]Millenium Institute in Immunology and Immunotherapy. [4]Laboratorios Clínicos, Pontificia Universidad Católica de Chile. [5]Medicina Interna, University of Verona, Italy. [6]Unidad de Reproducción y Desarrollo, FCB, Pontificia Universidad Católica de Chile.

TL24

EFECTO DEL CIPROFIBRATO SOBRE EL METABOLISMO Y LA FUNCIONALIDAD DE LAS LIPOPROTEÍNAS HDL Y LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN UN MODELO MURINO DE ENFERMEDAD CORONARIA ISQUÉMICA

Camila Mendoza, Verónica Quiñones, Ludwig Amigo, Attilio Rigotti

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

TL25

EFECTO DE LA ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR SENSOR DE CALCIO SOBRE LA ADIPOGÉNESIS EN ADIPOCITOS HUMANOS

Villarroel Pía, Reyes Marcela, Fuentes Cecilia, Tobar Nicolas, Cifuentes Mariana

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

Viernes 8 de noviembre

SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES

Presidentes de Mesa: Dr. Cristián Carvajal - Dr. Rafael Ríos

DIABETES – GÓNADA MASCULINA | Salón Vergara C | 11:15-12:15

TL26

APOPTOSIS DIFERENCIAL EN LINFOCITOS T ASOCIADA A microRNA 146a EN PACIENTES CON DM1: TASA DE SOBREVIDA COMO POSIBLE BIOMARCADO DE FACTOR DE RIESGO PARA DM1

G. Mancilla, C. Pizarro, D. García, E. Codner, C. Flores, F. Pérez-Bravo
Laboratorio de Genómica Nutricional. Departamento de Nutrición e IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

TL27

EXTRACTOS DE FRUTOS NATIVOS CHILENOS, MAQUI Y CALAFATE, INHIBEN LA EXPRESIÓN GÉNICA DE MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN ADIPOCITOS EN UN MODELO IN VITRO DE INFLAMACIÓN LIGADA A OBESIDAD

Reyes-Farias M, Vásquez K, Fuentes F, Ovalle-Marín A, Jiménez P, Quitral V, García-Díaz DF
Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

TL28

NIVELES DE TESTOSTERONA Y AUSENCIA DE HIPOGONADISMO EN VARONES ADOLESCENTES Y ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Joel Riquelme ([1]); Ana Rocha ([1]); Daniela Martínez ([1]); Patricia López ([2]); Germán Iñíguez ([2]); Néstor Soto ([3]); Ethel Codner ([1])
[1]Universidad de Chile, Instituto de Investigación Materno Infantil. [2] Hospital Clínico San Borja Arriarán, Laboratorio Clínico de Endocrinología, Hospital Clínico San Borja Arriarán, [3] Hospital Clínico San Borja Arriarán, Endocrinología Adultos, Santiago, Chile.

TL29

EXPRESIÓN DE STAR, CYP11 Y CYP17 EN TEJIDO TESTICULAR DE PACIENTES CON FALLA ESPERMATOGÉNICA PRIMARIA Y SIGNOS DE DISFUNCIÓN ESTEROIDOGÉNICA

Argandoña F.[1], Muñoz A.[1, 2], Flórez M.[1], Piottante A.[3], Ebensperger M. [1, 2], Lardone C.[1], Castro A. [1]
[1] Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile; [2] Hospital Clínico San Borja Arriarán; [3] Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello.

TL30

ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN TRANSCRIPCIONAL DE CYP11A1 Y CYP17A1 EN TEJIDO TESTICULAR DE SUJETOS CON FALLA ESPERMATOGÉNICA PRIMARIA Y SIGNOS DE DISFUNCIÓN DE CÉLULAS DE LEYDIG

María C. Lardone[1], Felipe Argandoña[1], Alexis Parada-Bustamante[1], Antonio Pïottante[2], Mauricio Ebensperger[1,3] y Andrea Castro[1]
[1] Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
[2] Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello. 3 Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Sábado 9 de noviembre

SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES

Presidentes de Mesa: Dra. Vinka Giadrosich - Dra. Soledad Hidalgo

TIROIDES – CRECIMIENTO | Salón Vergara A | 10:00-11:00

TL31

LA ADMINISTRACIÓN DE RADIOYODO SE ASOCIA FRECUENTEMENTE A EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

Pablo Florenzano, Francisco Guarda, Rodrigo Jaimovich, Antonieta Solar, Claudia Campusano, José Miguel Domínguez

Pontificia Universidad Católica de Chile.

TL32

ASOCIACIÓN DE ESTRÉS, DEPRESIÓN Y FACTORES PSICOSOCIALES Y ENFERMEDAD DE BASEDOW GRAVES. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

Alejandra Lanas, Francisco Cordero, Francisca Meza, Pia Cid, Neil Saldías

Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

TL33

EFECTO DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS-21 EN LA EXPRESIÓN DE LA FOSFATASA SHP-2 EN CELULAS MALME-3

Rodríguez Fernando, Tapia Alejandro, Iñiguez Germán

Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI) - Universidad de Chile.

TL34

EVALUACIÓN DEL EJE SOMATOTRÓFICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA

Sánchez C[1], Ibáñez P[2] , Iñiguez G[3], Ávila A[1,3], Chávez E[1,4] , Hernández M.I.[3,5]

[1]Servicio de Pediatría, HCSBA, [2]Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile,[3] Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, [4]Departamento de Pediatría, CSM, [5]Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes.

TL35

ALTERACIÓN DE LA SEÑAL INTRACELULAR DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN FIBROBLASTOS DE NIÑOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS. RESULTADOS PRELIMINARES

Francisca Ugarte, Cristián Suazo, Carlos Irarrázabal, Marta Azócar, María Luisa Ceballos, Francisco Cano

Departamento de Pediatría y Laboratorio de Fisiología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes Servicio de Nefrología, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna; Departamento de Pediatría, Sede Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Sábado 9 de noviembre

SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES

Presidentes de Mesa: Dr. Francisco Pérez – Dra. Carolina Sepúlveda

SUPRARRENAL - OBESIDAD | Salón Vergara B | 10:00-11:00

TL36

AUMENTO DE LA ACTIVIDAD DE METALOPROTEINASA 9 PLASMÁTICA EN NIÑOS CON SINDROME METABÓLICO

A. Martínez-Aguayo, C. Campino, C.Carvajal, C. Carrasco, C. Loureriro, C. Valdivia, C.Ferrada, C. Mendoza, C. Pinochet, CE. Fardella, H. García, Sergio Lavanderos, Lorena García

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

TL37

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y SÍNDROME METABÓLICO: OPTIMIZACIÓN DE NUEVAS HERRAMIENTAS ANALÍTICAS QUE ORIENTAN A SU DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Fidel Allende[1], Sandra Solari[1], Carmen Campino[2], Cristian Carvajal[2], Carlos Lagos[2], Andrea Vechiola[2], Carolina Valdivia[2], Cristóbal Fuentes[2], Alejandra Tapia[2], Carlos Fardella[2]

[1]Departamento de Laboratorios Clínicos, [2]Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

TL38

IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS MODULADORES NO ESTEROIDALES DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE (MR)

Carlos F. Lagos [a,d], Andrea Vecchiola [a], Cristóbal A. Fuentes [a], Fidel Allende [b], Alejandra Tapia-Castillo [a], Carolina Valdivia [a], Sandra Solari [b], Rene Baudrand [a], Gareth I. Owen [c], Carmen Campino [a,d], Cristian A. Carvajal [a,d] y Carlos E. Fardella [a,d]

[a] Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina; [b] Departamento de Laboratorios Clínicos, Facultad de Medicina; [c] Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas; Pontificia Universidad Católica de Chile

[d] Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia, Santiago.

TL39

EFECTO DE LOS EXTRACTOS DE FRUTOS NATIVOS CHILENOS SOBRE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE MARCADORES DE INFLAMACIÓN DE MACRÓFAGOS DE RATÓN

Reyes-Farías M, Vásquez K, Fuentes F, Ovalle-Marín A, Lorenzo C, Morales R, Ossandón C, Torres G, Jiménez P, Quitral V, García-Díaz DF

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

TL40

EFECTO DIRECTO DE LA ALDOSTERONA EN LA EXPRESIÓN DE GENES ADIPOGÉNICOS E INMUNOGÉNICOS QUE SECUNDARIAMENTE PRODUCEN UN ESTADO PROINFLAMATORIO IN VITRO

Andrea Vecchiola, Cristóbal A. Fuentes, Carmen Campino, Carlos F. Lagos, Alejandra Tapia-Castillo, Carolina Valdivia, Fidel Allende, Sandra Solari, Clarita Ferrada, Mariana Cifuentes, Alexis Kalergis, Cristian A. Carvajal, Carlos E. Fardella

Laboratorio de Endocrinología Molecular, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Sábado 9 de noviembre

SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES

Presidentes de Mesa: Dra. Francisca Grob – Dr. Iván Quevedo

METABOLISMO ÓSEO – DIABETES | Vergara C | 10:00-11:00

TL41

VALORES ADECUADOS DE 25 OH VITAMINA D Y PARATHORMONA EN NIÑOS. AJUSTES POR INGESTA DE CALCIO Y ESTADO PUBERAL

Reyes ML, Molina M, Escobar RG, Cavada G, Camargo CA Jr, Hernández MI
Pontificia Universidad Católica de Chile, IDIMI Universidad de Chile, Universidad de los Andes, Harvard University.

TL42

BAJAS CONCENTRACIONES DE 25 OH VITAMINA D (VITD) EN ESCOLARES PREPUBERALES SANOS DE PUNTA ARENAS

Karin Brinkmann[1], Susana Loaiza[2], Germán Iñiguez[3]
Hospital Clínico de Punta Arenas[1], Universidad de Magallanes[2]. IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile[3].

TL43

ALTA PREVALENCIA DE NIVELES MENORES DE 20 NG/ML DE 25 HIDROXI-VITAMINA D EN ESCOLARES EN UN COLEGIO DE SANTIAGO. RELACIÓN CON IMC Y ESTADIO TANNER

María Clara Arteaga[1]; Carolina Valdés[2]; María Isabel Hernández[3]; Fernando Cassorla[3]; Germán Iñiguez[3]
Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Occidente, Facultad de Medicina Universidad de Chile ([1]).
Becada Endocrinología Pediátrica, Universidad de Chile ([2]). IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile ([3]).

TL44

RAQUITISMO HIPOFOSFÉMICO HIPERCALCIÚRICO: 2 HERMANOS CON SÍNDROME DE DENT

Claudia Godoy[1], Pedro Zambrano[2], Gilberto González[3]
División de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica[1]; Unidad de Nefrología[2];
Departamento de Endocrinología[3]. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

TL45

EFECTO DE LA VITAMINA D EN LA EXPRESIÓN DE MICRORNA21 Y CASPASA 8 EN CÉLULAS MONONUCLEARES PERIFÉRICAS DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

C. Flores-Ramírez, C. Pizarro, G. Mancilla,P. Camacho, D. García, E. Codner, F. Pérez-Bravo
Laboratorio de Genómica Nutricional. Departamento de Nutrición e IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

TL1 RESERVA OVÁRICA EN MUJERES JÓVENES TRATADAS POR LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Linares J[1], Merino P1,Iñiguez G[1], Ávila A1, Moreno R[2], Vallejos N[2], Oyarce V[2], Cavada G[3], Silva P[2], Codner E[1], Hernández MI[1]

[1] *Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile,* [2] *Grupo Oncología PINDA,* [3] *Departamento de Salud Pública, Universidad de Chile.*

Introducción: Los avances en el tratamiento de la Leucemia linfoblástica aguda (LLA) han mejorado la sobrevida de las pacientes, pero podría aumentar el riesgo de infertilidad y disminución de la reserva ovárica (RO).Diseño experimental: Estudio prospectivo.

Objetivo: Evaluar la función ovárica en mujeres jóvenes tratadas con quimioterapia por LLA en la infancia. Método: Se evaluaron 33 mujeres jóvenes (edad 21.3±4.4 ,31-35 años) que recibieron quimioterapia de acuerdo a protocolo PINDA, por LLA durante la infancia y adolescencia y que completaron al menos 5 años post tratamiento. Se realizó examen físico, ecografía pelviana (US) y FSH. Se determinó estradiol y hormona antimülleriana (AMH) y se comparó con grupo control de mujeres sanas (C, N=47, edad 27.5±7.3 años).

Resultados: La edad al diagnóstico de LLA fue 6.2±4.2 años (0-7 años 24.2%, 9-15 años 75.8%), según la clasificación de riesgo al diagnóstico, 57% tenían riesgo intermedio y 37% riesgo standard. La edad de menarquia (EM) fue12.5±1.4 años. EM >15años (15,16,17años) se presentó en 9%, 18.7% tenían historia de amenorrea y 18.1% menstruaciones irregulares, 21.2% tiene antecedentes de hijos nacidos vivos. FSH, volumen ovárico y número de folículos fue similar en pacientes y C, los niveles de estradiol fueron significativamente mas bajo en pacientes vs C (24±24 vs 68±32 $p<0.01$). Los niveles de AMH fueron mayores en pacientes vs C (5.5±2.7 vs 2.2±1.5ng/ml $p<0.01$). Dos pacientes tuvieron FSH≥10. AMH se correlacionó positivamente con volumen ovárico y número de folículos.

Conclusiones: En nuestro grupo de pacientes estudiadas, que recibieron dosis standard de quimioterapia, encontramos que en la mayoría , la reserva ovárica estaría conservada. Las pacientes jóvenes tratadas con quimioterapia por LLA en la infancia no tendrían una alteración significativa de la reserva ovárica en la segunda y tercera década de la vida.

TL2 TIROIDECTOMÍA PROFILÁCTICA (TP) EN PACIENTES PORTADORES DE LA MUTACIÓN DEL PROTO-ONCOGEN RET. COMUNICACIÓN DE LA EXPERIENCIA NACIONAL

Daniela Hormazábal, Mónica Andrews, Ingrid Acevedo, Néstor Soto, y Miguel Arredondo
Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Santiago; Facultad de Medicina, Universidad de Chile, División Oriente; Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar; Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago; Laboratorio IEMA, Santiago.

Introducción: El cáncer medular de tiroides (CMT) comprende el 5% de las neoplasias tiroideas. La forma hereditaria es el 25% de los casos, debido a mutaciones del proto-oncogen RET (neoplasia endocrina múltiple 2A (NEM2A), 2B (NEM2B) y el CMT familiar (CMTF). Se ha constatado una estrecha correlación genotipo-fenotipo siendo la agresividad del CMT fuertemente influenciada por la mutación específica del RET. La identificación de un portador de la mutación RET permite optimizar el manejo, el cual incluye tiroidectomía profiláctica (TP).

Objetivos: Caracterizar los hallazgos pre y postoperatorios de los portadores de la mutación RET sometidos a TP. Pacientes y métodos: El estudio genético fue realizado en 60 pacientes con CMT aparentemente esporádico y 15 familias con NEM2. De los 130 individuos estudiados, se pesquisaron 25 portadores asintomáticos de la mutación RET, 24 fueron sometidos a TP. De estos 24 se excluyeron 2 por ser > 15 años, quedando 22 para análisis. El análisis estadístico se efectuó por coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados: La edad al momento de la TP fue de 7.68 ± 3.06 años (rango 2-13) y la mutación más común se localizó en el codón 634 (73%) seguido de codón 620 (22%), una paciente presentó mutación en el codón 918. En 16 pacientes (73%) la histología mostro CMT y 6 (27%) hiperplasia de células C (HCC); el paciente más joven con CMT tenía 2 años y correspondía a NEM2B. Se presentó CMT multifocal en 14 pacientes (63.6%). La calcitonina (Ct) basal preoperatoria fue de 42.51 ± 34.89 (rango 2.9-105 pg/mL), siendo más elevada en aquellos pacientes que presentaron CMT v/s HCC ($p< 0.004$). No se observó correlación significativa entre Ct basal preoperatoria y tamaño tumoral ($r= 0,2425$, $p= 0,3838$) ni tampoco entre edad y tamaño tumoral ($r= 0,1459$, $p=0,5897$). Se realizó disección ganglionar en 8 (36%) pacientes y ninguno presentó metástasis ganglionares. Un paciente (4.5%) presentó hipoparatiroidismo postquirúrgico permanente. La mayoría de los pacientes (21/22) tienen seguimiento prolongado, 9.57 ± 4.13 años (rango 1-16 años) y sólo uno de ellos presenta ausencia de cura bioquímica, correspondiendo a la paciente que es portadora de NEM2B.

Conclusión: La TP en pacientes portadores de mutación RET debe realizarse precozmente siguiendo las recomendaciones internacionales, ya que permite obtener curación de la enfermedad. Enfatizamos la necesidad de realizar estudio genético a todo paciente con CMT y sus familiares directos.

TL3 PERFIL HORMONAL E INFLAMATORIO DURANTE EL CICLO MENSTRUAL EN ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1 (DM1)

Merino PM[1], López P[1,2], Martínez D1, Iñiguez G[1], Castro A[1], Cassorla F[1], Pérez-Bravo F[3], Codner E[1].

[1] *Instituto de Investigación Materno-Infantil. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.* [2] *Laboratorio Citogenética, Hospital Clínico San Borja Arriarán* [3] *Laboratorio de Nutrigenómica. Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile.*

Introducción: Se ha postulado que alteraciones en la acción y en los niveles de los estrógenos tendrían un rol en las complicaciones observadas en mujeres con DM1. Marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCRus) tienen un rol predictivo del riesgo cardiovascular en población general y con DM1.

Objetivo: Evaluar la relación entre niveles hormonales y PCRus durante las fases folicular (FF) y lútea (FL) en adolescentes postmenárquicas con DM1 y sanas. Diseño: Estudio prospectivo de 74 adolescentes evaluadas durante un ciclo menstrual, con muestra en ayunas en los días 1-7 (FF) y 21-23 (FL). Métodos: Se evaluó 40 adolescentes con diabetes 1 (DM1) y 34 sanas (C). Los niveles de estradiol (E2, pg/mL), estrona (E1, pg/mL), estradiol libre (E2L, pg/mL) y biodisponible (E2bio, pg/mL) y PCRus (mg/L) se analizaron por ELISA. Se usaron estadísticas no paramétricas y correlación de Pearson. Resultados: DM1 presentó menores niveles de estrógenos que C en FF (E2: 16,4±7,6 vs 23,1±12,4; E2L: 0,4±0,2 vs 0,5±0,3 y E2bio: 10,6±5,1 vs 14,9±7,5; todos p<0,01), pero estas diferencias no se observaron en FL. Al analizar según ovulación, en DM1 anovulatorias (n=26, 65%) existen menores niveles estrogénicos en FL vs DM1 ovulatorias (E2: 39,4±30,9 vs 103,3±44,3; E2L: 0,9±0,6 vs 2,5±0,4 y Ebio: 23,7±16,9 vs 66,9±29,8; todos p<0,0001). Estas diferencias según ovulación no se observan en C. En ambas fases, DM1 presentó mayores niveles de PCRus (2,5±1,3 vs 1,8±0,9 en FF y 3,4±1,8 vs 2,4±1,6 en FL, P=0,03). DM1 y C mostraron elevación en los niveles de PCRus en FL comparado con FF (P<0,01). Una PCR>3, nivel de alto riesgo cardiovascular, fue más prevalente en DM1que C en FL (47,5% vs 18,2%, P<0,01), lo que no se observa al comparar DM1 y C ovulatorias. En DM1, PCRus folicular y lútea se correlaciona con niveles de E1 en FF (r=0,44, p=0,004 y r=0,34, p=0,03, respectivamente). El delta-PCRus se correlaciona con E2 (r=-0,35, p=0,029) y E2bio (r=-0,32, p=0,047) en FL. PCRus no se correlaciona con tiempo de duración de DM1, requerimientos de insulina ni HbA1C. Conclusión: Adolescentes con DM1 tienen menores niveles de estrógenos en FF, y en FL en las anovulatorias, lo que sumado al mayor porcentaje de pacientes con PCR>3, podría estar relacionado con el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres premenopaúsicas con DM1. Los niveles de PCRus elevados en DM1 pueden tener relación con menores niveles de estrógenos observados en estas adolescentes (Fondecyt1100123).

TL4 HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: ASOCIACIÓN CON PARÁMETROS METABÓLICOS

Iturrieta V, Jiménez M, Cárcamo G, Aguilera G, Valdés P
Universidad de la Frontera, Hospital Regional Temuco.

OBJETIVO: Conocer status tiroideo en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) y relacionar variables clínicas y metabólicas

DISEÑO: Estudio observacional, corte transversal.

MATERIAL Y MÉTODO: Se incluyó 62 pacientes con SOP establecido por criterios de Rotterdam (2003). Se evaluó edad, IMC, glicemia, perfil lipídico, función tiroidea e insulina basal con HOMA, considerando resistencia a insulina (RI) > 2,5. El perfil lipídico se ajustó por edad con valores publicados en "the National Cholesterol Education Program (NCEP)" (< de 20 años: colesterol total (CT) > 200; LDL > 130; TG > 130. > 20 años: CT >200, LDL > 160 y TG > 150). Se estableció TSH normal entre 0,35 y 4,5 ulU/mL, T4L 0,7 a 1,48 ng/dl y T3 0,58 a 1,59 ng/ml. El análisis fue hecho con estadísticos Chi2 o prueba de Fisher. Se consideró significancia estadística p < 0,05. Los resultados se expresaron con media y DS

RESULTADOS: Edad promedio 26,4 años +/- 7, rango 15 - 41. IMC promedio 31,7 +/- 7,1 rango 19.8 - 58,6. 55% eran obesas y 32% sobrepeso. TSH promedio 2,3 +/- 1,3 rango 0,7 - 12 ulU/ml. T3 y T4L normales. Se objetivó hipotiroidismo subclínico (HSC) en 7 pacientes (11,2%). Ninguna con hipertiroidismo (tabla1). Al relacionar TSH con perfil lipídico se observó que 100% de las pacientes con HSC tenía CT > 200 mg/dl, 71% LDL elevado y 71% hipetrigliceridemia, existiendo correlación positiva con niveles de CT (p= 0,002) y LDL (p= 0,02), sin asociación significativa para TG elevados (p= 0,2). Se evaluó relación entre TSH y RI, 100% de las pacientes con HSC presentó HOMA >2,5 pero sin asociación estadística (p= 0,09). Se compararon ambas variables observando correlación positiva entre TSH y RI cuando los valores de la primera eran ≥ 2,9 ulU/mL (p= 0,04). 71% de las pacientes con HSC eran obesas pero sin asociación estadística (p= 0,4)

CONCLUSIONES: El porcentaje de HSC en esta población es similar a lo publicado. Este estudio mostró asociación entre niveles de TSH, CT y LDL pero no se estableció relación estadística con TG. A diferencia de lo publicado en la literatura no se encontró significancia estadística entre HSC y RI, pero sí se evidenció relación con TSH ≥ 2,9 mIU/l

Tabla1 Características clínicas y laboratorio

	Media (DS)		n	%
Edad	26,4 (7)	Sobrepeso	20	32
Glicemia (mg/dl)	95 (20,7)	Obesidad	34	55
Insulina B (uU/ml)	21 (16)	CT elevado	24	46
HOMA	4,7 (3,6)	LDL elevado	15	32
TSH ulU/mL	2,3 (1,3)	TG elevado	21	44
		RI	42	71

TL5 ALTA EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE FIRMA GENÉTICA EN LA CLASIFICACIÓN DE NÓDULOS TIROIDEOS POR PAAF

Hernán González, Rodrigo Martínez, Sergio Vargas, Soledad Urra, Antonieta Solar, Francisco Cruz, Tatiana Arias
Pontificia Universidad Católica de Chile.

INTRODUCCIÓN: La punción aspirativa por aguja fina (PAAF) es el método de elección para determinar la naturaleza de nódulos tiroideos. Aproximadamente 15-20% de los casos la citología se informa como indeterminada, incluyendo atipia de significado incierto y neoplasia folicular. En estos casos, se recomienda cirugía, aunque sólo el 15 al 25% son cáncer. Previamente, hemos reportado resultados de una nueva firma genética (10 genes) capaz de clasificar nódulos tiroideos (Soched, 2012). El objetivo de este estudio es probar el rendimiento de este test en dos nuevas cohortes independientes de pacientes y certificar su desempeño en muestras de PAAF.

MÉTODOS: Luego de consentimiento informado, se obtuvo biopsias quirúrgicas frescas de nódulos tiroideos de 100 pacientes (33 cáncer - 67 benignos). Adicionalmente, para evaluar el desempeño del test en citología se obtuvo muestras de PAAF de 100 pacientes (23 cáncer - 77 benignos). Se analizó la expresión génica de los 10 genes de nuestro test por PCR cuantitativa en tiempo real. Los valores de CT se analizaron mediante un algoritmo clasificador previamente entrenado por una cohorte independiente de pacientes. Los anátomo-patólogos que informaron la biopsia o PAAF , así como el bioquímico que realizó el test molecular fueron ciegos. Se determinó la exactitud diagnóstica comparando el resultado del test con el informe patológico (gold estándar).

RESULTADOS:

Cohorte	Entrenamiento	Prueba 1	Prueba 2	Afirma
TIPO DE MUESTRA	QUIRÚRGICA N=100	QUIRÚRGICA N=100	PAAF N=100	PAAF N=265
SENSIBILIDAD	98%	95%	98%	92%
ESPECIFICIDAD	93%	91%	88%	52%
Valor Predictivo Positivo	95 %	85 %	79%	47%
Valor Predictivo Negativo	96 %	98 %	98%	93%
Pre-Test	63%	33%	23%	32%

CONCLUSIÓN: Nuestro test muestra alta exactitud diagnóstica en ambos grupos de prueba, resultados que son comparables con el de tests disponibles. Además, el test muestra desempeño óptimo en PAAF. Se realizará un ensayo prospectivo multi-institucional para la validación clínica necesaria para uso rutinario de este test.

TL6 LA SAL AUMENTA LA EXPRESIÓN DE RAC1, MR Y SECUNDARIAMENTE ESTRÉS OXIDATIVO EN SUJETOS PRE-HIPERTENSOS

Alejandra Tapia-Castillo, Cristian Carvajal, Carmen Campino, Caroline Hill, Andrea Vecchiola, Fidel Allende, Sandra Solari, Carmen Carrasco, Cristóbal Fuentes, Carolina Valdivia, Carlos Lagos, Rodrigo Bancalari, Alejandro Martínez-Aguayo, Hernán García y Carlos Fardella
Laboratorio de Endocrinología Molecular, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Una alta ingesta de sal es un factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial (HTA). Recientemente, se ha reportado a la GTPasa RAC1 en la aparición de HTA sal-sensible como modulador de la actividad del receptor mineralocorticoide (MR), la cual está asociada a la generación de radicales libres, pudiendo aumentar marcadores de estrés oxidativo como heme-oxigenasa-1 (HO1).

Objetivo: Evaluar el efecto del alto consumo de sal en la expresión de RAC1, MR y genes relacionados a estrés oxidativo en sujetos hipertensos (HT), pre-hipertensos (pre-HT) y normotensos (NT).

Sujetos y Métodos: Se estudiaron 66 adultos clasificados según su presión arterial: 20 HT (≥140/≥90 mmHg), 18 pre-HT (139-120/89-80 mmHg) y 28 NT (<120/<80 mmHg). Se realizó una encuesta alimentaria para determinar el consumo de Na/día, considerando normal <2400 mg/día (6g de NaCl). Se aisló ARN de leucocitos periféricos. La expresión de RAC1, MR, HO1 y 18S (gen de expresión constitutiva) se cuantifico por RT-qPCR y se expresó en unidades relativas (UA). Las asociaciones se analizaron por r de Pearson y las comparaciones entre grupo por Mann-Whitney, siendo significativas si $p<0,05$.

Resultados: La expresión de RAC1 en leucocitos se asocia positivamente con la expresión de MR (r 0,63; p 0,0001) y HO-1 (r 0,87; p 0,0001) en grupo total de sujetos. El alto consumo de sal se asoció positiva y directamente con la expresión de RAC1 en pacientes HT (r 0,36; p 0.09) y negativamente en sujetos NT (r -0,46; p 0,03). La mayor ingesta de sal en sujetos pre-HT comparado con HT o NT aumento la expresión de RAC1 (10,2 [2,3-12,9] vs 1,03 [0,3-3,3] vs 2,2 [0,4-2,6] UA; p 0,006), MR (1,1 [0,3-1,9] vs 0,06 [0,02-0,1] vs 0,2 [0,06-0,6] UA; p 0,03) y HO-1 (12,6 [7,5-21,6] vs 0,5 [0,2-1,1] vs 2,1 [0,5-5,4] UA; p 0,03). Sujetos pre-HT que ingieren alta sal vs los que consumen menos sal tienen mayor expresión de RAC1 (10,9 [3,8-15,8] vs 0,9[0,4-2,1] UA; p 0,03) y de HO1 (12,6 [7,5-21,6] vs 1,1 [0,5-2,6] UA; p 0,02).

Conclusión: El alto consumo de sal afectó principalmente a sujetos pre-HT que a NT o HT, aumentando la expresión de RAC1, MR y HO1. Esta diferencia revela una mayor actividad mineralocorticoidea asociado a un aumento de estrés oxidativo en estos sujetos, quienes presentarian un mayor riesgo de desarrollar alteraciones renales o cardiovasculares que conlleven a HTA.

FONDEF IDEA CA12i10150, FONDECYT 1100356, IMII P09/016-F.

TL7 ACTIVIDAD DISRUPTORA ENDOCRINA POTENCIAL DEL ÁCIDO FÓLICO SOBRE EL SISTEMA GLUCOCORTICOIDE

Karla Carmona, Angélica Guajardo, Miguel Llanos, Ana María Ronco
Laboratorio de Nutrición y Regulación Metabólica, Unidad de Nutrición Humana. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Los disruptores endocrinos (DE) son compuestos químicos naturales o sintéticos que modifican la acción hormonal. Los glucocorticoides (GC) afectan funciones biológicas mediadas principalmente por la unión de agonistas a su receptor nuclear (GR). Una alteración en la regulación de GR puede traer consecuencias metabólicas en humanos. Debido a que la actividad transcripcional del gen del GR puede ser regulada por la metilación de su promotor, y que el ácido fólico (AF) en su forma activa reducida, el 5-metiltetrahidrofólico (MTHF) es uno de los principales micronutrientes dadores de grupos metilos, el OBJETIVO de este estudio fue evaluar el efecto de AF y MTHF sobre la expresión del receptor humano de GC (hGR) en un bioensayo.

DISEÑO EXPERIMENTAL: Se utilizó un modelo de levadura transformada con hGR (hGRα) acoplada a un gen reportero que codifica para la proteína fluorescente verde (yEGFP) (K-20 p403-GDP-HGRα-HIS; p406-HRE2-CYC1-yEGFP-Ura, donado por el Dr. T. Bovee, U de Wageningen, Holanda). Una vez que hGRα es activado por un efector, las levaduras expresan yEGFP y se genera una señal fluorescente.

METODOS: Las levaduras transformadas se cultivaron en presencia de diferentes concentraciones de un agonista (cortisol), y de AF y MTHF. Como control, se utilizó levaduras transformadas con el gen reportero yEGFP, pero sin hGR (K-20 p406-HRE2-CYC1-yEGFP-Ura) y un antagonista de hGR, mifepristona (MP). La fluorescencia se evaluó a diferentes tiempos y se elaboraron curvas dosis-respuesta. Se utilizó ANOVA para evaluar diferencias significativas ($p < 0.05$).

RESULTADOS: el cortisol indujo un aumento de la expresión de yEGFP de acuerdo a lo esperado. El AF no presentó aumento en la señal; sin embargo, MTHF estimuló significativamente la expresión de yEGFP en ambos tipos de levadura siendo mayor en levaduras con hGRα (28%). La interacción MTHF-hGR se comprobó a través de una coexposición con MP quien desplazó a MTHF de su unión a hGRα.

CONCLUSIONES: En un bioensayo in vitro, MTHF activa la señal de yEGFP, posiblemente a través de una unión directa a su elemento de respuesta, pero también en forma indirecta mediada por la unión a hGR. Estudios in vivo con MTHF que demuestren su efecto sobre la expresión de GR y de sus genes blanco permitirán comprobar el efecto disruptor endocrino de esta vitamina sobre diversas funciones metabólicas mediadas por GR y en consecuencia, sobre la salud humana.

Financiamiento: Fondecyt #1130188

TL8 IDENTIFICACIÓN DE miRNA-575 COMO POTENCIAL BIOMARCADOR EN ORINA ASOCIADO A LA ACTIVIDAD DE LA 11BHSD2

Cristian A. Carvajal [3], Alejandra Tapia[1], Carolina Valdivia[1,3], Cristóbal Fuentes[1,3], Andrea Vecchiola[1,3], Carmen Campino[1], Hernán García[1,3], Alejandro Martínez[1,3], Gareth Owen[4], Carlos E. Fardella[1,3]

[1]*Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.* [2]*Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile.* [3]*Millenium Institute in Immunology and Immunotherapy, Santiago, Chile.* [4]*Unidad de Reproducción y Desarrollo, Facultad de Ciencias Biologicas, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

La enzima 11B-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (11BHSD2) se expresa abundantemente en el riñón y su déficit genera hipertensión arterial (HTA). La actividad de esta enzima puede ser afectada por mutaciones, polimorfismos y modificaciones epigenéticas (metilaciones CpG y modificaciones por micro-RNA (miRNA)). Los miRNAs son RNAs pequeños no-codificantes que pueden regular la actividad post-transcripcional de genes. La presencia de RNA de 11BHSD2 o miRNAs específicos en orina, y en especial exosomas, han sido propuestos como potenciales marcadores específicos de la actividad mineralocorticoidea a nivel renal.

Objetivo: Identificar miRNAs asociados a la expresión de 11BHSD2 e investigar su posible utilidad como biomarcador clínico. Sujetos y Métodos: Se hicieron análisis bioinformáticos en búsqueda de potenciales miRNA que unen la región 3'UTR del gen HSD11B2 (NG_016549) mediante software DianaLab. Se obtuvieron muestras sangre y orina fresca matinal de 40 sujetos (10-60 años). Se aisló DNA genómico, RNA desde leucocitos periféricos, RNA de orina matinal y RNA de exosomas (nanovesiculas de 40-100 nm) de orina para detectar expresión de HSD11B2, AQ2 (acuaporina 2, marcador epitelio renal), miRNA-575, miRNA-U6 (gen de expresión constitutiva pequeño) y 18S mediante RT-qPCR. La asociación entre variables se determinó por correlaciones de Pearson con Prism v5.0.

Resultados: El análisis bioinformático identificó que miRNA-575 se une a la región codificante y 3'UTR del RNA de HSD11B2. En leucocitos de sujetos estudiados se detectó miRNA-575 y HSD11B2. Aquí la tasa de expresión relativa fue similar y proporcional entre miRNA-575 y HSD11B2 ($R=0.65$, $p<0.05$). En sedimento de orina matinal, hemos aislado RNA y detectado la expresión de 11BHSD2, AQ2, miRNA-575 y miRNA-U6, y observamos una asociación positiva entre miRNA-575 y 11BHSD2 ($R=0.88$, $p<0,05$). La expresión de miRNA-U6 y 18S presenta una asociación positiva en leucocitos ($R=0.64$, $p<0.05$) y orina ($R=0.97$, $p<0.05$). Ensayos preliminares muestran expresión de miRNA-575, miRNA-U6 y AQ2 en exosomas urinarios.

Conclusiones: Detectamos RNA de miRNA-575 y HSD11B2 en leucocitos periféricos y orina matinal. La asociación positiva entre miRNA-575 y HSD11B2 en orina sugiere que este miRNA sea un potencial biomarcador clínico y no invasivo de la expresión de 11BHSD2. SOCHED 2012-04, FONDEF IDEA CA12i10150, FONDECYT 1100356 y P09/016-F IMII. CAC es becario doctoral CONICYT.

TL9 DIETA CONTROL Y SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 REVIERTE EL ESTADO INFLAMATORIO GENERADO POR DIETA ALTA EN GRASA

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

Introducción: La obesidad se asocia al desarrollo de la resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico. Estos factores están estrechamente relacionados con la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHGNA), siendo su primera etapa la aparición de esteatosis hepática que puede seguir a esteatohepatitis, cirrocis. La EHGNA se asocia con el estrés oxidativo e inflamación hepática y sistémica. Los ácidos grasos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), ambos del tipo omega-3 tienen acciones antiinflamatorias y actúan como mediadores del metabolismo lipídico.

Objetivo: Evaluar el efecto del cambio a dieta control más suplemento de EPA y DHA (200 mg/Kg/día) en la reversión de la esteatosis hepática inducida por una dieta alta en grasa (DAG), en relación a parámetros inflamatorios y el contenido de grasa visceral.

Diseño experimental: Ratones macho C57BL/6J (n=9), fueron alimentados con: a) dieta control (10% lípidos) o b) DAG (60% lípidos), durante 12 semanas. Los animales del grupo a) continuaron con: i) dieta control y ii) dieta control + EPA y DHA; los del grupo b) cambiaron a: iii) dieta control y iv) dieta control más suplemento con EPA y DHA, estos cambios se mantuvieron por 8 semanas.

Materiales y métodos: Se determinó el peso corporal y de grasa visceral; se realizó histología tejido adiposo y niveles de mRNA de citoquinas hepáticas proinflamatorias IL-1β y TNF-α (RT-PCR). Resultados: El cambio a dieta control y suplementación con EPA y DHA evidenció normalización de la relación peso grasa visceral/peso animal (g), del área de los adipocitos (μm2) y de los niveles de mRNA de citoquinas respecto a los animales sujetos solo a cambio dietario.

Conclusión: EPA y DHA son efectivos reguladores metabólicos y antiinflamatorios que podrían ser utilizados como ayudantes en el tratamiento para la reversión de la esteatosis hepática, junto al cambio a dieta control. Financiamiento: FONDECYT 1110043

TL10 DISEÑO Y VALIDACIÓN DE UNA ENCUESTA DE INGESTA DE SAL PARA LA POBLACIÓN CHILENA

Caroline Hill[1], Carmen Campino[2], Hernán García3, Alejandro Martínez-Aguayo[3], Marlene Aglony[3], Carmen Carrasco[2], Clarita Ferrada[3], Carolina Loureiro[3], Cristian Carvajal[2], Carolina Valdivia[2], Alejandra Tapia[2] y Carlos Fardella[2]
Unidad de Diálisis Peritoneal, Departamento de Nefrología[1], Departamento de Endocrinología[2], División de Pediatría[3], Pontificia Universidad Católica de Chile.

Recientemente comunicamos que una alta ingesta de sal está asociada a hipertensión arterial, insulino resistencia, dislipidemia e hipoadiponectinemia. Las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud 2013, de ingesta de Na son de 2000 mg/día, lo que equivale a 5 gr de NaCl/día. Actualmente no existe en Chile una encuesta validada de consumo de sal que permita conocer el consumo de sodio en la población.

Objetivo: Diseñar una encuesta de ingesta de sal y validarla con la excreción concomitante de Na en orina de 24h. Sujetos y métodos: Se seleccionaron 91 sujetos adultos (55 mujeres y 36 hombres) con dieta libre de sodio. Se determinó estatura y peso. Se realizó una encuesta de ingesta de Na: a) cualitativa que evalúa hábitos alimentarios diarios, semanales y mensuales (sal de mesa, ingesta de embutidos, sopas de sobre, calugas de caldo, pan, queso, salsas envasadas, enlatados, encurtidos etc.) y b) cuantitativa que evalúa la ingesta de todos los líquidos y sólidos mediante un recordatorio de 24h, simultaneo a la recolección de orina. Se midió la excreción de Na y creatinina en orina de 24h. Los resultados se analizaron por el coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados: Se validó la encuesta en sujetos que excretaron creatinina/kg peso/24h entre 15-20 mg para mujeres y 20-25 mg para hombres (n=52). En ellos la ingesta de Na mostro una correlación positiva con la excreción de Na expresada en mEq/24h r=0.4954, p=0.0002, ecuación de la recta y=0.029x +81.38, siendo el eje X la ingesta de Na. De acuerdo a la ecuación de la recta, una excreción de Na de 150 mEq/24h corresponde a una ingesta de 2366 mg de Na ó 6 g de NaCl que es lo aceptado para una dieta normo sódica. Para una ingesta de sodio de 2000 mg corresponde una excreción urinaria de 140 mEq/24h.

Al dividir los sujetos de acuerdo a la recomendación actual de la OMS se observó:

Consumo de Na	Mujeres n=55	Hombres n=36	Total n=91	
< 2000 mg de Na	8	6	14	15.38%
> 2000 mg de Na	47	30	77	84.62%

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que la ingesta de Na se correlaciona con la excreción urinaria de Na, validando la encuesta. El 84.62 % de los sujetos estudiados ingiere más sodio de la recomendación actual diaria para la población mundial, favoreciendo el desarrollo de hipertension arterial y síndrome metabólico entre otras patologías.

Financiado por proyectos: Fondecyt 1130427, IMII P09/016-F

TL11 EFECTO DE ROSIGLITASONA SOBRE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE INSULINA EN CÉLULAS DE LA GRANULOSA DE PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Salinas Abril, Kohen Paulina, Muñoz Alex, Godoy Ana, Orge Felipe, Devoto Luigi
Instituto de Investigación Materno Infantil IDIMI. Departamento de Obstetricia y Ginecología CSSBA, Campus Centro. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Introducción: Alteraciones metabólicas como la hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y la obesidad son características del Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), con un rol relevante en la patogenia de esta enfermedad. Estudios previos de nuestro laboratorio demuestran una menor expresión de los glucotransportadores tipo 1 y 4 en células de la granulosa (CG) de pacientes SOP asociado a una menor incorporación de glucosa bajo el estimulo de Insulina. Fármacos insulino-sensibilizantes, como tiazolidinodionas o glitazonas mejoran el compromiso metabólico que se observa en las pacientes con SOP.

Objetivos : Determinar el efecto del agonista de PPARγ (Rosiglitazona Rz) sobre: 1) La activación de la vía transduccional metabólica del receptor de insulina-IRS1-Akt y 2) el transporte de glucosa y expresión del transportador GLUT4 en células de la granulosa luteinizadas de mujeres control y con SOP.

Metodología: Las CG fueron obtenidas de pacientes SOP (n=10) y pacientes con factor masculino como causa exclusiva de infertilidad (control= 12) del programa de IVF del Instituto de Investigacion Materno Infantil. IRS1/ p-IRS1, Akt/ pAkt y GLUT4 fueron evaluados por Western blot. El transporte de glucosa se determino por incorporación de glucosa tritiada, en condiciones basales y post estimulo con Rosiglitazona

Resultados: CG SOP presentan niveles mayores de IRS1 fosforiladado en serina, fosforilacion inactivante de la via de señalización de Insulina, y bajos niveles de Akt total y fosforilado al compararlo con células control ($p<0,05$) el tratamiento in vitro con Rz 0,1 µM disminuye la fosforilación en serina de IRS1 y aumenta los niveles de pAKT en CG SOP. El tratamiento con Rz por 12 hrs aumenta la incorporación de glucosa tritiada y aumenta los niveles de GLUT 4 basalmente disminuidos en CG SOP.

Conclusiones: Rosiglitazona no solo aumenta expresión de GLUT4 en CG SOP , sino que además modula la vía de señalización receptor de insulina-IRS1-Akt en células de la granulosa de mujeres con Sindrome de ovario poliquistico mejorando la insulino resistencia de estas células. La administración de insulinosensiblilizantes, agonistas de los receptores PPARγ, tomaría relevancia como herramienta terapéutica para mejorar el transporte de glucosa en las células ováricas de las pacientes SOP. Lo que podría significar en un mejor aporte de nutrientes a los ovocitos en maduración , contribuyendo con esto a una mejor calidad ovocitaria en este grupo de pacientes

TL12 EVALUACIÓN DE CRITERIOS DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO (SOP) EN LA ADOLESCENCIA

Claudio Villarrroel [1], Patricia López[2], Paulina M. Merino[1], Germán Iñiguez[1], Teresa Sir-Peterman[3], Ethel Codner [1]
[1]Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Universidad de Chile; [2]Hospital San Borja Arriarán, Servicio de Salud Centro; [3]Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Sede Occidente, Universidad de Chile.

Introducción: Los criterios diagnósticos de SOP en la adolescencia no están bien definidos. Objetivo. 1) Estudiar la prevalencia de hiperandrogenismo bioquímico (HB) y morfología de ovario poliquístico (PCOM) en adolescente con oligomenorrea e hirsutismo. 2) Determinar el rendimiento diagnostico de: concentración de andrógenos, hormona antimülleriana (AMH) e inhibina B (INHB) y las características ecográficas para el diagnostico de SOP en adolescentes.

Diseño. Estudio transversal.

Método: Se estudiaron 30 adolescentes con SOP clínico (SOPc) y 63 niñas sanas, no hirsutas con menstruaciones regulares (C). SOPc se diagnosticó en base hirsutismo (score Ferriman Gallway (FG) ≥ 7) y oligomenorrea con ciclo menstrual ≥ 45 días (Criterios de adolescentes). En fase folicular se realizó: examen físico, ecografía ginecológica transabdominal incluyendo volumen ovárico (VO) y número de folículos (NF) y medición de gonadotrofinas, esteroides sexuales, SHBG, índice de andrógenos libre (IAL), INHB y AMH. El HB fue definido por testosterona (T) ≥0,6ng/ml y/o IAL ≥4,5, previamente reportado por nuestro grupo en adultas. PCOM: definido según criterio de Rotterdam.

Análisis de los datos: regresión con ajuste por IMC, $\chi 2$, y curva ROC.

Resultados: La prevalencia de HB fue de un 80% en las SOPc y 25.4% en C (P<0,0001). Las niñas SOPc y C presentaron PCOM en 93,3 y 33,3%, respectivamente (P<0,0001). Los puntos de corte que tuvieron mayor discriminación diagnóstica para SOPc fueron: IAL ≥ 6,1, T ≥ 0,68 ng / ml, NF ≥ 12, VO ≥ 10 ml [Area bajo la curva ROC (ABCROC)= 0,842; 0,807; 0,882; 0,849, respectivamente]. INHB ≥ 110.6 pmol/l tuvo buena capacidad diagnostica (ABCROC= 0.943). AMH tuvo un bajo rendimiento diagnóstico (ABCROC= 0,68). Con estos nuevos valores de corte de andrógenos, solo un 12,3% de las C y 76,7% SOPc fueron clasificadas como hiperandrogénicas. Por otro lado, los valores de corte de PCOM por análisis de curva ROC fueron similares a los de Rotterdam.

Conclusiones. El hirsutismo y la oligomenorrea definida por ciclos mayores de 45 días están fuertemente asociados con HB y PCOM. Los valores de corte de HB asociados con PCOSc son más altos en adolescente que los previamente reportados por nuestro grupo en adultas. Los valores de corte ecográfico son similares en adolescentes y adultas. AMH tiene poca utilidad diagnóstica en adolescentes con SOPc contrario a lo observado en adultas con SOP. FONDECYT Nº 1100123

TL13 NIVELES DE EXPRESIÓN Y ACTIVIDAD DE TRANSPORTADORES DE ESTEROIDES SULFATADOS EN MODELOS EX VIVO E IN VITRO DE ENDOMETRIO DE MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Plaza-Parrochia F, Poblete C, Carvajal R, Romero C, Valladares L, Vega M
Laboratorio de Endocrinología y Biología Reproductiva, Departamento de Obstetricia/Ginecología, Hospital Clínico, Facultad de Medicina, INTA, Universidad de Chile.

Las mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) presentan hiperandrogenismo y altas concentraciones de dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) plasmáticas. DHEAS es el precursor de la síntesis de andrógenos y/o estrógenos en tejido periférico y requiere de transportadores para ingresar a las células. Estos transportadores pertenecen a las familias OATPs y OATs. Hemos reportado que en endometrio de mujeres con SOP (ESOP) existe alta síntesis de esteroides con actividad estrogénica, como Adiol, así como, expresión incrementada del transportador OATP-E. Sin embargo, aún se desconoce qué ocurre con otros miembros de estas familias, su actividad y el posible mecanismo de regulación. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es evaluar los niveles proteicos de transportadores de esteroides sulfatados en ESOP y endometrios controles (EC) y determinar el efecto de Testosterona y Adiol en los niveles y actividad de estos transportadores en un modelo de cultivo de células endometriales. Para esto, se evaluó por western blot (WB) los niveles proteicos de OATP-B, D, E y OAT4 en EC (n=8) y ESOP (n=8). Además, cultivos primarios de células endometriales que expresan los transportadores fueron estimulados con esteroides (100 nM Adiol, Testosterona ó Adiol+Testosterona por 48h) y se evaluó los niveles de los transportadores, a través de WB y su actividad, por un ensayo de captación de [3H] DHEAS. Los resultados indican que los niveles proteicos del transportador OATP-B y OATP-E son mayores en ESOP al compararlo con los controles (p=0,007). En estudios in vitro, las células no modificaron los niveles proteicos de OATP-B, OATP-D ni OAT4, con los estímulos. Sin embargo, se observó una disminución de la proteína de OATP-E al estimular con Adiol (p=0,033) o con Testosterona (p=0,037), al comparar con el basal. Por otro lado, Testosterona ejerce un efecto negativo en el ingreso de DHEAS a las células en cultivo (p=0,0039), mientras los otros estímulos no modificaron la actividad de los transportadores. En conclusión, bajo la condición endocrina-metabólica del SOP, los niveles de algunos transportadores están aumentados, lo que sugiere un mayor ingreso de esteroides sulfatados que pueden ser metabolizados a compuestos estrogénicos. Los cambios en los niveles proteicos y actividad de los transportadores en el modelo in vitro de células endometriales indicaría que su regulación depende de otros factores inherentes al SOP, distintos a los analizados en el presente estudio.

FONDECYT #1095127 y #1130053, #1100299. Beca de Apoyo de Tesis Doctoral CONICYT #24121153.

TL14 EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE MIR-155 Y MIR-326 EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

C. Pizarro, D. García, E. Codner, C. Flores, G. Mancilla, F. Pérez-Bravo
Laboratorio de Genómica Nutricional. Departamento de Nutrición e IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por una compleja etiología, siendo blanco de investigación y búsqueda de genes que estén fuertemente relacionados con el desarrollo de la enfermedad. Dentro de los elementos regulatorios se encuentran los microARNs, pequeñas secuencias no codificantes, capaces de reprimir la traducción de ARNms de genes que pueden estar involucrados en esta enfermedad, modulando así su debut, desarrollo y complicaciones.

OBJETIVOS. Cuantificar los niveles de expresión de miR-155 y miR-326, en células mononucleares periféricas (CMP) de pacientes diabéticos (DM1) y sujetos controles (C).

SUJETOS Y MÉTODOS. Se tomaron muestras de sangre de 10 pacientes con DM1 de entre 2 y 17 años de edad y de 10 controles sanos de entre 23 y 45 años. A través de gradiente de Ficoll se aislaron las CMPs y se cultivaron 20 horas con los siguientes estímulos de glucosa: 11mM, 25 mM y 47mM, además de una condición basal sin glucosa. Se realizó la extracción de ARNs totales, luego se sintetizó ADNc específico para cada microARN (miR-155, miR-326 y el control endógeno RNU48) y finalmente se determinó la expresión de estas moléculas mediante PCR en tiempo real. Para el análisis de expresión se utilizó el programa REST.

RESULTADOS. Al evaluar el miR-155 se observó un aumento en la expresión en DM1 comparado con C en las tres condiciones de glucosa; con valores de medias de expresión de 8,58 ± 1,80 (DM1) versus 0,73 ± 0,14 (C) en 11 mM ($p<0,001$), 9,67 ± 2,35 (DM1) versus 1,68 ± 0,67 (C) en 25 mM ($p<0,01$) y 11,35 ± 2,69 (DM1) versus 0,95 ± 0,33 (C) en 47 mM de glucosa ($p<0,01$). Respecto al miR-326 se observó una disminución en la expresión en DM1 comparada con C en todas las condiciones de glucosa. Los valores de medias de expresión fueron 0,13 ± 0,02 (DM1) versus 0,84 ± 0,15 (C) para 11 mM ($p<0,001$), 0,13 ± 0,02 (DM1) versus 0,96 ± 0,24 (C) para 25 mM ($p<0,001$) y 0,13 ± 0,01 (DM1) versus 0,97 ± 0,17 (C) para 47 mM de glucosa ($p<0,001$).

CONCLUSIONES. Las expresiones diferenciales de estos microARNs encontradas en DM1 nos indican que existe un perfil regulatorio distinto al observado en controles. Estas diferencias podrían ser claves para determinar qué genes inflamatorios están bajo la regulación del miR-155 y cuales genes relacionados a autoinmunidad están modulados por miR-326. Asimismo, estos microARNs podrían ser considerados como blancos terapéuticos en esta patología. Fondecyt 1130240.

TL15 BIO-ACTIVIDAD ESTROGÉNICA DEL SUERO DE NIÑAS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Martínez D., Merino PM., López P., Iñiguez G., Cassorla F., Codner E., Castro A.
Instituto de Investigaciones Materno Infantil - Universidad de Chile.

Introducción: Estudios clínicos en mujeres pre-menopáusicas con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1) muestran un aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular y osteoporosis, patologías que en mujeres sanas se presentan en la post-menopausia cuando los niveles de estrógenos han disminuido. Esto sugiere que en las mujeres con DM1 existe una pérdida de la protección fisiológica dada por los estrógenos. Objetivos: Evaluar los niveles de 17β-estradiol (E2) y la actividad estrogénica global del suero de niñas y adolescentes con DM1.

Materiales y Métodos: Se estudiaron pacientes con DM1 (N=51) y controles sanas (C) (N=45). Las niñas y adolescentes fueron agrupadas de acuerdo al estadío puberal y la menarquia. Se obtuvieron 2 muestras de sangre separadas por 45 días en pre-menárquicas, y en fase folicular (FF) y lútea (FL) del ciclo menstrual en post-menárquicas. Se midieron los niveles de E2 mediante radioinmunoanálisis. La actividad estrogénica (AE) global del suero fue evaluada mediante el bioensayo in vitro de Escreen modificado, este ensayo evalúa la proliferación estrógeno-sensible de las células MCF-7 BUS. La proliferación fue evaluada mediante fluorometría (CyQuant kit). Los resultados se expresaron relativo a un pool de sueros de mujeres sanas.

Resultados: La AE se correlacionó en forma significativa con los niveles séricos de E2 en FF (r=0,55, p=0,0001) y FL (r=0,67, p=0,0001). Los niveles séricos de E2 fueron similares entre casos y controles, excepto que durante la FF las adolescentes con DM1 mostraron menores niveles respecto de C post-menárquicas (15 vs 26 pg/mL, p=0,005). En niñas prepuberales con DM1 y en adolescentes post-menárquicas con DM1 en FF y FL se observó una menor AE. La AE fue similar en pre-menárquicas de ambos grupos (Tabla).

Actividad estrogénica proliferativa según estadío puberal

	Tanner 1	Tanner 2-3	Tanner 4-5 Pre-menárquicas	Tanner 4-5 FF	Tanner 4-5 FL
DM1	58±11 (N=8)*	85±32 (N=20)	96±24 (N=5)	82±10 (N=18)*	91±31 (N=18)*
C	75±16 (N=9)	81±13 (N=16)	98±27 (N=9)	97±25 (N=11)	124±35 (N=11)

TL16 EL EMBARAZO NORMALIZA EL HIPERALDOSTERONISMO FAMILIAR TIPO 1: NUEVO ROL DE LA PROGESTERONA IN VIVO?

Carmen Campino[1,3], Pamela Trejo[1], Cristian Carvajal[1,3], Andrea Vecchiola[1], Carolina Valdivia[1,3], Cristóbal Fuentes[1], José Delgado[1], Carlos Lagos[1], Carmen Carrasco[1], Alejandro Martínez-Aguayo[2], Hernán García[2], Carolina Loureiro[2] y Carlos Fardella[1,3]

Departamento de Endocrinología[1] y División de Pediatría[2], Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia[3], Santiago, Chile.

El hiperaldosteronismo familiar tipo 1 (FH-1) es causado por la formación del gen quimérico CYP11B1/B2 que produce gran cantidad de aldosterona en respuesta a ACTH e hipertensión arterial. Recientemente, utilizando un modelo in vitro, comunicamos que la progesterona (P4) pero no el estradiol (E2) inhibe la aldosterona sintasa nativa y la producida por el gen quimérico CYP11B1/B2.

Objetivo: Investigar en un modelo humano, dado por una embarazada con FH-1, el curso temporal de la presión arterial, P4 y aldosterona desde el tercer trimestre del embarazo hasta el post parto. Paciente y métodos: mujer 21 años, con diagnostico de FH-1 a los 16 años. Normotensa y normokalémica bajo tratamiento con dexametasona →betametasona que suspende cuando se embaraza. Se midió presión arterial, aldosterona, actividad de renina plasmática (ARP), Na+, K+, E2 y P4 a las 28 y 36 semanas de gestación y 45 días post parto. La muestra a las 36 semanas fue extraída 2 horas previo a cesárea por retraso de crecimiento intrauterino. Resultados: La paciente cursó normotensa el embarazo, sin antihipertensivos y con aldosterona/ARP (RAR) normales para su edad gestacional. La caída de la P4 observada en el post parto fue concomitante con el alza de la RAR y de la presión arterial (Tabla1).

	Al dg de FH-1	28 sem gestación	36 sem gestación	45 días pp
PAS-PAD (mmHg)	120 - 95	103 - 69	110 - 70	136 - 94
Na+- K+ (mEq/L)	142 - 4,1	138 - 4,3	137 - 4,0	143 - 4,2
Aldosterona (ng/dl)	11,3	63,9	44,1	39,4
ARP (ng/ml*hr)	<0,2	4,6	1,57	<0,2
RAR	**>56,5**	**13,9**	**28,1**	**>197**
P4 (ng/ml)		103,7	306,7	0,31

Conclusiones: 1.- Estos resultados muestran que durante el embarazo se normaliza el FH-1. Esta normalización se pierde con la caída de la P4 después del parto, concordando con nuestras observaciones in vitro que muestran que P4 inhibe la aldosterona sintasa. 2.- Nuestros resultados muestran un nuevo mecanismo regulador para la síntesis de aldosterona que protegería a las mujeres con FH-1 de desarrollar hipertensión durante la gestación.

Financiado por proyectos: Fondecyt 1130427, FONDEF CA12i10150 e IMII P09/016-F.

TL17 EL ESTRÉS SIMULTÁNEO AL BLOQUEO DE RECEPTORES CANABINOIDES TIPO 1 DURANTE LA LACTANCIA, ALTERA EL SISTEMA ENDOCANABINOIDE HEPÁTICO Y GENERA RESISTENCIA A INSULINA EN RATÓN ADULTO

Paula Ponzano, Paulo Silva, Valeska Castillo, Ana María Ronco, Miguel Llanos
Laboratorio de Nutrición y Regulación Metabólica. Unidad de Nutrición Humana. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Santiago. Chile.

Introducción: El estrés nociceptivo (ST) durante la lactancia genera perturbaciones metabólicas indeseables en el estado adulto. Los receptores canabinoides tipo 1 (RCB1) están implicados en el mecanismo de retroalimentación hipotalámica inhibitoria del estrés y, por ende, éste puede ser exacerbado por bloqueadores de este receptor. Los RCB1 son parte del Sistema Endocanabinoide (SEC) junto a sus agonistas, los endocanabinoides Anandamida y 2-Araquidonil-glicerol (ADA y 2-AG), y sus enzimas hidrolíticas monoacilglicerol lipasa (MAGL) y ácido graso amidohidrolasa (AGAH).

Objetivos: En este estudio se evalúa si el bloqueo de RCB1 simultáneo a un suave ST durante la lactancia temprana provoca alteraciones en la expresión del SEC hepático adulto, concomitante a un estado de resistencia a insulina.

Diseño Experimental: Ratones machos recién nacidos se tratan (días 1-10 de lactancia) con una dosis oral del bloqueador de RCB1, AM-251 (1 ug/g peso) o su solvente y 1 h después con una inyección subcutánea de suero fisiológico (1 ul/g) en el lomo. Éste constituye el grupo principal AM-ST y se diseñaron otros grupos controles apropiados.

Métodos: A los 140 días los animales se someten a un test de tolerancia a insulina y luego se sacrifican para evaluar los niveles de triglicéridos y la expresión de RCB1, AGAH y MAGL hepáticos por RT-PCR y Western Blot. La actividad enzimática de AGAH y MAGL se evalúa por su capacidad de hidrólisis de ADA y 2-AG, respectivamente. Resultados: La expresión del mRNA de RCB1, AGAH y MAGL no se vio afectada por el doble tratamiento. Sin embargo, los niveles de proteína RCB1 fueron significativamente mayores respecto al 100 % del control (160±10 %; n=5; p=0.01 Mann-Whitney U test). La actividad enzimática de AGAH en el grupo AM-ST fue significativamente menor al control (7±0.2 vs 9.9±1 nmoles/mg prot/min). El nivel de triglicéridos hepáticos resultó aumentado 2,5 veces en el grupo AM-ST por sobre el control, presentando además una marcada resistencia a insulina.

Conclusiones: El ST simultáneo al bloqueo de RCB1 en la lactancia temprana produce una hiperactivación de RCB1 hepático implicado en el desarrollo de esteatosis hepática y resistencia a insulina durante la vida adulta. Dicha situación sería consecuencia de una reprogramación concertada del SEC hepático que implica mayores niveles de RCB1 y probablemente una mayor disponibilidad de ADA como resultado de la disminución de la actividad de AGAH.Proyecto Fondecyt 1130106.

TL18 DIFERENCIAS EN EL CONTENIDO PROTEICO DE IR-IRS1-AKT-MTOR-S6K Y LA RESPUESTA A IGF-I EN PLACENTAS HUMANAS DE TÉRMINO Y PRETÉRMINO DE RECIÉN NACIDOS PEQUEÑOS (PEG) y ADECUADOS (AEG)

Castro JJ[1]., García M[2]., Johnson C[1]., Mericq V[1]., Cassorla F[1]., Iñiguez G[1]
IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile[1], Hospital Clínico San Borja Arriarán[2].

Introducción: Previamente hemos descrito un mayor contenido proteico de IGF-I, IGF-IR y AKT en placentas de término PEG. Hasta el momento, no se han descrito los componentes de este sistema en placentas de pretérmino (PT, 32-36 semanas de gestación) como tampoco la respuesta al estímulo con IGF-I.

Objetivo: Determinar el contenido proteico del receptor de insulina (IR), IRS1, AKT, mTOR, y S6K1/2 en placentas humanas de término (AEG y PEG) y pretérmino (PT-AEG y PT-PEG) y estudiar el efecto de IGF-I sobre la activación de estas proteínas. Metodología: Estudiamos 10 placentas PEG, 10 AEG, 10 PT-PEG y 10 PT-AEG. Se determinó el contenido proteico de IR, IRS1,AKT, mTOR, y S6K1/2 y el efecto de IGF-I 10-7 M sobre la fosforilación de estas proteínas en explantes placentarios por Western Blot. Resultados: Se muestran en la tabla como promedio ± EEM. El efecto de IGF-I se muestra como área bajo la curva (ABC). Las diferencias entre grupos se estudiaron utilizando la prueba de Mann-Whitney.

	PEG	AEG	PT-PEG	PT-AEG
Peso Nacimiento (SDS)	-1.65 ±0.13*	-0,37±0.20	-2.44±0.23*	-0,91 ±0.11
IR/actin	1.09±0.20	1.13±0.36#	0.66±0.21*	0.26±0.06
IRS1/actin	0.90±0.27*	0.42±0.15	0.46±0.26	0.12±0.01
AKT/actin	2.61±0.59*, #	1.50±0.28#	0.91±0.29	0.77±0.36
mTOR/actin	3.35±0.89*	1.51±0.50	1.93±0.96	1.38±0.37
S6K/actin	3.51±0.79	3.29±0.76	2.76±0.86	1.94±0.37
ABC IR	88.0±17.6*, #	52.8±4.7#	39.2±1.5*	16.0±3.1
ABC IRS1	27.7±2.0*, #	19.1±1.6#	17.1±1.0*	9.3±0.9
ABC AKT	32.0±1.8*, #	21.2±1.3	19.9±3.8	25.8±3.3
ABC mTOR	81.5±14.2#	90.1±16.1#	54.0±3.7*	22.1±5.3
ABC S6K	13.6±2.6*, #	89.3±5.5#	4.9±0.11*	12.4±2.1

*p<0.05 PEG vs AEG o PT-PEG vs PT-AEG; #p<0.05 PEG vs PT-PEG o AEG vs PT-AEG

Conclusión: Se describen por primera vez los contenidos de IR, IRS1,AKT, mTOR y S6K y el efecto sobre su fosforilación inducida por IGF-I en placentas humanas de término y pretémino. Los mayores contenidos proteicos de IR, IRS1, AKT y mTOR en placentas PEG y PT-PEG en comparación a las AEG y PT-AEG respectivamente, así como su mayor respuesta a IGF-I, sugieren que esta vía transduccional en placenta podría estar participando en la modulación del crecimiento fetal en humanos. (Fondecyt 1110240)

TL19 DIFERENCIAS EN LA EXPRESIÓN DEL SISTEM KLOTHO/FGF EN PLACENTAS DE RECIÉN NACIDOS PEQUEÑOS (PEG), ADECUADOS (AEG) Y GRANDES (GEG) PARA LA EDAD GESTACIONAL. RELACIÓN CON PESO Y TALLA DE NACIMIENTO

Germán Iñiguez[1], Cecilia Johnson[1], Mirna García[2], Verónica Mericq[1], Fernando Cassorla[1 3]
IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile[1], Hospital Clínico San Borja Arriarán[2].

Introducción: La subfamilia de factores de crecimiento fibroblástico (FGF), FGF19, FGF21 y FGF23, funcionan como hormonas que regulan el metabolismo de lípidos, glucosa y fosfato en los tejidos ,activando los receptores para FGFs (FGFR1-4). Klotho, es una proteína de transmembrana y que también se encuentra en la circulación, se une a FGFR para incrementar la actividad metabólica de FGF23.

Objetivo: Determinar la expresión de Klotho, FGF23, FGFR1 y +FGFR2 en placentas humanas de término PEG, AEG y GEG.

Métodos: Se estudiaron 28 placentas PEG (peso nacimiento [PN]= -1.73±0.08 SDS), 30 AEG (PN=0.06±0.13 SDS) y 28 GEG (PN=2.3±0.12SDS). La expresión de klotho, fgf23, fgfr1 y fgfr2 fue por RT-PCR y normalizada con la expresión del 18SrRNA, tanto en la placa coriónica (PC) como la basal (PB) de las placentas. Los resultados se muestran en la tabla en unidades arbitrarias (UA)±EEM.

		PEG	AGA	GEG
mRNA Klotho/18S (UA)	PC	1.13±0.21*, #	0.61±0.07	072±0.11
	PB	1.13±0.18#	0.78±0.12	0.69±0.09
mRNA FGF23/18S (UA)	PC	0.22±0.03*	0.17±0.01	0.20±0.03
	PB	0.23±0.04*	0.17±0.01	0.21±0.02
mRNA FGFR1/18S (UA)	PC	0.35±0.07*, &	0.21±0.03	0.27±0.06
	PB	0.19±0.02	0.16±0.03	0.18±0.03
mRNA FGFR2/18S (UA)	PC	1.07±0.16*	0.66±0.11	0.85±0.12
	PB	1.04±0.15*	0.68±0.10	0.83±0.12

*PEG vs AEG; #PEG vs GEG; &PC vs PB : $p<0.05$

Encontramos una correlación negativa entre klotho con el peso (r=-0.22) y la talla (r=0.19) de nacimiento, particularmente en la PB de las placentas.

Conclusión: La mayor expresión de klotho y FGFR1/2 en las placentas PEG en comparación a las AEG y su relación inversa con el peso y talla de nacimiento, sugiere que este sistema puede estar regulando el crecimiento fetal en humanos. Fondecyt 111 0240

TL20 BIOMARCADORES DE DAÑO RENAL EN NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1. DATOS PRELIMINARES

Ugarte F., Gallardo V, Garfias C, Ayala MJ, Yizmeyián A, Barrera A, Villanueva S, Munita J, Cavada G, Santapau D, Irarrázabal C
Unidad de Endocrinología y Diabetes, Hospital Exequiel González Cortés; Departamento de Pediatría y Laboratorio de Fisiología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

Introducción: La nefropatía diabética (ND) afecta a 25% de DM-1 adultos. Las alteraciones histopatológicas aparecen desde los 2 años del diagnóstico y los marcadores bioquímicos clásicos (Crea pl, Microalb u, Alb/creat u, aumento de filtración glomerular) son más tardíos. En la ND se ha demostrado compromiso glomerular y tubular. Los biomarcadores de daño renal agudo (BDR) son proteínas detectables en sangre y orina, que revelan daño tubular inicial y se utilizan como marcadores precoces de compromiso renal en adultos en shock, infarto cardíaco y otras patologías.

Objetivo: Cuantificar los biomarcadores de daño renal NFAT5, HIF-1α y NGAL, en orina de niños y adolescentes con Diabetes Mellitus tipo 1 (DM-1) y compararlo con un grupo control sano.

Sujetos y Método: Estudiamos 23 DM-1 (M/F 13/10, 13,9 + 2,6 años, 6,2 + 3,5 años de evolución) y 8 controles sanos (M/F 2/6, 11,1 + 2,2 años). Se realizó antropometría en todos y en DM-1 se consignó edad al diagnóstico, tiempo de evolución, HbA1c, Creat pl, Microalb u y Alb/creat u y se calculó filtración glomerular por Schwartz. Una muestra de 10 ml de orina se centrifugó a 12000g x 10 min y luego fue ultracentrifugada (200000gx1hr, 4 ° C), obteniéndose las fracciones sobrenadante (S) y exosomal (E). Se cuantificó NFAT5, HIF-1α y NGAL en 100 microgramos de S y E por Western blot. Se determinó flotillina-1 como marcador exosomal. Análisis estadístico: Los BDR se describen como promedio y DS, fueron comparados por t de Student y correlacionados con las variables medidas utilizando coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados: NGAL fue detectado en la fracción E en 15/23 DM-1 y en S en 8. Los valores de NGAL en E fueron significativamente mayor en DM-1 vs C (7068,2 + 7446,3 UA vs 0 + 0, p<0,001). El estudio de correlación reveló que NGAL en exosomas se correlaciona positivamente con microalbuminuria, sin alcanzar diferencia significativa (p=0,1). No se detectó NAFT-5 ni HIF-1α en niños y adolescentes DM-1 ni controles.

Conclusiones: La presencia de NGAL en orina de niños y adolescentes con DM-1 y su ausencia en controles, indicaría que puede ser un marcador precoz de daño renal en DM-1. Se necesita una muestra mayor para analizar su correlación con otras variables clínicas y de laboratorio.

TL21 ACTIVIDAD DE METALOPROTEINASA PLASMÁTICA EN NIÑOS HIPERTENSOS CON AUMENTO DE LA RELACIÓN CORTISOL/ CORTISONA SÉRICA

A. Martínez-Aguayo, C. Campino, H. García, C.Carvajal, C. Loureriro, C. Carrasco, C. Avalos, C. Valdivia, F. Grob, M. Arancibia, CE. Fardella
Departamento de Endocrinología; División de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica; Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: la hipertensión arterial es la principal causa de remodelación cardiovascular. La remodelación de la matrix extra-celular de éste sistema es controlada por las metaloproteinasa (MMPs). No existen datos en niños hipertensos con relación cortisol/ cortisona sérica (F/E) aumentada sugerente de déficit de 11β-HSD2y MMPs.

Objetivos: Determinar si los niños hipertensos con mayor F/E tienen mayor actividad plasmática de MMP-9 y MMP-2 que los niños hipertensos con F/E normal, pareados por estado nutricional.

Diseño: Estudio de corte transversal. Sujetos y métodos: después de ayuno nocturno, se obtuvo una muestra de F y E sérico. Se calculó el índice de presión arterial (PA) sistólica y diastólica (PASi y PADi) usando la PA observada/ PA percentil 50th (para sexo, talla y edad). Se consideró como una F/E alta un valor de ≥ 4.3 (promedio +2 SD en 93 niños normotensos). Se determinó la actividad de MMP-9 y MMP-2 utilizando zymografía. Se comparó los niños hipertensos con F/E ≥ 4.3 (Grupo A) con los niños hipertensos con F/E < 4.3 (Grupo B); pareados por puntaje z- IMC.

Resultados (mediana, [Q1-Q3]): El Grupo A (n=18) /vs Grupo B (n=18), tenían similar edad (10.9 [7.7 – 12.9] /vs 12.2 [10.3-14.1] años; P= 0.184) y percentil de IMC (94.9 [86.1– 98.3] /vs 95 [86.4-98.3] ; P=0.956). El Grupo A tenía una mayor relación F/E (5.14 [4.61–5.88] /vs 2.59 [2.07-3.23]; P< 0.001) y PASi (1.24 [1.18–1.29] /vs 1.14 [1.11- 1.18]; P <0.001) que el Grupo B. Sin diferencias en la PADi (1.25 [1.12–1.37] /vs 1.17 [1.06-1.23]; P=0.078). La actividad MMPs plasmática fue mayor en el Grupo A /vs Grupo B tanto para MMP-9 (2.87 [2.12–3.09] /vs 1.97 [1.37-2.34]; P=0.0124) y MMP-2 (1.97 [1.37– 2.34] /vs 1.55 [1.03-1.70]; P=0.02).

Conclusiones: Estos resultados preliminares muestran que los niños hipertensos con relación F/E aumentada (sugerente de deficiente de actividad de 11β-HSD2) tienen evidencias tempranas de remodelación cardiovascular en comparación con niños hipertensos "esenciales". Exponiendo aquel grupo a mayor riesgo de fenómenos protrombóticos y de fibrosis cardiovascular. Financiamiento: FONDEF CA12i10150, FONDECYT 1130427 & IMII P09/016-F

TL22 DIAGNÓSTICO DE DÉFICIT DE 21-HIDROXILASA: GENOTIPO VERSUS NIVELES DE 17-HIDROXIPROGESTERONA EN SUJETOS CHILENOS

Poggi H, Grob F, Mendoza C, Romeo E, Lagos M, Martínez-Aguayo A
Departamento de Laboratorios Clínicos y División de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

EL diagnóstico del déficit de 21-Hidroxilasa se basa en la medición de 17-Hidroxiprogesterona basal (17OHP-b) o post estímulo con ACTH (17OHP-p). La mayor dificultad del diagnóstico bioquímico es distinguir entre pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita No Clásica (HSCNC) y sujetos portadores (con un alelo afectado). Para ello es importante contar con el estudio del gen que codifica para 21-Hidroxilasa (CYP21A2).

Objetivo: Describir la relación entre genotipo en el gen CYP21A2 y niveles de 17OHP en sujetos con test de estímulo con ACTH.

Sujetos y métodos: Los niveles de 17OHP-b y 17OHP-p de 50 sujetos se compararon con el número de alelos afectados en el gen CYP21A2 (grupo 0: ningún alelo afectado, grupo 1: un alelo afectado y grupo 2: ambos alelos afectados) y con la severidad de las mutaciones (grupo 2a: leve/leve y grupo 2b: leve/severa), utilizando test de Kruskal-Wallis. Resultados: La mediana y el intervalo de los valores de 17OHP por grupo, así como la significancia estadística de las diferencias entre los grupos, se muestran en la tabla:

Grupo (n)	0 (14)	1 (22)	2 (14)	Valor p
17OHP-b (ng/dL)	2,4 (0,3-6,9)	2,0 (0,5-9,5)	9,5 (3,1-40,0)	0 vs 1=0,417, 0 vs 2 <0,0001, 1 vs 2 <0,0001
17OHP-p (ng/dL)	6,9 (2,0-9,3)	9,5 (3,5-23,4)	54,6 (15,4-176,0)	0 vs 1=0,003, 0 vs 2 <0,0001, 1 vs 2 <0,0001

Los niveles de 17OHP-b y 17OHP-p del grupo 2 fueron distintos del de los grupos 0 y 1 (p<0,0001). Entre los 36 sujetos con niveles de 17OHP-b <7 ng/dL, se encontraron 3 pacientes con 2 alelos afectados (8,3%); todos tenían una mutación desconocida no severa en uno de sus alelos. En el 41,7% de los portadores (grupo 1) se observaron niveles de 17OHP-p >10 y en un 17% >15 ng/dL. Entre el grupo 2a y 2b no se encontraron diferencias.

Conclusiones: Aunque sobre el 90% de los sujetos con valores de 17OHP-b <7 ng/dL tiene 0 o 1 alelo afectado, no es posible descartar la presencia de mutaciones en el segundo alelo que podrían tener algún efecto sobre el fenotipo. Dado que un alto porcentaje de los sujetos con 17OHP-p sobre 10 y sobre 15 ng/dL tenían sólo un alelo afectado, no fue posible distinguir pacientes con HSCNC de portadores en base a estos niveles de corte. Por ello, sugerimos realizar estudio genético-molecular del gen CYP21A2 en sujetos con niveles basales de 17OHP sobre 7 ng/dL, y bajo este valor si la sospecha clínica sigue siendo alta.

TL23 LA METILACIÓN DEL PROMOTOR DE LA ENZIMA 11BHSD2 AUMENTA CON LA EDAD Y REPRESENTARIA UN NUEVO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Cristian A. Carvajal,[3], Alejandra Tapia[1], Carolina Valdivia[1,3], Cristóbal Fuentes[1,3], Andrea Vecchiola[1,3], Carmen Campino[1], Hernán García[1,3], Alejandro Martínez[1,3], Fidel Allende[4], Simonetta Friso[5], Gareth Owen[6], Sandra Solari[4], Carlos E. Fardella[1,3]

[1]Endocrinología y [2]Pediatria, Pontificia Universidad Católica de Chile. [3]Millenium Institute in Immunology and Immunotherapy. 4Laboratorios Clínicos, Pontificia Universidad Católica de Chile. [5]Medicina Interna, University of Verona, Italy. [6]Unidad de Reproducción y Desarrollo, FCB, Pontificia Universidad Católica de Chile

Se estima entre un 15-20% de pacientes hipertensos esenciales Chilenos tendrían una actividad disminuída en la enzima 11B-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11BHSD2). La actividad y expresión de la 11BHSD2 puede ser afectada por mutaciones, polimorfismos y modificaciones epigenéticas de su gen. La metilación en sitios CpG del promotor del gen HSD11B2 en pacientes hipertensos puede disminuir el nivel de expresión de la enzima.

Objetivo: Identificar cuantitativa y cualitativamente la metilación del promotor de HSD11B2 en un grupo de sujetos mediante pirosecuenciación, y determinar su asociación con parámetros bioquímicos y genéticos.

Sujetos y Métodos: Se obtuvieron muestras de sangre y orina de 50 sujetos entre 10 a 60 años de edad sin enfermedades crónicas. Se determinó la presión arterial (PAS y PAD), cortisol (F), cortisona (E) por inmunoensayo y se calculó la razón F/E en suero como indicador de la actividad de 11BHSD2. Se aisló el DNA genómico y el RNA desde leucocitos periféricos. Se realizó pirosecuenciación del promotor de HSD11B2 en la región -217 a -97 (rio arriba del sitio de inicio de la transcripción, TSS), la cual contiene 12 sitios CpG y sitios potenciales de unión a factores de transcripción. En RNA, se analizó la expresión de HSD11B2, miRNA-U6 y 18S (gen de expresión constitutiva) mediante RT-qPCR. Se determinó asociaciones por correlación de Pearson (R) o Spearman (Rsp) con programa Prism v5.0.

Resultados: La metilación del promotor de HSD11B2 se asoció positivamente con la edad (R=0.28, p 0.03). En sujetos con una razón F/E elevada (F/E >p95 de población normotensa) se identificó una correlación positiva entre F/E y metilación de 11BHSD2 (r=0.58, p<0,004). Se identificó también una tendencia positiva entre F/E suero y PAS (r=0.25, p 0.08), pero no así para PAD (R=0.15, p NS). El análisis cualitativo identifica 3 sitios CpG que dan cuenta de una metilación diferencial en niños que en adultos. En RNA de leucocitos, la expresión relativa de 11BHSD2 tendió a asociarse en forma negativa a la metilación del promotor HSD11B2 (R= -0.29, pNS).

Conclusiones: La metilación del promotor de HSD11B2 se asocia positivamente a la edad y a la razón F/E en suero, lo que podría tener incidencia en el desarrollo de hipertensión arterial asociada a activación del receptor de mineralocorticoides. Financiamiento: proyecto SOCHED 2012-04 (CAC) y FONDECYT 1130427. CAC es becario doctoral CONICYT.

TL24 EFECTO DEL CIPROFIBRATO SOBRE EL METABOLISMO Y LA FUNCIONALIDAD DE LAS LIPOPROTEÍNAS HDL Y LA MORTALIDAD CARDIOVASCULAR EN UN MODELO MURINO DE ENFERMEDAD CORONARIA ISQUÉMICA

Camila Mendoza, Verónica Quiñones, Ludwig Amigo, Attilio Rigotti
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Los fibratos disminuyen los triglicéridos y aumentan el colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) por activación de PPAR-α, un receptor nuclear que controla la expresión de genes involucrados en el metabolismo lipídico. El receptor lipoproteico SR-BI juega un rol clave en el metabolismo de HDL, modulando no sólo los niveles de HDL-C, sino también el tamaño, la composición y la funcionalidad de estas lipoproteínas.

Objetivo: Determinar el efecto de los fibratos sobre la expresión hepática de SR-BI, los niveles de colesterol plasmático y biliar, la funcionalidad antioxidante de HDL y la sobrevida de cardiopatía coronaria isquémica en ratones.

Metodología: Ratones machos silvestres se alimentaron con dieta control (n=5) o dieta suplementada con 0,002% de ciprofibrato (n=5) por 7 días. Enseguida, se recolectó bilis, sangre e hígado, midiendo la expresión hepática de SR-BI por Western blot, el contenido de colesterol en la bilis y en fracciones de lipoproteínas plasmáticas mediante análisis enzimático y la funcionalidad antioxidante de las partículas de HDL en un ensayo fluorescente. La misma dosis de ciprofibrato fue utilizada para evaluar la sobrevida de ratones SR-BI KO/hipo E que desarrollan cardiopatía coronaria isquémica cuando son alimentados con dieta aterogénica.

Resultados: Los ratones silvestres tratados dieta con ciprofibrato tienen una disminución significativa en la expresión de SR-BI hepático que se correlaciona con un perfil de partículas de HDL más heterogéneo y de mayor tamaño. La funcionalidad de las partículas de HDL no mostró cambios significativos asociados al uso de ciprofibrato. Este fármaco indujo un aumento discreto en la concentración y la secreción de colesterol biliar. La sobrevida de los ratones con cardiopatía coronaria isquémica tratados con ciprofibrato tendió a disminuir (16 días) en comparación con los ratones controles (19 días), aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística.

Conclusión: El uso de fibratos en ratones disminuye la expresión del receptor de HDL SR-BI en el hígado, lo que se asocia a la presencia de partículas de HDL de mayor tamaño, pero que mantienen su funcionalidad antioxidante. La sobrevida de los ratones con cardiopatía coronaria isquémica no varió significativamente con la administración de fibratos. Esta clase de fármacos modula el metabolismo de HDL, pero no tendría impacto en enfermedad cardiovascular ateroesclerótica.

Financiado por proyecto FONDECYT 1110712.

TL25

EFECTO DE LA ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR SENSOR DE CALCIO SOBRE LA ADIPOGÉNESIS EN ADIPOCITOS HUMANOS

Villarroel Pía, Reyes Marcela, Fuentes Cecilia, Tobar Nicolas, Cifuentes Mariana
Laboratorio de Nutrición Básica y Epidemiología Genética, INTA, Universidad de Chile.

Introducción: El receptor sensor de calcio (CaSR) es una proteína de membrana que responde a múltiples agonistas y mecanismos de señalización intracelular asociados. Nuestro laboratorio describió su presencia en células adiposas humanas y ha propuesto que su activación se asocia con disfuncionalidad del tejido adiposo. La activación del CaSR en células adiposas se relaciona con una elevación de señales proinflamatorias, lo que podría llevar a alteraciones en el proceso de adipogénesis.

Objetivo: Evaluar el efecto de la activación del CaSR sobre la expresión de marcadores adipogénicos en adipocitos humanos

Diseño experimental: Estudio celular in vitro

Material y métodos: Preadipocitos humanos de la línea celular LS14, diferenciados in vitro, fueron expuestos a 5 µM de cinacalcet, un activador alostérico del CaSR. Se evaluó la expresión del marcador temprano de diferenciación CEBPβ y la sensibilidad a insulina a través de la fosforilación de la proteína quinasa Akt mediante Western Blot. Además, se determinó la expresión del ARNm para PPARγ, aP2, FAS, GPD y LPL durante 10d de exposición a 1 µM de cinacalcet en preadipocitos LS14 y primarios derivados de tejido adiposo visceral. Adicionalmente, se evaluó el efecto de pulsos de cinacalcet por las primeras 6h, 24h, 48h, 6d y 10d.

Resultados: La activación del CaSR a corto plazo mostró una disminución de 40% en la expresión de CEBPβ ($P<0,005$) y una diminución de 35% en la fosforilación de Akt mediado por insulina ($P<0,005$). Sin embargo, durante la diferenciación a largo plazo (10d), cinacalcet causó un incremento dosis-respuesta en la expresión de PPARγ, aP2, FAS y GPD ($P<0,005$). Los adipocitos primarios diferenciados y expuestos a cinacalcet por 10d mostraron una mayor expresión de aP2, GPD y LPL ($P<0,0001$). Adicionalmente, la exposición a cinacalcet durante las primeras 24h mostró un aumento en los marcadores de diferenciación tardíos a los 10d de diferenciación.

Conclusiones: Nuestras observaciones sugieren que cinacalcet favorece adipogénesis evaluada en el largo plazo (10d), independientemente del período de exposición. La activación del CaSR podría interferir con las etapas iniciales de la diferenciación de los preadipocitos, sin embargo, estos eventos no impedirían el curso de la adipogénesis. A pesar de que la adipogénesis, está asociada con una adecuada función adiposa, las implicancias de nuestros hallazgos en los adipocitos viscerales aún no se han establecido.

Financiamiento: Fondecyt 1110157

TL26

APOPTOSIS DIFERENCIAL EN LINFOCITOS T ASOCIADA A microRNA 146a EN PACIENTES CON DM1: TASA DE SOBREVIDA COMO POSIBLE BIOMARCADO DE FACTOR DE RIESGO PARA DM1

G. Mancilla, C. Pizarro, D. García, E. Codner, C. Flores, F. Pérez-Bravo
Laboratorio de Genómica Nutricional. Departamento de Nutrición e IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Recientes hallazgos vinculan a microRNAs como reguladores críticos de la expresión génica a nivel post-transcripcional principalmente del sistema inmune de mamíferos. El mi-146 tiene como blanco distintas proteínas involucradas en la vía de apoptosis Fas, de la que destaca FADD, por lo cual podría ser un regulador anti-apoptótico.

Objetivo: Establecer diferencias de expresión de mi-146a durante la activación de Linfocitos T de pacientes con DM1 y controles. Diseño experimental: Estudio de activación de células mononucleares periféricas (CMPs) provenientes de pacientes con DM1 y controles en tiempo; 0 horas, 8 horas, y 7 días células activadas y no activadas. Métodos: Las CMPs fueron obtenidas por centrifugación sobre Ficoll-Histopaque, cultivadas en DMEM, 10% FBS y mantenidas a 37°C con 5% CO2. La activación se realizó con 1ug de anti-CD3 (clon OKT3) por 1x106 células en 1mL por 48 horas, en placa de 96 pocillos. Luego se cultivaron con 200UI/ml de IL-2 por 5 días. Extracción de microRNA por Trizol, y cuantificación por sondas Taqman a través de qPCR. La cuantificación fue relativa, analizando la expresión sin curva patrón (método de comparación de Ct=2-ΔΔCt).

Resultados: En DM1 se encontró una mayor expresión relativa basal de miR-146a (1,9 veces, P<0,001, ±0,339) respecto a controles. La activación siempre indujo un aumento de expresión relativa en comparación con CMPs no activadas a igual tiempo, tanto en DM1 como en controles. Respecto a las CMPs no activadas a las 8 hrs, en el grupo control se observó disminución de expresión respecto al tiempo cero de 0,324 veces (p=0,0022, ±0,197). En CMPs de DM1 disminuyó 0,085 veces (p=0.146, ±0.392). Por último, al día 7 hay un aumento de la expresión de miR-146a de CMPs activadas respecto a tiempo cero, 4,997 veces en controles (p=0,025, ±4,705) y 2,774 veces en DM1 (P<0.0001, ±0,346).

Conclusiones: Durante la activación de CMPs se apreció aumento en la expresión relativa de miR-146a. Este miR tiene influencia directa en la expresión de proteínas relacionadas a la vía de muerte Fas, posibilitando la proliferación al bloquear la apoptosis. La expresión relativa de miR-146 siempre fue mayor en DM1 que en controles, tanto a niveles basales como en CMPs activadas. Esta resistencia a la apoptosis posibilita una mayor ventana de sobre vida de linfocitos, que en el caso de la DM1 los torna autoreactivos. Así los niveles de miR-146 basales y de células activadas serían un factor de riesgo para desarrollar DM1.

FONDECYT 1130240.

TL27

EXTRACTOS DE FRUTOS NATIVOS CHILENOS, MAQUI Y CALAFATE, INHIBEN LA EXPRESIÓN GÉNICA DE MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN ADIPOCITOS EN UN MODELO IN VITRO DE INFLAMACIÓN LIGADA A OBESIDAD

Reyes-Farias M, Vásquez K, Fuentes F, Ovalle-Marín A, Jiménez P, Quitral V, García-Díaz DF

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

Introducción: Uno de los potenciales mecanismos por el cual se produce la resistencia a la insulina es la inflamación crónica del tejido adiposo. Esta se debe a la infiltración de macrófagos responsables de la secreción de una serie de moléculas proinflamatorias. Conjuntamente, se ha identificado que los frutos Chilenos Maqui (Aristotelia chilensis) y Calafate (Berberis microphylla), tienen un alto contenido de compuestos polifenólicos, respecto de los cuales se ha descrito que poseen características antiinflamatorias.

Objetivo: Investigar los efectos de los extractos polifenólicos (EPF) de Maqui (MA), Calafate (CA) y Arándano (ARA, control) en la expresión de biomarcadores inflamatorios.

Diseño Experimental: Estudio in vitro. Cultivo celular con adipocitos maduros, los cuales fueron incubados con medio condicionado obtenido desde línea celular de macrófagos (ambos de ratón). Además, se realizó co-cultivo de contacto entre ambas líneas celulares.

Materiales y Métodos: A partir de los frutos MA, CA y ARA, se prepararon los diferentes extractos polifenólicos (EPF) por extraccion hidroalcohólica. Luego, se determinó la capacidad antioxidante y contenido de polifenoles y antocianinas de éstos. Por otro lado, macrófagos RAW264.7 fueron incubados durante 24h en presencia o ausencia de LPS para obtener medio condicionado (MC), al cual se le determinó la concentración de oxido nítrico (NO) como parámetro activación. Los adipocitos 3T3-L1 maduros fueron tratados con MC o co-cultivados (CC) con macrófagos RAW264.7, durante 24h en presencia o ausencia de 100 µM de EPF. Finalmente, se determinó la expresión génica de adiponectina y MCP-1 por qRT-PCR.

Resultados: El EPF de MA, seguido de CA y ARA, posee el contenido más alto de polifenoles, antocianinas y capacidad antioxidante. Sólo los extractos de MA y CA redujeron la secreción de NO de macrófagos activados. Únicamente, el EPF de MA atenuó la expresión de MCP-1 inducida por moléculas pro-inflamatorias, las cuales son secretadas por macrófagos en MC y CC ($p<0,05$). La expresión de mRNA de adiponectina se vio modificada por la presencia de EPF. Conclusiones: El EPF de MA posee efectos anti-inflamatorios, determinados por la inhibición de la expresión de MCP-1, hecho probablemente mediado por la vía de NF-κB. No se observan efectos en la expresión de adiponectina, lo que sugiere que los extractos modulan la multimerización de adiponectina.

TL28 NIVELES DE TESTOSTERONA Y AUSENCIA DE HIPOGONADISMO EN VARONES ADOLESCENTES Y ADULTOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

Joel Riquelme [1]; Ana Rocha [1]; Daniela Martínez [1]; Patricia López [2]; Germán Iñíguez [2]; Néstor Soto [3]; Ethel Codner [1]
[1]Universidad de Chile, Instituto de Investigación Materno Infantil. [2] Hospital Clínico San Borja Arriarán, Laboratorio Clínico de Endocrinología, Hospital Clínico San Borja Arriarán, [3] Hospital Clínico San Borja Arriarán, Endocrinología Adultos, Santiago, Chile.

Introducción: Los hombres con diabetes mellitus 2 (DM2) tienen mayor prevalencia de niveles plasmáticos de testosterona (TT) disminuidos, lo que se asocia con mayor edad y obesidad visceral. Hace algunas décadas se describía hipogonadismo en hombres con diabetes 1 (DM1).

Objetivo: Evaluar los niveles de testosterona total y libre en hombres adolescentes y adultos con DM1.

Hipótesis: Hombres adultos y adolescentes con DM1 presentan compromiso de la función testicular reflejado por disminución de la testosterona total, libre o biodisponible.

Pacientes y Métodos: Se estudiaron hombres con DM1 (N=51) y controles sanos (N=51) con edades entre 13 y 70 años, los que a su vez fueron agrupados en adolescentes (estadío puberal 5 de Tanner y <20 años) y adultos (>20 años). Se midieron los niveles de TT plasmática y SHBG y se calculó la TT libre y el índice de andrógenos libres (IAL). Hipogonadismo fue definido como niveles plasmáticos de TT<8nmol/L y TT libre < 220 pMol/L.

Resultados: En esta serie de hombres adolescentes y adultos no se observó casos de hipogonadismo. En hombres con DM1 el promedio de HbA1c fue de 8.5±1.62%. No hubo diferencias en los niveles de HbA1c entre adolescentes y adultos con DM1 (8.3±1.39 vs 8.8±1.73, p=0.33). Los adolescentes con DM1 mostraron niveles más altos de TT(517±153 vs 418±140 ng/dl, p=0.011), TT libre (424±138 vs 334±109 ng/dl, p=0.007) y IAL (63±50, p=0.01) comparados con sus controles. Los hombres adultos con DM1 tuvieron niveles de SHBG más altos (42±15 vs 31±11 nmol/L, p=0,015) y menor IAL (46±16 vs 59±18, p=0.018) que su grupo control, pero los niveles de TT total y libre fueron similares en ambos grupos. Los adultos con DM1 tuvieron niveles de SHBG más altos (p=0.003) y menor IAL (p=0.004) que los adolescentes con DM. Los adultos controles exhibieron niveles más altos de TT total (p=0.034) y libre (p=0.03), y similares niveles de SHBG comparado con los adolescentes controles. En adolescentes y adultos con DM1 los niveles de TT no se correlacionaron con la edad, la HbA1c, la dosis/Kg de insulina ni el IMC. Los niveles de SHBG se correlacionaron positivamente con la edad y negativamente con HbA1c, la dosis de insulina, la TT libre y el IAL.

Conclusiones: No se observó hipogonadismo en esta serie de pacientes con DM1. En los pacientes con DM1 el control metabólico se asoció con los niveles de SHBG, pero no con los niveles plasmáticos de TT.

TL29 EXPRESIÓN DE STAR, CYP11 Y CYP17 EN TEJIDO TESTICULAR DE PACIENTES CON FALLA ESPERMATOGÉNICA PRIMARIA Y SIGNOS DE DISFUNCIÓN ESTEROIDOGÉNICA

Argandoña F.[1], Muñoz A.[1,2], Flórez M.[1], Piottante A.[3], Ebensperger M. [1,2], Lardone C.[1], Castro A. [1]

[1] *Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile;* [2] *Hospital Clínico San Borja Arriarán;* [3] *Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello.*

Introducción: El origen etiológico de la falla primaria de la espermatogénesis es desconocida en más de la mitad de los casos. Diversas evidencias indican que el desarrollo y diferenciación de las células de Leydig (CL) estaría comprometido en pacientes con signos de disfunción esteroidogénica, como la hiperplasia de las CL (definido como >11 CL/cluster) y la disminución de la razón sérica de testosterona (T) a LH. Postulamos que las CL de pacientes con síndrome de sólo células de Sertoli (SSS) y/o atrofia mixta (AM) tienen una alteración que conduce a una reducción de la expresión de enzimas claves de la vía esteroidogénica.

Objetivo: Evaluar el nivel de expresión proteica de las enzimas StAR, CYP11 y CYP17 en las CL de pacientes con SSS y AM con signos de disfunción esteroidogénica.

Materiales y Métodos: El tejido testicular fue obtenido de pacientes infértiles sometidos a biopsia testicular con fines reproductivos, con cariotipo normal y sin microdeleciones del cromosoma Y. Se estudió la expresión de StAR, CYP11 y CYP17 en 6 controles (C) con espermatogénesis normal (azoospermia obstructiva), 6 casos con SSS y 4 casos con AM. La expresión proteica se estudió por inmunofluorescencia indirecta y se analizaron 10-15 microfotografías ópticas (Olympus BX51) representativas de cada tejido, utilizando los parámetros de intensidad de fluorescencia Density/Intensity_Mean (DIM) e Intensity_Optical_Density (IOD) del software IMAGE pro-plus 6.2. El valor de IOD de cada microfotografía se corrigió por el valor correspondiente de área de CL (ACL).

Resultados: El número promedio de CL por cluster fue: 14±2 en SSS, 14±3 en AM y 5±1 en C y la razón T a LH fue: 1,8±0,7 en SSS; 0,8±0,7 en AM y 9±6 en C ($p<0,05$ vs C). La expresión de cada proteína se localizó en el citoplasma de las CL y se observó una distribución puntual para StAR y CYP11, y uniforme para CYP17. La intensidad media de fluorescencia de CYP17 por el área en las CL (mean IOD/mean ACL: 0,54±0.29 en SSS; 0,44±0,23 en AM y 1,67±0,9 en C) fue menor en ambos grupos de casos respecto de los C ($p=0,02$; Bonferroni), sin observar diferencias significativas ($p>0,05$; Kruskal-Wallis) en el parámetro DIM. La fluorescencia de StAR y CYP11 fue similar en los 3 grupos ($p>0,05$; Bonferroni).

Conclusión: Sujetos con AM y SSS con hiperplasia de CL y disminución de la razón sérica T a LH, tienen un defecto esteroidogénico asociado a una reducción de la expresión de la enzima CYP17 en las CL. Proyecto Fondecyt 1120176.

TL30 ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN TRANSCRIPCIONAL DE CYP11A1 Y CYP17A1 EN TEJIDO TESTICULAR DE SUJETOS CON FALLA ESPERMATOGÉNICA PRIMARIA Y SIGNOS DE DISFUNCIÓN DE CÉLULAS DE LEYDIG

María C. Lardone[1], Felipe Argandoña[1], Alexis Parada-Bustamante[1], Antonio Pïottante[2], Mauricio Ebensperger[1,3] y Andrea Castro[1]

[1] *Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.* [2] *Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello.* [3] *Hospital Clínico San Borja Arriarán.*

La falla espermatogénica severa (FES) se asocia frecuentemente a disfunción de la célula de Leydig (CL), caracterizada por niveles séricos disminuidos de Testosterona (T), razón Testosterona a LH (T/LH) disminuida e hiperplasia de células de Leydig (HCL). El deterioro de la función esteroidogénica de la CL podría manifestarse con una alteración en la expresión de genes de la ruta biosintética de la Testosterona. Las enzimas CYP11 y CYP17 testiculares catalizan la conversión de colesterol a pregnenolona, y de pregnenolona a DHEA, respectivamente, siendo su expresión regulada por LH.

Objetivo: Determinar si la expresión transcripcional de CYP11A1 y CYP17A1 está disminuida en sujetos con FES y signos de disfunción de CL.

Diseño experimental: Se estudiaron 21 casos con Síndrome de sólo células de Sertoli y signos de disfunción de CL (HCL y/o T/LH disminuida), y 13 controles con espermatogénesis conservada (azoospermia obstructiva). Se obtuvieron muestras de tejido testicular para análisis histológico y cuantificación del mRNA de CYP11A1 y CYP17A1. Casos y controles fueron sometidos a examen urológico y análisis hormonales en sangre periférica. Se excluyeron casos con causa conocida de FES.

Metodología: El mRNA de CYP11A1 y CYP17A1 se cuantificó por RT-PCR en tiempo real cuantitativa. El número de copias de los transcritos se normalizó por la expresión de GAPDH y corrigió por el área de CL (ACL). La evaluación morfométrica del ACL se realizó en 15 microfotografías de 3 secciones de tejido teñidas con hematoxilina-eosina usando el software Image J.

Resultados: FSH y LH séricas están aumentadas (17,5; 9,7-53 y 6,5; 1,7-15 mediana; percentil 2,5-97,5; P=0,001Mann-Whitney) y T/LH disminuida (1,3; 0,6-4; P=0,001) en los casos respecto de los controles. El 95% de los casos tiene mayor número de CL/cluster que los controles (13,5 vs 7; P<0,001). La expresión normalizada de CYP11A1 y CYP17A1 está aumentada en los casos (P<0,001) y se correlaciona directamente con la proporción del ACL (r=0,495; P=0,001 y r=0,662; P<0,001). Al corregir por ACL, los casos tienen menor expresión de CYP11A1 (P=0,016).

Conclusión: El aumento de la expresión testicular de CYP11A1 y CYP17A1 en sujetos con Síndrome de sólo células de Sertoli y disfunción de CL, sugiere que el aumento de CL y de su estimulación por LH compensa la expresión disminuida por célula de Leydig de CYP11A1, conduciendo a niveles de Testosterona sérica comparables a los controles.

Proyecto FONDECYT 1120176.

TL31 LA ADMINISTRACIÓN DE RADIOYODO SE ASOCIA FRECUENTEMENTE A EFECTOS ADVERSOS EN PACIENTES CON CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

Pablo Florenzano, Francisco Guarda, Rodrigo Jaimovich, Antonieta Solar, Claudia Campusano, José Miguel Domínguez
Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: El tratamiento inicial del cáncer diferenciado de tiroides (CDT) consiste en cirugía y administración selectiva de radioyodo (RAI). Estudios internacionales reportan aparición de efectos adversos agudos y sub-agudos en hasta 30% de los pacientes, especialmente cuando se usan dosis mayores. En nuestro conocimiento no existen publicaciones que analicen este tópico a nivel nacional.

Objetivos: Evaluar la frecuencia de efectos adversos asociados a la administración de RAI, en pacientes con CDT sometidos a tiroidectomía total, y compararlas con los pacientes que no reciben RAI y aquéllos que lo reciben en distintas dosis.

Diseño Experimental: Estudio retrospectivo. Sujetos y Métodos: Se contactó a todos los pacientes con CDT, de 18 o más años, sometidos a tiroidectomía total en nuestro hospital, entre enero y julio de 2013. Se les invitó a contestar una encuesta diseñada para determinar la presencia e intensidad de 14 efectos secundarios asociados a la administración de RAI. Las variables continuas se expresan como media±DS o mediana y rango, y las categóricas como números y porcentajes. La comparación de frecuencia de efectos adversos entre distintos grupos se determinó con la prueba de Fisher. Se estableció la significación estadística en $p<0,05$.

Resultados: Se invitó a participar a 119 pacientes; 60(50,4%) contestaron la encuesta. La edad fue 43,5±14,3años, 51(85%) eran mujeres y 46(67%) recibieron RAI (mediana 100mCi (30-150)). Al comparar la frecuencia de efectos adversos entre los pacientes que recibieron RAI y quienes no recibieron, fueron diferentes: dolor en zona de glándulas salivales (60,9% vs 14,3%; OR 7,8), xerostomía (63% vs 21,4%; OR 6,3), disgeusia (71,7% vs 7,1%; OR 33) e hiposmia (32,6% vs 0 %). Al comparar la frecuencia de efectos adversos entre los pacientes que recibieron RAI≤50mCi (n=16) y quienes no lo recibieron, fueron diferentes: dolor en zona de glándulas salivales (62,5% vs 14,3%; OR 10,6), xerostomía (68,8% vs 21,4%; OR 8,0), disgeusia (62,5% vs 7,1 %; OR 21,7) e hiposmia (31,3%vs 0%). No encontramos diferencias en la frecuencia de efectos adversos a distintas dosis de RAI.

Conclusiones: La administración de RAI se asoció frecuentemente a efectos adversos, incluso cuando se administraron dosis ≤50mCi. Aunque el efecto puede ser transitorio, este hallazgo debe considerarse al decidir la indicación de RAI, especialmente en pacientes de riesgo de recurrencia bajo, en quienes el beneficio de esta terapia es controvertido.

TL32 ASOCIACIÓN DE ESTRÉS, DEPRESIÓN Y FACTORES PSICOSOCIALES Y ENFERMEDAD DE BASEDOW GRAVES. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

Alejandra Lanas, Francisco Cordero, Francisca Meza, Pia Cid, Neil Saldías
Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Introducción: La enfermedad de Basedow Graves (EBG) es una enfermedad autoinmune de etiología no bien precisada. Hay estudios contradictorios acerca de su asociación con depresión, estrés y factores psicosociales.

Método: Estudio de casos y controles pareados por edad y sexo. Se considera casos a pacientes con enfermedad de Basedow Graves y a controles sanos pareados por edad y sexo. Se pregunta por antecedentes, encuesta de depresión utilizando los criterios de DSM IV, presencia de eventos negativos durante el año previo a la enfermedad y una escala de estrés validada en nuestro país (PSS-14). Se calcula OR para la asociación entre depresión y EBG.

Resultados: Se incluyen 21 casos y 21 controles, con 16 mujeres en cada grupo. La edad promedio fue 41,9 en los casos y 43,1 en controles (p=0,78). Cumplen criterios de depresión un 61% de los casos y 5% de los controles (p<0,05) con OR = 29,25 (IC95% 3,08-1309,6). Presentan un evento negativo 76% de los casos y 5% de los controles (p<0,05). Dentro de los eventos que fueron mas frecuentes en los casos destaca el divorcio, el fallecimiento de un familiar y la perdida del trabajo. Se encontró un mayor reporte de estrés frecuente o permanente en los casos (p= 0,013). El puntaje de la escala de estrés fue significativamente mayor en los pacientes con EBG que en los controles con 30,5 versus 17,7 puntos promedio respectivamente (p<0,01).

Conclusiones: En la muestra estudiada se encontró asociación entre la presencia de estrés, depresión y factores psicosociales con la presencia de la EBG.

TL33 EFECTO DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DE FIBROBLASTOS-21 EN LA EXPRESIÓN DE LA FOSFATASA SHP-2 EN CÉLULAS MALME-3

Rodríguez Fernando, Tapia Alejandro, Iñiguez Germán
Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI) - Universidad de Chile.

Introducción: El Síndrome de Noonan se caracteriza por talla baja, anomalías cardíacas, facie típica y distintos grados de retraso neuromotor. Alrededor del 50% de los pacientes poseen mutaciones activantes de una fosfatasa citoplasmática denominada SHP-2, lo cual conduce a una hiperactivación de la vía Ras/MAPK. Por otro lado, el factor de crecimiento fibroblástico 21 (FGF21), ha sido planteado recientemente como un FGF de acción "endocrina". La unión de FGF21 a su receptor (FGFR), y posterior activación, es regulada por el co-factor βKlotho (KLB). Se ha sugerido que en ratones, FGF21 podría inhibir el crecimiento longitudinal, afectando la transducción de hormona de crecimiento a nivel de los condrocitos. Por otro lado, se ha demostrado en células endoteliales que el bloqueo de FGFR induce una disminución en el contenido proteico de SHP-2.

Objetivo: Determinar si FGF21 y/o FGF21+KLB son capaces de modificar la expresión génica de SHP-2 en una línea de fibroblastos humanos.

Metodología: Se empleó una línea de fibroblastos de piel humana, proveniente de un adulto normal (Malme-3). Las células fueron cultivadas hasta confluencia del 80%. Posterior a la privación de suero por 24 horas, las células se incubaron en presencia de FGF21 (10nM), FGF21 (10nM) + KLB (1nM) o en ausencia de estímulo. A las 12 horas post-estímulo se extrajo el RNA total de las células, se realizó retro-transcripción para obtención de cDNA y a partir de éste se determinaron los niveles del mRNA de SHP-2 mediante PCR cuantitativa, en triplicado para cada muestra, utilizando la expresión de GADPH como normalizador.

Resultados: Los resultados representan 5 experimentos independientes y se muestran en la tabla como promedio ±EEM del cambio relativo, determinado mediante el algoritmo $2^{-\Delta\Delta Ct}$, con respecto a la condición sin estímulo (Basal).

Condición	$2^{-\Delta\Delta Ct}$
Basal	**1.00**
FGF21	**1,36 ±0,10***
FGF21+KLB	**1,47 ±0,07***

*** p <0.05 FGF21 y FGF21+KLB vs Basal (Wilcoxon)**

Al estimular con FGF21 se encontró un incremento del 36% en la expresión de SHP-2, la cual no cambia significativamente al adicionar KLB.

Conclusión: Se muestra por primera vez que FGF21 es capaz de producir un aumento en la expresión génica de SHP-2 en fibroblastos humanos y este efecto sería independiente de la presencia de KLB. Esto plantea la necesidad de estudiar las concentraciones sistémicas de FGF21 en niños con talla baja y particularmente en pacientes con Síndrome de Noonan. Proyecto SOCHED 2012-01

TL34 EVALUACIÓN DEL EJE SOMATOTRÓFICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y SU RELACIÓN CON LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA

Sánchez C[1], Ibáñez P[2], Iñiguez G[3], Ávila A[1,3], Chávez E[1,4] , Hernández M.I.[3,5]

[1]Servicio de Pediatría, HCSBA, [2]Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile,[3] Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, [4]Departamento de Pediatría, CSM, [5]Departamento de Pediatría, Clinica Las Condes.

Introducción: La Enfermedad Inflamatoria Intestinal(EII) es una patología crónica que cursa con inflamación del tubo digestivo, estimándose su incidencia en población pediátrica en 5,2/100.000 en menores de 16 años al año. La edad promedio de diagnóstico es 11,9 años. Un mal control de la enfermedad se ha asociado con mal incremento pondoestatural.

Diseño: Estudio observacional descriptivo.

Objetivo: Evaluar el impacto de la EII en el crecimiento y desarrollo de pacientes pediátricos, y su relación con biomarcadores de inflamación y actividad de la enfermedad.

Material y método: Se reclutaron pacientes con diagnóstico de EII antes de 18 años, Colitis ulcerosa(CU) o Enfermedad de Crohn(EC) en control en nuestro centro. Se consignó edad al diagnóstico y tratamientos recibidos, se realizó evaluación antropométrica y de desarrollo puberal, radiografía de edad ósea(EO) y ecografía pelviana ginecológica(US) en las niñas. Se midió IGF1,LH,FSH,testosterona,TSH,T4L,cortisol,25OHVitD,biomarcadores de inflamación (PCR y calprotectina fecal) hematocrito, plaquetas y albúmina. Se realizó prueba de clonidina para GH a pacientes con EO<14 años en niñas y 16 en varones.

Resultados: N=17. 52%varones. CU 70.5% y EC 29,4%. Edad15,4±3,9. Inicio de síntomas x=10,9 años. 70.5% eutróficos 5.8% riesgo desnutrición y 5.8% desnutrido. Tanner I 11.7%,II-III 5,8%,IV-V 82.2%. EM x=12,5±1,64años. 88% en tratamiento con mesalazina y/o azatriopina ,2 con anticuerpo monoclonal. Usaron corticoides 12,(x=72 días). Según score PUCAI y PCDAI para CU y EC, 58,8% en remisión y 7 enfermedad leve. EO/EC concordante en 100%.Ecografía ginecológoca normal. Un paciente con IGF1 baja y GH en rango deficiente, sin compromiso de z-talla. Vitamina D 47%<20ng/ml. Resto de la evaluación hormonal normal. Calprotectina<15ug/gr=4, 15-60=8 y >60=4. Sujetos con calprotectina >60ug/gr tenían z-talla menor a z-talla diana comparado con calprotectina <60(p=0,004). Se encontró correlación inversa entre z-talla y PCR(p=0,02). Sin diferencias entre pacientes con CU y EC.

Conclusiones: En nuestro grupo de pacientes, estando la mayoría en remisión de la enfermedad no encontramos alteración significativa del eje somatotrófico, ni de parámetros hormonales. La Calprotectina fecal y PCR elevados son marcadores sensibles de enfermedad activa y su elevación se correlaciona con el compromiso de talla. Un buen control de la EII permite preservar el crecimiento normal de los pacientes que debutan en edad pediátrica.

TL35 ALTERACIÓN DE LA SEÑAL INTRACELULAR DE HORMONA DE CRECIMIENTO EN FIBROBLASTOS DE NIÑOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS. RESULTADOS PRELIMINARES

Francisca Ugarte, Cristián Suazo, Carlos Irarrázabal, Marta Azócar, María Luisa Ceballos, Francisco Cano
Departamento de Pediatría y Laboratorio de Fisiología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes Servicio de Nefrología, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna; Departamento de Pediatría, Sede Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Introducción: El déficit de crecimiento, sigue siendo un problema en niños con Enfermedad Renal Crónica en peritoneodiàlisis crónica (ERC-PD). Se ha descrito resistencia a la GH y se han propuesto múltiples mecanismos, incluyendo alteraciones en la señal intracelular post receptor de GH.

Objectivo: Estudiar el efecto de la estimulación con GH sobre la fosforilación de JAK 2 y STAT 5b en niños con ERC en PD y compararla con un grupo control sano.

Sujetos y método: Estudiamos 16 niños prepuberales (8 niños) con ERC-PD, 5,4+3,2 años y 17 niños prepuberales sanos (16 niños) 5,48+1,87años. Se cultivaron fibroblastos de una muestra de piel, y con 80% confluencia, después de deprivación por 48 horas, fueron estimulados con 200ng hGH por 30 y 60 min. Las fracciones citoplasmática y nuclear fueron purificadas y la expression de JAK-2 y STAT-5 total (tot) y fosforilada (p) fueron estudiadas por Western blot.

Analisis estadístico: Descripción de variables (x+DS); comparación por ANOVA paa muestras repetidas. Resultados: Se observó una disminución significativa de p JAK-2/JAK2 total en citoplasmat en ERC-PD vs C a los 30 y 60min en ERC vs C (7,6+3,85 y 7,3+3,6 vs 26,2+27,7 y 17+17,760 UA, p 0,01) y disminución de la fosforilación de JAK2 cit, sin alcanzar significancia (p 0,1) . No hubo diferencias en pSTAT 5b cit ni nuclear en ERC-PD vs controles. hGH indujo traslocación nuclear de pSTAT 5b en ambos grupos, con niveles mayores de la relación pSTAT 5b/ STAT tot nuclear/cit a los 30 y 60 min (54,1 78,9 y 31,2 25,1 vs 25,9 25,2 y 20,7 18,56 UA) sin alcanzar significación (p 0.1).

Conclusión: Nuestros resultados revelan una alteración en la señal intracellular de hormona de crecimiento en niños con ERC en peritoneodiálisis, caracterizada por disminución de la fosforilación relativa de JAK2 en citoplasma y sugieren una alteración en la traslocación nuclear de pSTAT 5b. Estas alteraciones probablemente contribuyen al déficit de crecimiento. Estos resultados son los primeros estudios de señal intracelular de GH en niños con ERC en tratamiento con peritoneodiálisis.

TL36 AUMENTO DE LA ACTIVIDAD DE METALOPROTEINASA 9 PLASMÁTICA EN NIÑOS CON SINDROME METABÓLICO

A. Martínez-Aguayo, C. Campino, C.Carvajal, C. Carrasco, C. Loureriro, C. Valdivia, C.Ferrada, C. Mendoza, C. Pinochet, CE. Fardella, H. García, Sergio Lavanderos, Lorena García

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

Introducción: En adultos los marcadores bioquímicos de inflamación, estado pro-coagulante e insulino resistencia se han asociado al Síndrome Metabólico (SM), aumentado el riesgo cardiovascular. En niños no hay estudios que asocien parámetros bioquímicos de remodelación de la matrix extracelular del sistema cardiovascular y el SM. La actividad de metaloproteinasa 9 plasmática (MMP-9) se ha asociado a un estado pro-fibrótico.

Objetivo: Investigar si la actividad de MMP-9 plasmática es mayor en niños con SM. Diseño: Estudio de corte transversal.Sujetos y métodos: Se estudiaron 278 niños con edades ente los 5 a 16 años. Se definió SM en base a los criterios modificados de Cook. La actividad de MMP-9 plasmática fue determinada por zymografía. La asociación entre el puntaje de Cook y MMP-9 fue evaluada con la Prueba de Spearman (Rho). Los resultados se expresaron con mediana [Q1-Q3].

Resultados: La distribución de criterios de SM fue : = 0 en 132 (47.5%), =1 en 76 (27.3%), =2 en 43 (15.5%), ≥3 en 27 (9.7%) sujetos. Se observó una asociación positiva entre el Nº de criterios de SM con la MMP-9 (Rho = 0.221; P< 0.001). La actividad de la MMP-9 plasmática se incrementaba en la medida que aumenta el puntaje de Cook : 0= 1.58 [1.16 - 2.78]; 1= 1.56 [1.61-3.14]; 2= 2.40 [1.92-3.14] ; ≥3= 2.34 [1.39 - 2.83] (Kruskal-Wallis test; P< 0.0001). La prueba de comparación múltiple de Dunn mostró que los sujetos con ≥ 2 criterios de SM tienen mayor de actividad de la MMP-9 plasmática (P< 0.01).

Conclusión: Este es el primer reporte que muestra una asociación entre Síndrome Metabólico y remodelación cardiovascular en niños. Estos datos sugieren que la remodelación de la matriz extra-celular y estado pro-trombotico se inician precozmente en niños con SM. Financiamiento: FONDEF CA12i10150, FONDECYT 1130427 & IMII P09/016-F

TL37 HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y SÍNDROME METABÓLICO: OPTIMIZACIÓN DE NUEVAS HERRAMIENTAS ANALÍTICAS QUE ORIENTAN A SU DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Fidel Allende[1], Sandra Solari[1], Carmen Campino[2], Cristian Carvajal[2], Carlos Lagos[2], Andrea Vechiola[2], Carolina Valdivia[2], Cristóbal Fuentes[2], Alejandra Tapia[2], Carlos Fardella[2]

[1]*Departamento de Laboratorios Clínicos,* [2]*Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Introducción: El hiperaldosteronismo primario es una de las causas conocidas de hipertensión arterial (HTA). De igual forma la homeostasis del cortisol (F) es importante en mantener la presión arterial y su desregulación ha sido también relacionada con HTA y síndrome metabólico (SM). La disponibilidad de F está modulada por la 11β hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo1 y tipo 2. Un defecto de estas enzimas puede ser evaluado mediante la determinación de F y sus metabolitos: cortisona (E), tetrahidrocortisol (THF), allo-THF y tetrahidrocortisona (THE) en orina.

Objetivo: Desarrollar y validar un método sensible y especifico por Cromatografía liquida con Espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), usando los parámetros de la FDA, para la determinación simultanea de aldosterona (aldo), F, E, THF, allo-THF y THE, como una nueva herramienta de diagnostico para HTA mineralocorticoidea y SM.

Método: Los esteroides se extrajeron (1ml orina) en una columna en fase solida, usando F-d4 como estándar interno, los extractos se analizaron en el nuevo equipo 4500 QTrap con una fase móvil metanol/agua, columna cromatográfica 150mm x 0.3µm x 0.3ID, ionización ESI+ y monitoreo múltiple de iones para la cuantificación. Se evaluó linealidad, recuperación, efecto matriz, limite de detección (LOD), limite de cuantificación (LOQ), precisión y veracidad. Resultados: Los tiempos de retención obtenidos fueron: 5.8, 7.1, 8.7, 13.8, 14.4 y 15.1 min. para aldo, E, F, allo-THF, THF y THE respectivamente, con un tiempo de corrida total de 20 min. Rango dinámico para aldo, E y F de 0.1 a 120 ng/mL y de 1 a 120 ng/mL para THF, allo-THF y THE (r2>0.997), recuperación entre 90-115%, efecto matriz entre 80-120%, LOD para aldo, E y F de 0.05 ng/mL y de 0.2 ng/mL para THF, allo-THF y THE. LOQ para aldo, E y F de 0.1 ng/mL y de 1 ng/mL para THF, allo-THF y THE. CV<10% y veracidad entre 89-110% para los 6 analitos estudiados.

Conclusión: El método desarrollado para la medición simultanea de aldo, F, E, THF, allo-THF y THE es veraz y preciso, acorde con los criterios sugeridos por la FDA. El LOQ fue 10 veces superior al comunicado previamente con el equipo API4000 Qtrap para aldo, E y F, con una buena recuperación y un bajo efecto matriz para medir simultáneamente los 6 esteroides evaluados, otorgando a los Clínicos una herramienta de diagnostico innovadora para la HTA mineralocorticoidea y el síndrome metabólico. Financiamiento: FONDEF CA12i10150, FONDECYT 113 0427 & IMII P09/016-F

TL38 IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS MODULADORES NO ESTEROIDALES DEL RECEPTOR MINERALOCORTICOIDE (MR)

Carlos F. Lagos [a,d], Andrea Vecchiola [a], Cristóbal A. Fuentes [a], Fidel Allende [b], Alejandra Tapia-Castillo [a], Carolina Valdivia [a], Sandra Solari [b], Rene Baudrand [a], Gareth I. Owen [c], Carmen Campino [a,d], Cristian A. Carvajal [a,d] y Carlos E. Fardella [a,d]

[a] Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina; [b] Departamento de Laboratorios Clínicos, Facultad de Medicina; [c] Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas; Pontificia Universidad Católica de Chile [d] Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia, Santiago.

Los antagonistas del receptor de mineralocorticoide (MR) tales como Espironolactona y Eplerenona, presentan diversos efectos secundarios debido a su afinidad por otros receptores nucleares de hormonas esteroidales tales como el de glucocorticoides (GR), estrógeno (ER), andrógeno (AR) y progesterona (PR), lo que pone de relieve la necesidad de identificar nuevos moduladores del MR no esteroidales y selectivos.

Objetivos: Identificar potenciales antagonistas no esteroidales del MR mediante técnicas de bioinformática estructural y evaluar biológicamente la capacidad de compuestos seleccionados para disminuir la expresión de genes blancos del MR en cultivo celular.

Material y Métodos: Las estructuras cristalinas de los dominios de unión a ligando (LBD) de AR, GR, PR, ER y MR en complejos con ligandos fueron obtenidos desde la base de datos Protein Data Bank y alineados estructuralmente. Se compilo una librería virtual de ~3.6 millones de compuestos, la cual fue filtrada por parámetros ADME/Tox considerando la localización citoplasmática y nuclear del MR. La librería de compuestos fue escaneada virtualmente usando 3 estructuras de complejos MR-ligando y ordenadas por afinidad promedio para seleccionar los compuestos. Se cuantificó la expresión de genes blanco del MR en presencia de los compuestos por qRT-PCR en células EAhy926.

Resultados: A partir de una base de datos inicial de 3.633.079 compuestos compilados, se obtuvo una biblioteca de 478.988.388 confórmeros. Los primeros 4.000 hits obtenidos según el puntaje promedio de evaluación de acoplamiento molecular (Puntajes de afinidad entre -91,6 y -31,6) fueron refinados usando un modelo de farmacóforo de los agonistas de los otros receptores nucleares. Una selección final de 40 compuestos diversos fue seleccionado para ensayos biológicos y algunos de ellos mostraron disminuir la expresión de genes blanco del MR como SGK1, Need4 y Na+K+/ATPasa en forma similar a Espironolactona.

Conclusiones: Utilizando una estrategia combinadas de identificación in silico de ligandos y la posterior evaluación biológica de compuestos seleccionados, hemos identificado nuevos moduladores no esteroidales del receptor MR. Actualmente se trabaja en la determinación de la eficacia y potencia de estos compuestos, considerados puntos de partida para el desarrollo de derivados mas eficaces. Financiamiento FONDEF CA12i10150, FONDECYT 1130427 & IMII P09/016-F, OpenEye Scientific Software & DTP/NCI.

TL39 EFECTO DE LOS EXTRACTOS DE FRUTOS NATIVOS CHILENOS SOBRE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE MARCADORES DE INFLAMACIÓN DE MACRÓFAGOS DE RATÓN

Reyes-Farías M, Vásquez K, Fuentes F, Ovalle-Marín A, Lorenzo C, Morales R, Ossandón C, Torres G, Jiménez P, Quitral V, García-Díaz DF
Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Introducción: La obesidad está asociada a la inflamación crónica del tejido adiposo, siendo un potencial mecanismo por el cual se produce resistencia a la insulina. La inflamación de este tejido se debe a la infiltración de macrófagos los que secretan una serie de moléculas pro-inflamatorias, las cuales se encuentran aumentadas en el tejido adiposo durante el desarrollo de obesidad. Los polifenoles son metabolitos vegetales con conocidos efectos en la salud humana, entre las que se encuentra su capacidad anti-inflamatoria. Adicionalmente, se ha observado que los frutos nativos Chilenos: Maqui y Calafate, poseen un alto contenido de estos compuestos.

Objetivo: Evaluar el resultado del tratamiento con extractos polifenólicos (EPF) de Maqui (MA), Calafate (CA) y Arándano (ARA, como control) en la expresión génica de marcadores inflamatorios de macrófagos.

Diseño Experimental: Estudio in vitro. Cultivo celular de macrófagos RAW254.7 incubados con medio condicionado (MC) obtenido desde línea celular de adipocitos 3T3-L1. Ambos de ratón.

Materiales y Métodos: Los extractos polifenólicos fueron preparados por extracción metanol:agua a partir de los frutos de Maqui, Calafate y Arándano previamente secados. Luego, se incubaron adipocitos maduros de la cepa 3T3-L1 durante 24h para la obtención de MC. Posteriormente, se trató los macrófagos con este medio en presencia de 100 µM de cada uno de los extractos, durante otras 24h. Por último, se estudió la expresión génica de iNOS, IL-10 y TNFα por PCR en tiempo real.

Resultados: Los tres extractos evaluados presentaron capacidad de disminuir ($p<0,05$) la expresión génica de iNOS inducida por el cultivo con MC. En el caso de IL-10 sólo Maqui fue capaz de restituir su expresión a niveles del grupo control. Finalmente, la expresión de ARNm de TNFα no fue modificada por la presencia de los extractos.

Conclusiones: Los extractos evaluados inhiben la expresión génica de iNOS. El mecanismo podría estar relacionado con la expresión o activación de PPARγ, receptor del cual se ha descrito podría inhibir la activación de macrófagos. Sin embargo, para el caso de la expresión de IL-10, el probable mecanismo podría estar relacionado con polarización hacia un fenotipo M2. Por lo tanto, el uso de compuestos naturales podría ser considerado como una herramienta útil para combatir las co-morbilidades de la obesidad.

Agradecimientos: Fondecyt de Iniciación Nº 11110219.

TL40 EFECTO DIRECTO DE LA ALDOSTERONA EN LA EXPRESIÓN DE GENES ADIPOGÉNICOS E INMUNOGÉNICOS QUE SECUNDARIAMENTE PRODUCEN UN ESTADO PROINFLAMATORIO IN VITRO

Andrea Vecchiola, Cristóbal A. Fuentes, Carmen Campino, Carlos F. Lagos, Alejandra Tapia-Castillo, Carolina Valdivia, Fidel Allende, Sandra Solari, Clarita Ferrada, Mariana Cifuentes, Alexis Kalergis, Cristian A. Carvajal, Carlos E. Fardella
Laboratorio de Endocrinología Molecular, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El receptor de mineralocorticoide (MR) se expresa en distintos tejidos incluyendo células del sistema inmune y tejido adiposo. Recientemente se ha visto que el tratamiento de células dendríticas con aldosterona induce la secreción de IL-6 y TNF-α promoviendo la polarización de los linfocitos inmaduros a linfocitos Th-17. Además algunos fenómenos de disfunción adipogénica han sido asociados al hiperaldosteronismo, sugiriendo en ambos casos una acción vía MR.

Objetivo: Investigar si la aldosterona modula el estado pro-inflamatorio de los preadipocitos y adipocitos in vitro.

Material y Métodos: Cultivos de la línea celular de liposarcoma humano LS-14, no-diferenciados (preadipocitos) y diferenciados por 7 días (adipocitos), se incubaron durante 16 hrs con aldosterona 1nM ó 10 nM. Se aisló el ARNm y mediante qRT-PCR se estudió la expresión de: MR, gen adipogénico (leptina), interleuquina IL-17, receptor extracelular TLR-4 y gen 18S. Los resultados se expresaron en unidades arbitrarias (UA) respecto a la expresión de 18S en adipocitos en ausencia de aldosterona.

Resultados: Estudios iniciales muestran que en condiciones basales, los preadipocitos expresaron menos MR (0,029 vs 1 UA); leptina (0,118 vs 1 UA) que los adipocitos, iguales niveles de IL-17 y TLR-4. La expresión de estos genes aumentó en respuesta a aldosterona en forma dosis dependiente (1 ó 10nM) tanto en preadipocitos como en adipocitos. Aldosterona 1nM, en preadipocitos, aumentó la expresión de: MR de 0,029 a 5 UA, leptina de 1,2 a 2 UA, IL-17 de 1 a 3,5 UA y TLR-4 de 1,29 a 9,6 UA y en los adipocitos MR aumento de 1 a 6,3 UA, leptina de 1 a 3 , IL-17 de 1 a 21,5 UA y TLR-4 de 1 a 4,4 UA. Aldosterona 10nM, en preadipocitos, aumento la expresión de MR de 1,34 a 15 UA, la leptina de 1 a 1,7, IL-17 de 1 a 3,56 UA y TLR-4 de 6,7 a 30 UA y en los adipocitos MR aumento de 0.95 a 4,86 UA, la leptina de 1 a 5 UA, IL-17 de 0,02 a 5,7 UA y TLR-4 de 1,44 a 16 UA.

Conclusión: Los preadipocitos y los adipocitos expresan MR y responden al estímulo de aldosterona aumentando la expresión de genes adipogénicos e inmunogénicos contribuyendo a un estado pro-inflamatorio. Estos resultados apoyan un componente autoinmune a la hipertensión arterial mineralocorticoidea.

TL41 VALORES ADECUADOS DE 25 OH VITAMINA D Y PARATHORMONA EN NIÑOS. AJUSTES POR INGESTA DE CALCIO Y ESTADO PUBERAL

Reyes ML, Molina M, Escobar RG, Cavada G, Camargo CA Jr, Hernández MI
Pontificia Universidad Católica de Chile, IDIMI Universidad de Chile, Universidad de los Andes, Harvard University.

Antecedentes: Los niveles de 25OH vitamina D (25OHD) en niños son controversiales y la información respecto a los valores normales (VN) de PTH es escasa e incompleta. PTH es un biomarcador funcional importante en salud ósea y regulador del recambio óseo y por tanto del crecimiento. Estudios previos han mostrado una correlación débil entre PTH y 25OHD, insuficiente para proponer niveles adecuados de 25OHD. Se ha sugerido que esto es debido a la inclusión de un rango estrecho de valores de PTH y 25OHD.

Objetivos: Determinar niveles adecuados de 25OHD en niños usando un nivel normal de PTH<65 pg/mL ajustado por ingesta de calcio y determinar VN de PTH. Diseño: Estudio de sección de corte, reclutamiento prospectivo.

Métodos: Se usó bases de datos de 3 estudios previos. Sujetos: 403 niños; 237 sanos (edad 10,2 ± 4,4 años; 51% hombres) y 166 enfermos crónicos (9,9 ± 4,2 años; 53% hombres). Las enfermedades crónicas fueron cáncer, osteogenesis imperfecta, enfermedades reumatológicas y discapacidades motoras. Para calcular VN se excluyeron niños sanos con 25OHD <10 ng/mL (3%).

Resultados: PTH se correlacionó negativamente con 25OHD e ingesta de calcio (r= -0,11, p=0,02 y r= -0,25, p=0,01, respectivamente). La correlación entre 25OHD y PTH se hizo más fuerte al ajustar por ingesta de calcio (-0,32; p<0,001). Para una ingesta <600 mg/d: r= -0,45 (p=0,02), 600-1500 mg/d: r= -0,30 (p<0,001) y >1500 mg/d: r= -0,27 (p<0,001). Los niveles de 25OHD que mantienen PTH <65 pg/mL fueron: 24 ng/mL con ingesta de calcium <600 mg/day, 19 ng/mL con 600-1500 mg/d, and 11 ng/mL con >1500 mg/d (Fig). Tabla: Valores de PTH en niños para sexo y Tanner. * Valor diferente a los otros, p<0,001.

Conclusiones: Los niveles adecuados de 25OHD son mejor definidos según PTH cuando se considera la ingesta de calcio (un fuerte corregulador de PTH). Los valores de PTH aumentan aproximadamente un 30% en niñas en Tanner II-III y niños IV- V; etapa en que la velocidad de crecimiento es máxima. Por primera vez se definen VN de PTH considerando niveles de 25OHD y estado puberal en niños. Se proponer 3 niveles adecuados de 25OHD según ingesta de calcio para salud ósea. Nuevos estudios son necesarios para generalizar estos hallazgos.

PTH pg/mL (Prom ± DS)	Niñas sanas	Niños sanos
2 a 5 años	33,5±15,2	33,4±26,4
>5 años a Tanner I	28,2±12,3	33,2±16,9
Tanner II a III	49,1±26,0 *	30,6±12,8 *
Tanner IV a V	26,1±11,4	40,0±16,6

TL42 BAJAS CONCENTRACIONES DE 25 OH VITAMINA D (VITD) EN ESCOLARES PREPUBERALES SANOS DE PUNTA ARENAS

Karin Brinkmann[1], Susana Loaiza[2], Germán Iñiguez[3]
Hospital Clínico de Punta Arenas[1], Universidad de Magallanes[2]. IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile[3].

Introducción: Factores de riesgo como vivir en latitudes geográficas altas y la obesidad pueden llevar a concentraciones sistémicas insuficientes de VitD. Estudios realizados en latitudes 53º-54º tanto Norte como Sur han demostrado que, por lo menos en el período invernal, la radiación UV sobre la piel es insuficiente para activar una adecuada síntesis de VitD. La ciudad de Punta Arenas es la ciudad más austral de Chile (latitud 53.1 º Sur) y tiene uno de los índices más altos de obesidad infantil del país.

Objetivo: Determinar las concentraciones sistémicas de VitD ([VitD]) en escolares prepuberales sanos de Punta Arenas y estudiar su relación con otras variables como sexo, IMC y PTH.

Material y método: Estudio de prevalencia de corte transversal. Se reclutaron 108 escolares sanos de ambos sexos, sin tratamiento medicamentoso, de 7 escuelas públicas dependientes de la Corporación Municipal de Punta Arenas. Las concentraciones de VitD se determinaron por ELISA y las de PTH por quimioluminiscencia. Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico STATA 10.1.

Resultados: Se muestran en la tabla como mediana (rango)

	Edad (años)	**zIMC**	**PTH** (pg/ml)	**VitD** (ng/ml)
Hombres (54)	**10.0** (8.7-10.8)	**1.41** (-0.4-2.7)q	**44.3** (19.6-82.6)	**13.5** (7.1-51.1)
Mujeres (54)	**9.2** (8.5-10.0)	**0.91** (-0.7-2.5)	**44.2** 17.2-86.1)	**13.0** 4.3-52.7)
Total (108)	**9.6** (8.5-10.8)	**1.16** -0.4-2.7)	**44.2** (17.2-86.1)	**13.3** (4.3-52.7)

Se encontró en un 93,5% de los niños [VitD] < 20 ng/ml y en un 23% < 10 ng/ml. No se encontraron relaciones entre las concentraciones de [VitD] con el IMC y las [PTH] .

Conclusiones: Si bien no hay consenso respecto a la [VitD] de suficiencia se consideran concentraciones >20 ng/ml como adecuadas para asegurar una buena salud ósea. Nuestros resultados muestran que un alto porcentaje de los niños de Punta Arenas no alcanza el valor de suficiencia y que el 23% está francamente deficiente, lo cual constituiría un problema de salud pública regional. Esta situación, nos permite plantear la necesidad de implementar un programa regional para suplementar con VitD a escolares magallánicos, y de realizar nuevos estudios tendientes a cuantificar el impacto de esta carencia en la salud de la población de esta región.

TL43 ALTA PREVALENCIA DE NIVELES MENORES DE 20 NG/ML DE 25 HIDROXI-VITAMINA D EN ESCOLARES EN UN COLEGIO DE SANTIAGO. RELACIÓN CON IMC Y ESTADIO TANNER

María Clara Arteaga[1]; Carolina Valdés[2]; María Isabel Hernández[3]; Fernando Cassorla[3]; Germán Iñiguez[3]
Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Occidente, Facultad de Medicina Universidad de Chile ([1]).
Becada Endocrinología Pediátrica, Universidad de Chile ([2]). IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile ([3]).

La deficiencia de 25 hidroxi vitamina D (VitD) es altamente prevalente a nivel mundial, en niños y adolescentes, aparentemente sanos, representando un importante problema de salud pública. Esto se debe principalmente a la escasa ingesta de alimentos ricos en VitD y a una falta de exposición solar, la cual varía según la ubicación geográfica. La VitD es fundamental para alcanzar una adecuada densidad mineral ósea en la adolescencia.Aunque no existe consenso, expertos consideran insuficiencia concentraciones de VitD entre 10 - 20 ng/mL y deficiencia si son menores a 10 ng/mL.Niveles insuficientes durante los primeros años de vida se asocian a mayor riesgo de enfermedades crónicas y cáncer en la vida adulta.

Objetivo: Determinar las concentraciones séricas de VitD ([VitD]) en escolares sanos en un Colegio de Santiago.

Metodología: De un colegio de Santiago se reclutaron 155 escolares sanos de ambos sexos, 44% mujeres(M), con una edad promedio 10.3±0.2 años. Se excluyeron portadores de enfermedades crónicas y/o usuarios de fármacos que afecten el metabolismo de VitD.Se realizó un examen físico antropométrico y se determinó el desarrollo puberal (Tanner[T]). Las muestras se obtuvieron entre Septiembre y Noviembre de 2012y las [VitD] se estudiaron mediante un ELISA específico que mide las [VitD] totales (VitD2+3).

Resultados: Se muestran en la tabla como promedio±EEM.La [VitD] promedio fue 21.1±0.7 ng/mL.Un 56% de los sujetos presentaron [VitD] < 20 ng/mL y sólo uno con [VitD] menores a 10 ng/mL.No observamos diferencias en las [VitD] por sexo o estadío de Tanner y no encontramos relaciones con la talla o el IMC. Sin embargo, observamos [VitD] menores en las mujeres Tanner V en comparación a las Tanner I (p=0.067).

Tanner (T)	**T1H**	**T1M**	**T2H**	**T2M**	T3H	T3M	T4H	T4M	T5H	T5M
N	**43**	**24**	**21**	**12**	9	12	6	12	7	7
Edad (años)	**8.8±0.2**	**8.2±0.3**	**10.9±0.4**	**9.7±0.4**	12.5±0.4	10.8±0.4	13.3±0.3	12.2±0.3	13.1±0.3	12.5±0.6
IMC (SDS)	**0.8±0.2**	**0.4±0.2**	**0.9±0.3**	**1.6±0.3**	0.9±0.3	0.6±0.2	0.4±0.2	1.0±0.1	0.4±0.2	1.0±0.1
VitD (ng/ml)	22.1±1.9	21.8±1.1	21.5±2.2	18.6±1.5	21.6±1.9	20.6±2.2	20.0±2.9	19.2±1.4	18.5±2.0	17.2±1.4

Conclusión: Este estudio muestra una alta frecuencia de niveles de insuficiencia de vitamina D en escolares sanos de Santiago, lo que plantea la necesidad de promover el consumo de alimentos ricos o suplementados con VitD.

TL44 RAQUITISMO HIPOFOSFÉMICO HIPERCALCIÚRICO: 2 HERMANOS CON SÍNDROME DE DENT

Claudia Godoy[1], Pedro Zambrano[2], Gilberto González[3]
División de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica[1]; Unidad de Nefrología[2];
Departamento de Endocrinología[3]. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Caso 1: Niño de 7 años sin antecedentes mórbidos, derivado por genu varo derecho asimétrico. Talla -2,11 DS. Lab: Calcio 9,3 mg/dl – Fósforo 2,5 mg/dl- F alcalinas 460 U/L – PTH 83 pg/ml – 25OHVitD 24 ng/ml – Calciuria 159 mg/24 horas (9,2 mg/K/día) – Fosfaturia 870mg/24 hrs – TmP/GFR 2,6 (VN 3,8-5,0) – Proteinura 100 mg/dl. Rx de huesos largos sin alteraciones.

Caso 2: Niño de 4 años 4 meses, hermano del anterior. Antecedentes de cuadros respiratorios frecuentes en periodo de lactante. Presenta Genu varo desde los 3 años. Al examen: Talla -3.08 DS – IMC p16. Rosario costal incipiente ensanchamiento metafisiario, genu varo asimétrico. LAB: Calcio 9,4 mg/dl - Fósforo 2,8 mg/dl – F alcalinas 742 U/L – PTH 155 pg/ml – 25OH Vit D 5,4 ng/ml – Calciuria 210 mg/24 hrs /17 mg/k/día) – Fosfaturia 670 mg/24 hrs – TmP/GFR 1,9 (VN 3,8 – 5,0) – Proteinuria 100 mg/dl. Ecografía renal: Nefrocalcinosis. Rx: deformidad en copa de epífisis, irregularidad en metáfisis de antebrazo y huesos de la mano. Se diagnostica de Raquitismo Hipofosfémico Hipercalciúrico. Ambos se manejan con Colecalciferol hasta normalizar niveles de Vit D. Se agregan sales de Fosfato oral y citrato de K, con lo que se normaliza la Fosfemia y mejora la Rx y el genu varo.

Discusión: Los Raquitismos son un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por defectos de la mineralización ósea producido por hipocalcemia o hipofosfemia. El Hipocalcémico nutricional es el más frecuente en algunas regiones del mundo, pero el hereditario es diagnosticado cada vez con mayor frecuencia. Los Hipofosfémicos (RHP) pueden ser causados por aumento del FGF 23 (factor fosfatúrico): Dominante, ligado al X, recesivo.; o ser Hipercalciúricos. Dentro de este grupo está el Síndrome de Dent, cuadro recesivo ligado al X que corresponde a una tubulopatía con pérdida urinaria de Fosfato, proteínas, calcio. Si no es correctamente manejado puede producir Nefrocalcinosis e Insuficiencia Renal crónica.

TL45 EFECTO DE LA VITAMINA D EN LA EXPRESIÓN DE MICRORNA21 Y CASPASA 8 EN CÉLULAS MONONUCLEARES PERIFÉRICAS DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1

C. Flores-Ramírez, C. Pizarro, G. Mancilla,P. Camacho, D. García, E. Codner, F. Pérez-Bravo
Laboratorio de Genómica Nutricional. Departamento de Nutrición e IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

La diabetes tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune crónica cuya etiología es muy compleja. Escasos genes se han identificado con alto valor predictivo para esta patologia. La vitamina D ha sido uno de los posibles focos terapéuticos más estudiados relacionados a la DM1. Por otro lado, los microRNAs (miRNAs) son una clase de ARN no codificante que inhiben la traducción de ARNs mensajeros regulando la expresión de determinados genes, entre ellos genes de apoptosis y proinflamatorios.

Objetivos: Evaluar el efecto protector de la vitamina D mediante la medición de la expresión del miRNA miR21 y del gen pro-apoptótico Casp8 en células mononucleares periféricas (CMP) de pacientes diabéticos tipo 1 (DM1) y en sujetos controles.

Diseño Experimental: Se realizó estudio caso-control. En modelo in vitro de CMP se estimuló con vitamina D y luego se realizó extracción de ARN, para luego determinar niveles de expresión del gen Casp8 y del miR-21. Sujetos y Métodos: Se tomaron muestras de sangre de 9 pacientes con DM1 entre 2 y 17 años y 9 controles sanos entre 23 y 45 años de edad. Se aislaron las CMP a través de gradiente de Ficoll y se cultivaron 20 horas con los estímulos: 11 mM de glucosa, 25 mM de glucosa, 50 nM de vit.D, 11 mM glucosa+50 nM de vit.D, 25 mM glucosa+50 nM vit.D y una condición basal, para simular hiperglicemia semejante al debut de la DM1. Se realizó extracción de ARN total, luego se sintetizó ADNc específico para cada miRNA (miR-21 y el control endógeno RNU6B) y ADNc para el gen Casp8 y el control endógeno 18S. Luego se midió la expresión de estas moléculas mediante PCR en tiempo real. Para el análisis de la expresión se utilizó un test de randomización al azar a través del programa REST ($p<0,05$).

Resultados: Al evaluar la expresión de miR21, se observó una importante diferencia en el perfil de expresión a 11mM de glucosa, registrándose un aumento de 4 veces en CMPs de pacientes con DM1 respecto de controles (74,9 versus 14,1). Esta expresión disminuyó al incorporar la condición 50 nM de vit.D (12,2). Al evaluar Casp8, se observó un aumento de la expresión al comparar CMPs de pacientes con DM1 versus controles en 50nM de vit.D (0,83 versus 0,72).

Conclusión: La vitamina D en dosis de 50 nM modula la expresión génica de Casp8 y de miR21. Vitamina D en este modelo celular y a estas dosis sería capaz de regular el proceso apoptótico del linfocito T, el cual se encuentra alterado en pacientes con DM1.

ANDESA
CONCIERTOS DE VERANO
CONCIERTOS DE VERANO
CONAFE

Viernes 8 de noviembre

Guías: Dra. Silvia Asenjo - Dra. Andreína Cattani

CRECIMIENTO-DIABETES | Salón Sausalito | 14:30 - 15:30

P 1

EFECTO DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL PREGESTACIONAL Y LA GANANCIA DE PESO DURANTE EL EMBARAZO EN EL MOMENTO DEL REBOTE ADIPOSO DEL HIJO

Jeannette Linares[1]; Camila Corvalán[2]; Bárbara Galleguillos[2], Juliana Kain[2]; María Luisa Garmendia[2]; Laura González[2]; Verónica Mericq[1]

[1]. Instituto de Investigaciones Materno Infantil. [2]. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Chile.

P 2

CARACTERIZACIÓN DEL EJE FGF23 / KLOTHO EN NIÑOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS PERITONEAL CRÓNICA

Cano F[1], Ceballos ML[1], Rojo A[1], Azócar M[1], Delgado I[1],Vega A[1], Ibacache MJ[1], Delucchi A[1], Lillo A[1], Irarrázabal C[2], Ugarte F[3]

[1]Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Luis Calvo Mackenna. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina Universidad de Chile. [2]Laboratorio de Fisiología Molecular y [3]Unidad de Endocrinología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.

P 3

TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PICNODISOSTOSIS: REPORTE DE UN CASO

Ana Lucía Osorio [1,3]; Joel Riquelme [1,2]; Fanny Cortés [2] y Nancy Unanue [1,2]

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

[2] Clínica Las Condes, Santiago.3 Hospital Pediátrico Dr. H. Notti, Mendoza, Argentina.

P 4

TALLA FINAL EN NIÑOS CON TALLA BAJA IDIOPÁTICA TRATADOS CON HORMONA DEL CRECIMIENTO

Carolina Avilés E., Carla Bermúdez M., Dr. Hernán García B.

División de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

P 5

LA PUBERTAD EN NIÑOS CHILENOS MUESTRA UN ADELANTO EN EL INICIO DEL CRECIMIENTO TESTICULAR

Gaete X[1 2], García R[1], Riquelme J[1],Codner E[1]

[1]. Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Universidad de Chile. [2]. Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Viernes 8 de noviembre

Guías: Dra. Silvia Asenjo - Dra. Andreína Cattani

CRECIMIENTO-DIABETES | Salón Sausalito | 14:30 - 15:30

P 6

FUNCIÓN RENAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)

Vivian Gallardo, Francisca Ugarte, Jorge Saba, Carolina Garfias, Soledad Villanueva, Anahí Yizmeyian, Antonio Barrera, Carolina Sepúlveda
Hospital Exequiel González Cortés.

P 7

DETERMINANTES BIOLÓGICOS Y AMBIENTALES DEL SÍNDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN ADOLESCENTE CHILENA DE NSE MEDIO-BAJO

R. Burrows[1], P. Correa[2], M. Reyes[1], E. Blanco [3], S. Gahagan[3], C. Albala[1]
[1]*Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile (Chile);*
[2]*Universidad Rey Juan Carlos (España), 3 Universidad de California, San Diego (EEUU).*

P 8

NODAT: DIABETES DE INICIO POST TRASPLANTE RENAL. REPORTE DE UN CASO PEDIÁTRICO

Patricia Godoy[1, 2], Marcia Pérez[1], Joel Riquelme[1], Nancy Unanue [1,3,4].
[1]*Instituto de Investigación Materno Infantil (IDIMI), Escuela de Medicina, Universidad de Chile.*
[2] *Hospital Base de Osorno,* [3] *Hospital Clínico San Borja Arriarán* [4] *Clínica Las Condes .*

P 9

PREVALENCIA DE DIABETES DESPUÉS DE 6 AÑOS, EN ADULTOS CON GLICEMIA ALTERADA DE AYUNO Y SU RELACIÓN CON PERÍMETRO DE CINTURA

Verónica Mujica E, Elba Leiva M, Roxana Orrego C, Miguel Arredondo O
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Talca.

Sábado 9 de noviembre

Guías: Dra. Roxana Gayoso – Dra. Roxana Oyaneder

DIABETES-HIPÓFISIS-PARATIROIDES | Salón Sausalito | 14:30 - 15:30

P 10

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y DIAGNÓSTICOS DE EGRESO DE PACIENTES DIABÉTICOS HOSPITALIZADOS EN UN SERVICIO DE MEDICINA DE UN HOSPITAL PÚBLICO DE NIVEL SECUNDARIO

M. Atkinson[2], J. Rodríguez[1], H. Carrillo[1], M. Arias[2], M. Candia[2], . Bello2, R. Domínguez[2]

Servicio de Medicina Interna[1], Sección de Endocrinología[2], Hospital las Higueras Talcahuano. Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

P 11

CALIDAD DE ATENCIÓN EN DIABETES, EN LOS PACIENTES BENEFICIARIOS DE LAS GARANTÍAS EXPLÍCITAS EN SALUD, EN EL POLICLÍNICO DE NUTRICIÓN Y DIABETES DEL CENTRO MÉDICO SAN JOAQUÍN EN LOS AÑOS 2011 Y 2012

Consuelo Gallego ([1]), Gabriel Cavada ([2]), Juan Patricio Valderas ([3])

[1]. Magister en Nutrición Clínica, Pontificia Universidad Católica de Chile. [2]. Departamento de Salud Pública y Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. [3]. Departamento Nutrición y Diabetes, Pontificia Universidad Católica de Chile, Centro Médico San Joaquín.

P 12

FACTORES PREDICTORES Y UTILIDAD DEL HOMA EN EL DESARROLLO DE DIABETES GESTACIONAL

M. Juliana Bastías A., Carmen Farías J., Berta Garrido R., Catalina Tobar B., Daniela Jensen F., Felipe Cárdenas N.

Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar.

P 13

HIPOGLICEMIA, MANIFESTACIÓN INFRECUENTE DE UN TUMOR PLEURAL

Tatiana Vásquez A, Marcela Jiménez M, Sonia Saavedra S.

Hospital Hernán Henríquez Aravena, Temuco.

Sábado 9 de noviembre

Guías: Dra. Roxana Gayoso – Dra. Roxana Oyaneder

DIABETES-HIPÓFISIS-PARATIROIDES | Salón Sausalito | 14:30 - 15:30

P 14

MACROPROLACTINOMA Y APOPLEJÍA HIPOFISIARIA: REPORTE DE UN CASO

Daniela Eugenin, Andrea Sepúlveda, Daniela Ávila
Unidad de Endocrinología, Clínica Santa María y Universidad de los Andes.

P 15

EVALUACIÓN DE RESPUESTA BIOQUÍMICA DE ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA EN ACROMEGALIA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE REFERENCIA

Carlos Utreras, Elisa Millar, Marisol García, David Rojas, Nelson Wohllk
Sección Endocrinología, Hospital del Salvador. Instituto de Neurocirugía Asenjo. Facultad de Medicina Universidad de Chile. División Oriente. Santiago de Chile.

P 16

MACROPROLACTINOMA EN HOMBRES: 2 CASOS REPORTADOS

Andrea Sepúlveda, Daniela Eugenin, Daniela Ávila
Unidad de Endocrinología, Clínica Santa Maria y Universidad de los Andes.

P 17

HIPOPARATIROIDISMO IDIOPÁTICO: UNA SERIE DE 6 CASOS

Alejandra Martínez G y Gilberto González V.
Departamento de Endocrinología. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Viernes 8 de noviembre

Guías: Dra. Jessica Ahuad – Dra. Carmen Gloria Bezanilla

DIABETES | Salón Sausalito | 14:30 - 15:30

P 18

ENDOBARRER GASTROINTESTINAL: ABSCESOS HEPÁTICOS COMO COMPLICACIÓN INFECCIOSA POCO FRECUENTE. REPORTE DE UN CASO EN UN PACIENTE DIABÉTICO

Daniela Ávila, Daniela Eugenin, Andrea Sepúlveda
Unidad de Endocrinología, Clínica Santa María y Universidad de los Andes.

P 19

EXPERIENCIA CLÍNICA EN PACIENTES POST CIRUGÍA BARIÁTRICA: RESULTADOS A 5 AÑOS

D. Ávila, D. Eugenin, A. Sepúlveda
Clínica Santa María, Universidad de los Andes.

P 20

ASOCIACIÓN ENTRE HEPCIDINA, UN REGULADOR DE LA NUTRICIÓN DE HIERRO,CON LA INFLAMACIÓN EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON O SIN OBESIDAD

Miguel Arredondo[1], Mónica Andrews[1], Néstor Soto[2], Ingrid Acevedo[1], Candia Valeria[1].
[1]Laboratorio de Micronutrientes, INTA, Universidad de Chile. [2]Hospital Arriarán, SSMC, Santiago.

P 21

INFLAMACIÓN, PREDIABETES Y DISFUNCIÓN COGNITIVA

Fabio M. Lombardo [1], Claudio Carbia [2], Marcela Pandolfo [2], Mabel Lardo [2], Victoria Ortiz [2], Bibiana Fabre [2], Federico Reissig [1], Eduardo A. Cagnacci [3], Marcelo J. Perone [4], Félix M. Puchulu [1], Mariano J. Taverna [5]
[1] División de Diabetología del Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires,
[2] Departamento de Bioquímica Clínica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires,
[3] Escuela de Podología de la Universidad de Buenos Aires, 4 IBioBA (CONICET) y 5 ININCA (CONICET).

P 22

MONOCITO INFLAMATORIO, PREDIABETES Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Fabio M. Lombardo [1], Mabel Lardo [2], Bibiana Fabre [2], Marcela Pandolfo [2], Claudio Carbia [2], Victoria Ortiz [2], Federico Reissig [1], Eduardo A. Cagnacci [3], Félix M. Puchulu [1], Marcelo J. Perone [4], Mariano J. Taverna [5]
[1] División de Diabetología del Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires, [2] Departamento de Bioquímica Clínica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires, [3] Escuela de Podología de la Universidad de Buenos Aires, 4 IBioBA (CONICET) y 5 ININCA (CONICET).

P 23

EJERCICIO FÍSICO INTERVÁLICO DE ALTA INTENSIDAD MEJORA EL CONTROL GLICÉMICO Y LA CAPACIDAD AERÓBICA EN PACIENTES CON INTOLERANCIA A LA GLUCOSA Y DIABETES TIPO 2

Rodrigo Mancilla, Paola Torres, Cristian Álvarez, Ingrid Schifferli, Jorge Sapunar y Erik Díaz
Centro de Investigación en Metabolismo, Ejercicio y Salud (CIEMETS), Departamento de Educación Física, Universidad de la Frontera, Región de la Araucanía, Chile. Centro de Salud Familiar Público de Los Lagos, Región de Los Ríos, Chile.

P 24

LA REVERSIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA SE ASOCIA AL AUMENTO EN LA EXPRESIÓN DE PPAR-ALFA Y DISMINUCIÓN DE SREBP-1C

Francisca Zúñiga, Amanda D´Espessailles, Camila Dossi, Gladys Tapia
Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

P 25

PERFIL DE LOS PACIENTES QUE CONSULTAN PARA REALIZARSE UNA CIRUGÍA METABÓLICA COMO RESOLUCIÓN DE SU DIABETES

Verónica Araya, Patricia Gómez, Karin Papapietro, Ema Díaz, Andrea Riffo, Marjorie Sandoval, Susana Cortés, Luciana Marín, Denise Montt, Pablo Olguín, Enrique Lanzarini, Jorge Rojas, Attila Csendes
Sección Endocrinología y Diabetes y Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile.

P 26

PREVALENCIA DE RETINOPATÍA DIABÉTICA Y CORRELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN 2 CENTROS

Pinochet C, Rumie H, Loureiro C, Alamos B, Riquelme P, Sanhueza F, Araneda S, Godoy C
Hospital Dr. Sótero Del Río. Consulta privada.

Sábado 9 de noviembre

Guías: Dr. Rodrigo Bancalari - Dra. Monserrat Gómez

DIABETES | Salón Sausalito | 14:30 - 15:30

P 27

DIABETES INSÍPIDA CENTRAL EN EL LACTANTE: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

Joel Riquelme Romero([1]); Jeannette Linares ([1]); Nancy Unanue ([1]); Ximena Gaete ([1])
([1]) Instituto de Investigación Materno Infantil (IDIMI), Hospital San Borja Arriarán, Universidad de Chile, Santiago.

P 28

INCIDENCIA DE HIPOGLICEMIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS NO-CRÍTICOS DURANTE FINES DE SEMANA COMPARADO CON DÍAS DE SEMANA

Vargas P, Samtani S, Kuschel J, Ruedi D, Strodthoff P, Rettig F, Glasinovic JC
Hospital Padre Hurtado, Santiago.

P 29

ASOCIACIÓN DE MARCADORES DE APOPTOSIS E INFLAMACIÓN Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y BIOQUÍMICOS EN SUJETOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Mónica Andrews, Miguel Arredondo, Manuel Olivares
Laboratorio de Micronutrientes. INTA, Universidad de Chile.

P 30

PRINCIPALES ASPECTOS DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL EN PACIENTES DIABÉTICAS

Lilian Sanhueza, Yancarla Maldonado, Daniel Moreno, Tamara Alarcón, Mauricio Salas
Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago.

P 31

EVALUACIÓN DE VILDAGLIPTINA/METFORMINA EN PACIENTES CHILENOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DMT2). ESTUDIO EN VIDA REAL

Godoy G., Yenez A., Gutiérrez V., Montesinos M.
Consulta privada.

P 32

CARACTERIZACIÓN DEL DEBUT DE DIABETES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN SERVICIOS DE ADULTO DE UN HOSPITAL CLÍNICO DOCENTE

Pamela Apablaza, Gloria López, Pilar Durruty, Ma. Gabriela Sanzana, Regina Vargas, Patricia Gómez, Marcela Candia, Paloma Rodríguez, Alba González
Hospital Clínico Universidad de Chile.

Sábado 9 de noviembre

Guías: Dr. Rodrigo Bancalari - Dra. Monserrat Gómez

DIABETES | Salón Sausalito | 14:30 - 15:30

P 33

DIABETES MELLITUS EN NIÑOS MENORES DE 3 AÑOS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL DEBUT Y EVOLUCIÓN EN COMPARACIÓN CON NIÑOS ENTRE 3 Y 6 AÑOS

C. Valdés , A. Ávila, N. Unanue, MI Hernández
Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. IDIMI Universidad de Chile, Hospital San Borja Arriarán.

P 34

AUMENTO EN LA INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS 1, DURANTE LA PANDEMIA POR VIRUS INFLUENZA H1N1 EN LA ZONA ORIENTE DE SANTIAGO

C. Valdés [1], N. Unanue [1,2], M.I. Hernández [1,2], R. García 1, M. Castro [2], L. Vásquez [2], G. Iñiguez, V. Mericq [1,2]
[1].Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Clínica Las Condes.
[2] Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes.

P 35

INCIDENCIA DE DIABETES GESTACIONAL (DG), PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO PARA SU DESARROLLO Y MORBILIDAD PERINATAL ASOCIADA

Mario Montecinos; Sr. Emilio Medina
Escuela de Obstetricia y Neonatología, Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales; Centro de Salud Familiar Recreo, Comuna de San Miguel, Santiago de Chile.

Viernes 8 de noviembre

Guías: Dra. Carolina Martínez - Dr. Jesús Véliz

HIPÓFISIS | Salón Sausalito | 14:30 - 15:30

P 36

PIGMENTACIÓN CUTÁNEA COMO MANIFESTACIÓN AISLADA Y TARDÍA DEL SÍNDROME DE RESISTENCIA A HORMONA ADRENOCORTICOTROPINA. CASO CLÍNICO

Felipe Valenzuela, José Manuel López, Alejandra Tapia y Cristián Carvajal
Departamento de Endocrinología, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 37

RECUPERACIÓN DE EJES HIPOFISIARIOS EN MACROPROLACTINOMAS TRATADOS CON AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

E. Millar [1,2], C. Utreras [1,2], R. Díaz [1], M. García [1], D. Rojas [2,3], J. Véliz [1,2], N. Wohllk [1,2,3,4]
[1]. Sección de Endocrinología, Hospital del Salvador. [2]. Facultad de Medicina Universidad de Chile. [3]. Instituto de Neurocirugía Asenjo. [4]. Instituto IEMA.

P 38

DIABETES INSÍPIDA EN PACIENTE CON MIELOFIBROSIS 1ª Y MONOSOMÍA 7

Barberán M, Cid P, Suárez C, Contreras C, Liberman C
Sección Endocrinología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

P 39

ACROMEGALIA: MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y SU IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA EN UN GRUPO DE CASOS

María Soledad Báez, Bárbara Peña, Karina Quintanilla, Felipe Solari, Javier Alburquerque
Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, Universidad de Valparaíso.

P 40

PROLACTINOMA INVASOR GIGANTE CON BUENA RESPUESTA A TRATAMIENTO MÉDICO

M. Candia, M. Atkinson, M. Arias
Servicio de Endocrinología, Hospital Las Higueras, Talcahuano.

Viernes 8 de noviembre

Guías: Dra. Carolina Martínez - Dr. Jesús Véliz

HIPÓFISIS | Salón Sausalito | 14:30 - 15:30

P 41

TRATAMIENTO MÉDICO DE ACROMEGALIA: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DR. GUSTAVO FRICKE DE VIÑA DEL MAR

María Soledad Báez, Sonia Baeza, Javiera Godoy
Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar. Universidad de Valparaíso.

P 42

DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE ALTERACIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISIARIO EN 46 PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS POR TUMOR CEREBRAL

Garfias Carolina , Godoy Claudia
Unidad de Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile. Servicio de Endocrinología Pediátrica, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Rio.

P 43

ADOLESCENTE CON SÍNDROME DE MCCUNE ALBRIGHT ASOCIADO A GIGANTISMO HIPOFISIARIO. TRATAMIENTO CON LANREOTIDE Y CARBERGOLINA. REPORTE DE CASO

Jeannette Linares[1]; Joel Riquelme[1]; Patricio Romero[2]; Francisca Grob[3]; Hernán García[3]; Ximena Gaete[1]
[1]. Instituto de Investigaciones Materno Infantil. Hospital San Borja Arriarán. [2]. Hospital Roberto del Río.
[3]. Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 44

NEUROHIPOFISITIS AUTOINMUNE COMO TUMOR HIPOFISIARIO: REPORTE DE UN CASO

A. Sepúlveda, D. Eugenin, D. Ávila
Clínica Santa María, Universidad de los Andes.

Sábado 9 de noviembre

Guías: Dra. Marisol García – Dr. José Lam
GINECO-ENDOCRINOLOGÍA-MISCELÁNEOS | Salón Sausalito | 14:30 - 15:30

P 45

PARÁMETROS REPRODUCTIVOS EN HIJAS DE MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO DURANTE LOS 3 PRIMEROS AÑOS POSTMENARQUIA

Amanda Ladrón de Guevara (1), Nicolás Crisosto (1), Bárbara Echiburú (1), Ethel Codner (2), Jessica Preisler (1), Cecilia Pereira (1), Paola Hernández (1), Francisco Páez (1) y Teresa Sir-Petermann (1)
(1)Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile.
(2)Instituto de Investigación Materno Infantil (IDIMI), Universidad de Chile.

P 46

PERFIL INFLAMATORIO EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: CARACTERIZACIÓN SÉRICA Y EN TEJIDO ADIPOSO

Echiburú B[1], Pérez-Bravo F[2], Galgani J[2], Reyes M[3], Crisosto N1, Vantman N[1], Rivas C[1] y Sir Petermann T[1]
[1]Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile. [2]Laboratorio de Genómica Nutricional, Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina Norte, Universidad de Chile.
[3]Laboratorio Epidemiología Nutricional y Genética, INTA, Universidad de Chile.

P 47

MACROPROLACTINOMA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS: SERIE CLÍNICA

Ana Lucía Osorio, Patricia Godoy, Joel Riquelme, Carolina Valdés, Ximena Gaete, Ethel Codner y María Isabel Hernández
Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

P 48

CASO CLÍNICO INUSUAL DE VIRILIZACIÓN EN LA POSTMENOPAUSIA COEXISTENCIA DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL NO CLÁSICA E HIPERTECOSIS OVÁRICA

José Delgado[1], Doris Orphanopoulos[2], Eugenio Arteaga[1]
[1]. Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile y
[2]. Servicio de Ginecología Hospital de Puerto Montt.

P 49

COMPARACIÓN DE COHORTE HISTÓRICA DE DIABÉTICAS GESTACIONALES CON Y SIN ANTECEDENTES DE DIABETES GESTACIONAL PREVIA DESDE ENERO 2012 HASTA JUNIO 2013 DE UN HOSPITAL PÚBLICO

Lilian Sanhueza, Daniel Moreno, Claudia Rubio, Yancarla Maldonado
Hospital San Juan de Dios.

Sábado 9 de noviembre

Guías: Dra. Marisol García – Dr. José Lam
GINECO-ENDOCRINOLOGÍA-MISCELÁNEOS | Salón Sausalito | 14:30 - 15:30

P 50

PERFIL REPRODUCTIVO A LO LARGO DE LA VIDA EN LA CONDICIÓN DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Nicolás Crisosto, Bárbara Echiburú, Amanda Ladrón de Guevara, Jessica Preisler, Josefina Bollmann, Constanza Saint-Jean, Andrés Clavel y Teresa Sir-Petermann
Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile.

P 51

PANCREATITIS AGUDA ASOCIADA A METIMAZOL

F. Munizaga, R. Ponce, X. Lioi, MS Hidalgo, C. Munizaga y V. Vallejos
Servicio de Medicina Interna. Hospital San Borja-Arriarán. Unidad de Endocrinolología y Gastroenterología. Universidad de Chile. Campus Central.

P 52

CONSECUENCIAS ENDOCRINOLÓGICAS DEL TRANSPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO PEDIÁTRICO: PROPUESTA DE UN PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO ENDOCRINOLÓGICO

Pinochet C, Loureiro C, Ferrada C, Dellepiane P, Reyes ML
Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 53

DESCRIPCIÓN DE UN CASO DE FEOCROMOCITOMA ASOCIADO A ENFERMEDAD DE VON HIPPEL LINDAU

Pinochet C, Loureiro C, Repetto G, Lacourt P, Rumie H
Hospital Sótero del Río. Hospital Padre Hurtado.

Viernes 8 de noviembre

Guías: Dr. Miguel Arredondo - Dr. Jaime Díaz

NUTRICIÓN-OBESIDAD | Salón El Palmar | 14:30 - 15:30

P 54

CARACTERIZACIÓN DEL PATRÓN DE CONSUMO DE LECHE EN ADOLESCENTES Y ADULTOS DE LA COMUNA DE CONCEPCIÓN

Robles C.(1), Pérez F.(1), Muñoz T.(1), Llaría J.(1), Quevedo I.(1)
(1) Universidad de Concepción. Facultad de Medicina. Departamento de Medicina Interna, Sección Endocrinología.

P 55

EFECTO DEL RECEPTOR SENSOR DE CALCIO EN LA PROLIFERACIÓN DE PREADIPOCITOS HUMANOS

Gladys Rocha, Cecilia Fuentes, Marcela Reyes, Mariana Cifuentes
Laboratorio de Nutrición Básica y Epidemiología Génetica. INTA. Universidad de Chile.

P 56

ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES HOSPITALIZADOS: ¿CONDICIÓN SUBDIAGNOSTICADA?

Sonia Baeza, Marcela Espinosa, Varinia Garrote, Yorka Vuskovic, Victoria Novik
Servicio de Medicina Interna, Hospital San Martín de Quillota. Carrera de Medicina, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar

P 57

AUTO PERCEPCIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL SEGÚN ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN EL PERSONAL DE SALUD

Paulina Ferreira P.[1] Ignacio Fernández Z.[1], María Jesús Gerding H.[1], Pablo Meneses R.[1] Victoria Novik[2]
[1] Internos de Medicina, Hospital San Martín de Quillota (Servicio Médico Quirúrgico), Universidad Andrés Bello Sede Viña del Mar [2] Endocrinóloga, Profesor Asociado Universidad Andrés Bello Sede Viña del Mar.

P 58

FACTORES MÉDICOS Y SOCIODEMOGRÁFICOS ASOCIADOS AL CESE DE CONSUMO DE LECHE EN POBLACIÓN DE CONCEPCIÓN

Pérez F, Robles C, Llaría J, Muñoz T, Quevedo I
Universidad de Concepción, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Sección Endocrinología.

Viernes 8 de noviembre

Guías: Dr. Miguel Arredondo - Dr. Jaime Díaz

NUTRICIÓN-OBESIDAD | Salón El Palmar | 14:30 - 15:30

P 59

EFECTO DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN EN OBESIDAD EN PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y ASOCIADOS A RESISTENCIA INSULÍNICA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Jorge Orias, Paulina Bustos, Marcela Maldonado, Liliana Cuadra, Cristina Escobar, Katia Sáez, Jorge Sapunar, Sylvia Asenjo
Facultad de Farmacia, Facultad de Medicina, Facultad de Ciencias Sociales, Facultad de Educación y Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas de la Universidad de Concepción. Facultad de Medicina de la Universidad de la Frontera. Fundación de la Familia.

P 60

ROL DE LA ESFINGOSINA-1-FOSFATO EN LA ACTIVACIÓN DEL SISTEMA DE ENDOCANABINOIDES EN UN MODELO *IN VITRO* DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Susana Contreras-Duarte, Dolores Busso P, Attilio Rigotti
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad de Chile.

P 61

AUMENTO EN LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ÁCIDOS BILIARES POSTERIOR AL IMPLANTE DEL DISPOSITIVO ENDOSCÓPICO DE BYPASS DUODENOYEYUNAL

F Muñoz[1], R Muñoz [1], A Sharp[1], F Pimentel[1], EU D Turiel[1], V Irribarra[2], JF Miquel[3], A Escalona[1]
[1]Departamento de Cirugía Digestiva, [2]Departamento de Diabetes, Nutrición y Metabolismo, [3]Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 62

PAPEL DE LA EXPOSICIÓN PRENATAL A CONTAMINANTES AMBIENTALES SOBRE LA PROGRAMACIÓN FETAL DE ENFERMEDADES CRÓNICAS: ESTANDARIZACIÓN DE UN MODELO EXPERIMENTAL EN RATONES

Salas-Pérez F[1], Berkowitz L[1] Rigotti A[1], Moreno RD[2], Busso D[1]
[1]Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Facultad de Medicina. [2]Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Sábado 9 de noviembre

Guías: Dra. Paola Cortés - Dra. Ximena Lioi
SUPRARRENAL-GÓNADA MASCULINA | Salón El Palmar | 14:30 - 15:30

P 63

REPORTE DE UN CASO: FEOCROMOCITOMA MALIGNO

Álvarez M; Palma C ; Giaveno L ; Fuentes L ; Águila V
Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago.

P 64

PARÁLISIS HIPOKALÉMICA EN PACIENTE CON CARCINOMA SUPRARRENAL PRODUCTOR DE ALDOSTERONA

Llanos Roberto (1), Provoste Alvaro (1), Spencer Loreto (2), Stehr Carlos.(3)
(1) Interno Medicina, Facultad de Medicina Universidad de Concepción. (2) Patóloga, Departamento de Patología, Universidad de Concepción y Hospital Regional Concepción. (3) Endocrinólogo, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina Universidad de Concepción, Concepción.

P 65

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS SUGERENTES DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA NO CLÁSICA EN NIÑOS EVALUADOS POR HIPERANDROGENEMIA

Carolina Mendoza (1), Francisca Grob (1), Helena Poggi (2), Claudia Godoy (1), Marcela Lagos (2), Alejandro Martínez-Aguayo (1)
(1) Departamento de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica. (2) Departamento de Laboratorios Clínicos. Pontificia Universidad Católica de Chile

P 66

EXOSOMAS URINARIOS: DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO BREVE PARA AISLARLOS Y EVALUAR LA EXPRESIÓN DE GENES PROCEDENTES DE TEJIDO RENAL RELACIONADOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Carolina Valdivia [1,4], Cristian Carvajal [1,4], Carmen Campino [1,4], Alejandra Tapia [1], Andrea Vecchiola [1], Cristóbal Fuentes [1], Carlos Lagos [1], Fidel Allende [3], Alejandro Martínez-Aguayo [2], Hernán García [2], Carmen Carrasco [1], Marlene Aglony [2], Carolina Mendoza [2], Carlos Fardella [1,4]
Departamento Endocrinología[1], División de Pediatría[2], Departamento de Laboratorios Clinicos[3]. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica. Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia[4], Santiago.

Sábado 9 de noviembre

Guías: Dra. Paola Cortés - Dra. Ximena Lioi
SUPRARRENAL-GÓNADA MASCULINA | Salón El Palmar | 14:30 - 15:30

P 67

FRECUENCIA DE SÍNDROME DE NELSON EN UNA SERIE DE PACIENTES SUPRARRENAL ECTOMIZADOS POR ENFERMEDAD DE CUSHING

Verónica Araya, Francisco Rodríguez, Melchor Lemp
Sección Endocrinología y Diabetes, Departamento de Cirugía y Departamento de Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile.

P 68

PERICARDITIS COMO MANIFESTACIÓN DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Alejandra Lanas, Consuelo Espinoza, Francisco Cordero
Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

P 69

FEOCROMOCITOMA MALIGNO TRATAMIENTO QUIRÚRGICO MÁS QUIMIOTERAPIA

Cristian Fernández; Rodrigo Mandujano; Claudio Barría; Bogdam Liberon
Hospital Clínico Regional de Magallanes, Punta Arenas.

P 70

EL ESTROMA ÓSEO DISMINUYE LA ACTIVIDAD TRANSCRIPCIONAL DEPENDIENTE DEL AR EN CÁNCER PRÓSTATA DEPENDIENTE DE ANDRÓGENOS Y RECURRENTE

Marcelo Villagrán, Diego Pantoja, Héctor Palma, Eileen McNerney y Sergio Onate
Universidad de Concepción, Departamento de Fisiopatología.

Viernes 8 de noviembre

Guías: Dra. Claudia Campusano – Dra. Eugenia Ortiz

METABOLISMO ÓSEO | Salón El Palmar | 14:30 - 15:30

P 71

OSTEOPOROSIS DEL VARÓN: HALLAZGOS CLÍNICOS Y DENSITOMÉTRICOS EN 70 CASOS

Antonio Zapata(1), Oscar Contreras(2) y Gilberto González(1)
Departamentos de Endocrinología (1) y Radiología (2), Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 72

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS EN EL HOMBRE

Daniela Olivari, Felipe Schweitzer, Fernanda Pérez, Iván Quevedo
Sección Endocrinología, Departamento de Medicina Interna. Universidad de Concepción, Concepción.

P 73

SÍNDROME CÁNCER DE PARATIROIDES Y TUMORES MANDIBULARES. PRESENTACIÓN DE UN CASO

Alejandra Lanas, Patricio Gac, Francisca Illanes, María Pia Cid, Francisco Cordero
Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

P 74

RAQUITISMO HIPOCALCÉMICO POR DÉFICIT DE VITAMINA D

C. Valdés[1], M.I Hernández [1,2]
[1]. *Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Clínica Las Condes.*
[2] *Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes.*

P 75

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO ECTÓPICO, SITUACIÓN INFRECUENTE TRATADA CON ABORDAJE MÍNIMAMENTE INVASIVO

Iturrieta V, Aguilera G, Cárcamo G, Jiménez M.
Universidad de la Frontera, Hospital Regional Temuco.

Viernes 8 de noviembre

Guías: Dra. Claudia Campusano – Dra. Eugenia Ortiz

METABOLISMO ÓSEO | Salón El Palmar | 14:30 - 15:30

P 76

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO DEBIDO A MACROADENOMA PALPABLE

Antonio Zapata, José Delgado, Hernán González y Eugenio Arteaga
Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 77

REPORTE DE UNA MUTACIÓN DEL RECEPTOR SENSOR DE CALCIO COMO CAUSA DE PANCREATITIS RECURRENTE EN PEDIATRÍA

Marta Arriaza Z., Claudia Herrera G.
Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar.

P 78

HIPERCALCEMIA SEVERA COMO MANIFESTACIÓN DE CARCINOMA HIPERPARATIROIDEO

Rodríguez J; Müller H; Bello F; Carrillo H
Hospital Las Higueras, Talcahuano.

P 79

ADENOMA PARATIROIDEO ECTÓPICO

Barberán M, Illanes F, Cabane P, Liberman C
Hospital Clínico Universidad de Chile.

Sábado 9 de noviembre

Guías: Dr. Sergio Merino - Dr. Gilberto Pérez
TIROIDES | Salón El Palmar | 14:30 - 15:30

P 80

MICROCARCINOMA PAPILAR DEL TIROIDES: REVISIÓN SITUACIÓN LOCAL

Nicolás Ávalos, Pablo Paladines, Julián Berdeja, Roxana Ruiz, Nury Roa, Bárbara Morales
Hospital Fuerza Aérea de Chile, Santiago.

P 81

MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES - ¿UNA ENTIDAD INOCENTE?

Velimir Skoknic B., Sergio Majlis D., Eleonora Horvath, Alex Castro M.
Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina, Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo.

P 82

PREDICCIÓN DE MALIGNIDAD DE NÓDULOS TIROIDEOS SEGÚN CLASIFICACIONES TIRADS Y BETHESDA

Jiménez M, Iturrieta V. Sapunar J, Granzotto C, Huenchullan C, Ortiz E, Roa JC
Clínica Alemana Temuco - Universidad de la Frontera.

P 83

EVALUACIÓN DE RECURRENCIAS EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES: ESTUDIO PRELIMINAR DE SEGUIMIENTO A 10 AÑOS

Nicolás Ávalos, Pablo Paladines, Julián Berdeja, Roxana Ruiz, Nury Roa, Bárbara Morales
Hospital Fuerza Aérea de Chile, Santiago.

P 84

ATROFIA DE GLÁNDULAS SALIVALES MAYORES POST TERAPIA CON RADIOYODO (131I) EN PACIENTES OPERADOS POR NEOPLASIA TIROIDEA. DIAGNÓSTICO MEDIANTE ULTRASONOGRAFÍA DE ALTA RESOLUCIÓN

Eleonora Horvath, Nicolás Sánchez, Claudio Silva, Stefano Rinaldi, Sergio Majlis, Hernán Tala
Clínica Alemana de Santiago.

Sábado 9 de noviembre

Guías: Dr. Sergio Merino - Dr. Gilberto Pérez
TIROIDES | Salón El Palmar | 14:30 - 15:30

P 85

NÓDULO TIROIDEO EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y ENFRENTAMIENTO DIAGNÓSTICO

MJ Yumha[1], X. Gaete[2], E. Codner[2], N. Unanue[2,3], V.Mericq[2,3], MI Hernández2[,3]
[1]Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.[2]Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. [3]Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes.

P 86

ACV ASOCIADO A HIPERTIROIDISMO: CAUSA INFRECUENTE

Viviana Vallejos, Fernando Munizaga
Hospital Clínico San Borja Arriarán.

P 87

VASCULITIS EN PACIENTE TRATADO CON PROPILTIOURACILO

C. Pereira[1], P. Hernández[1], P. García [2], R. Valenzuela [2], N. Crisosto1, E. Díaz[1], F. Vásquez [1], A. Ladrón de Guevara [1], B. Jiménez [1], G. Pérez [1], M. Domínguez[1]
[1] Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile, Sede Occidente
[2] Unidad de Reumatología, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile.

P 88

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO POSRADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON DIFERENTES NEOPLASIAS

Jaime Aguayo, Maritza Bravo, S Lepe
Hospital de Carabineros, Santiago.

Viernes 8 de noviembre

Guías: Dr. Jaime Aguayo - Dra. Beatriz Jiménez

TIROIDES | Salón El Palmar | 14:30 - 15:30

P 89

RENDIMIENTO DE LA PUNCIÓN CON AGUJA FINA PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE TIROIDES EN PEDIATRÍA

Francisca Grob (1), Diego Carrillo (2), Alejandro Martínez-Aguayo (1), Pablo Zoroquain (3), Antonieta Solar (3), Lorena Mosso (4), Irini Nicolaides (2)

(1) Departamento de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica. (2) Escuela de Medicina. (3) Departamento de Anatomía Patológica. (4) Departamento de Endocrinología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 90

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

Carlos Utreras, Elisa Millar, René Díaz, Nelson Wohllk

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

P 91

EFECTO DEL USO DE METILPREDNISOLONA EN ORBITOPATÍA TIROIDEA

P. Hernández[1], C. Pereira[1], P. Vigorena[2], N. Crisosto[1], E. Díaz[1], F. Vásquez [1], A. Ladrón de Guevara [1], B. Jiménez[1], G. Pérez[1], M. Domínguez[1]

[1] *Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile, Sede Occidente*

[2] *Servicio de Oftalmología, Hospital San Juan de Dios.*

P 92

¿LA PUNCIÓN BIÓPSICA DE NÓDULO TIROIDEO MODIFICA POSTERIORMENTE CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS?

Fernando Munizaga, Claudia Munizaga y Viviana Vallejos

Unidad de Endocrinología. Hospital Clínico San Borja-Arriarán. Universidad de Chile. Campus Central.

P 93

ESTUDIO DE CORRELACIÓN DE MARCADORES MOLECULARES CON EL PRONÓSTICO A LARGO PLAZO DEL CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES

Pedro Pineda, Pía Cid, Verónica Tapia, Alejandra Lanas

Sección Endocrinología y Diabetes y Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Viernes 8 de noviembre

Guías: Dr. Jaime Aguayo - Dra. Beatriz Jiménez

TIROIDES | Salón El Palmar | 14:30 - 15:30

P 94

ENCEFALOPATÍA RESPONDEDORA A CORTICOIDES ASOCIADA A TIROIDITIS AUTOINMUNE EN NIÑOS. PRESENTACIÓN DE 2 CASOS CLÍNICOS

Mendoza C, Talesnik E, Hernández M, Riffo C, García H
Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 95

CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES: POTENCIAL TUMORIGÉNICO DEL RECEPTOR DE QUIMIOQUINAS CXCR3 VÍA TRANSACTIVACIÓN DEL RECEPTOR RET

Martín Fischer, Soledad Urra, Rodrigo Martínez, Daniela Hirigoyen, Loreto Véliz, Claudia Riedel y Hernán González
Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 96

PREVALENCIA DE CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BASEDOW GRAVES (EBG) Y NÓDULOS TIROÍDEOS

Patricio Cabané, Patricio Gac, Francisco Rodríguez, Juan Aldana, Francisco Bencina, Víctor Salazar, Cristina Fernández, Francisco Cordero y José Amat
Hospital Clínico Universidad de Chile.

P 97

CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES EN QUISTE TIROGLOSO: REPORTE DE 8 CASOS

Patricio Cabané, Patricio Gac, Francisco Rodríguez, Marco Núñez, Juan Aldana, Ignacio Boza, Cristina Fernández y José Amat
Hospital Clínico Universidad de Chile.

Sábado 9 de noviembre

Guías: Dra. Marcela Díaz - Dr. Fernando Osorio

OBESIDAD-TIROIDES | Salón El Palmar | 14:30 - 15:30

P 98

MARCADORES BIOQUÍMICOS DE INJURIA HEPÁTICA SE ASOCIAN A OBESIDAD, RESISTENCIA INSULINA Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Carolina Loureiro[1]*, Alejandro Martínez-Aguayo[1], Carmen Campino[2], Cristián Carvajal[2], Carlos Eduardo Fardella[2], Hernán García[1]

[1] Unidad Endocrinología Pediátrica. División de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile. [2] Departamento de Endocrinología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 99

IMPACTO DE LA OBESIDAD PREGESTACIONAL SOBRE LA INCIDENCIA DE FETOS GRANDES PARA SU EDAD GESTACIONAL EN UN MODELO EXPERIMENTAL EN RATONES

Berkowitz L[1], Martelo G1, Salas F[1], Busso D[1], Rigotti A[1,2] y Olmos P[1]

Departamentos de [1]Nutrición, Diabetes y Metabolismo y [2]Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago.

P 100

FUNCIONALIDAD ANTIOXIDANTE DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (HDL) EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Camila Mendoza[1], Susana Contreras[1], Paz Espinoza[2], Fernanda Awad[1], Dolores Busso[1], Gonzalo Martínez[2], Ramón Corbalán[2], Attilio Rigotti[1]

[1]Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo y [2]División de Enfermedades Cardiovasculares, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

P 101

EL DISPOSITIVO ENDOSCÓPICO DUODENAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD GRADO I

Fernando Muñoz, César Muñoz, Fernando Pimentel, Allan Sharp, EU. Dannae Turiel, Sergio Guzmán, Alex Escalona

Departamento de Cirugía Digestiva, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile .

Sábado 9 de noviembre

Guías: Dra. Marcela Díaz - Dr. Fernando Osorio

OBESIDAD-TIROIDES | Salón El Palmar | 14:30 - 15:30

P 102

EJERCICIO FÍSICO PROGRAMADO EN ADOLESCENTES CHILENOS DE CLASE MEDIA BAJA: ASOCIACIÓN CON EL RIESGO METABÓLICO Y CARDIOVASCULAR

P. Correa[1], R. Burrows [2], M. Reyes[2], E. Blanco [3], S. Gahagan[3]
[1]Universidad Rey Juan Carlos (España); [2]Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile (Chile); Universidad de California, San Diego (EEUU).

P 103

PARÁLISIS PERIÓDICA HIPOPOTASÉMICA TIROTÓXICA EN PEDIATRÍA: REPORTE DE UN CASO

Patricia Godoy ([1,2]). Ana Lucía Osorio ([1,3]). Carolina Valdés ([1]). Ximena Gaete ([1,4,5]). María Isabel Hernández ([1,5,6]). Nancy Unuane ([1,5,6])
[1] Instituto de Investigación Materno Infantil. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.[2] Hospital Base Osorno.
[3] Hospital Pediátrico Dr. H. Notti, Mendoza. [4] Clínica Alemana. [5] Hospital Clínico San Borja Arriarán.
[6] Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes.

P 104

TORMENTA TIROIDEA POST SUSPENSIÓN DE FÁRMACO ANTITIROIDEO: REPORTE DE UN CASO

Cruz Navea Rodrigo, Obregón Montoya Jaime, Martínez Cuneo Carolina, De La Cruz García Isidora, Pelayo Varela Carolina
Hospital DIPRECA, Santiago de Chile.

P 105

BOCIO OLVIDADO

P. Hernández[1], C. Pereira[1], J. Moran[2], M. Marino [2], G. Donoso[3], C. Hernández [4], N. Crisosto[1], E. Díaz1, F. Vásquez 1, A. Ladrón de Guevara 1, B. Jiménez 1, G. Pérez1, M. Domínguez1
[1]Unidad de Endocrinología Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile, Sede Occidente.
[2]Servicio de Cirugía, Cabeza y Cuello, Hospital San Juan de Dios. [3]Unidad de Medicina Nuclear, Hospital San Juan de Dios [4] Servicio de Radiología, Hospital San Juan de Dios.

P 1 EFECTO DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL PREGESTACIONAL Y LA GANANCIA DE PESO DURANTE EL EMBARAZO EN EL MOMENTO DEL REBOTE ADIPOSO DEL HIJO

Jeannette Linares[1]; Camila Corvalán[2]; Bárbara Galleguillos[2], Juliana Kain[2]; María Luisa Garmendia[2]; Laura González[2]; Verónica Mericq[1]
[1]. *Instituto de Investigaciones Materno Infantil.* [2]. *Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Universidad de Chile.*

El rebote adiposo (RA: ascenso del IMC, luego de haber descendido en forma continua después de los 2 años) antes de los 5 años se ha asociado a un mayor riesgo de obesidad y síndrome metabólico. Los determinantes del momento de RA no están bien establecidos. Hay evidencia creciente que indica que la nutrición prenatal influye en el crecimiento postnatal.

Objetivo: evaluar el efecto del IMC pregestacional y la ganancia de peso durante el embarazo en el momento del RA.

Diseño experimental: estudio poblacional de cohorte prospectivo Metodología: 594 madres (no diabéticas ni bajo peso) participantes del Estudio de Crecimiento y Obesidad, autoreportaron su peso al inicio y final del embarazo. En los niños, peso y talla desde los 0 a 3 años fueron extraídos de los carnets de niño sano y luego medidos por nutricionistas entrenados. Curvas de IMC desde los 0 a 7 años fueron usadas para estimar la edad al momento de RA. El IMC pregestacional fue categorizado como normal (18.5-24.9 kg/m2), sobrepeso (25-30 kg/m2) u obesidad (>30 kg/m2): la ganancia de peso durante el embarazo se clasificó como menor, igual o mayor a las guías del Institute of Medicine (IOM). Un RA temprano (RAT) fue definido antes de los 5 años. Asociaciones fueron probadas usando modelos de regresión logística ajustando por edad, talla y educación maternas, tabaquismo durante el embarazo, paridad, número de hijo y lactancia materna

Resultados: más de un tercio de las mujeres tuvo exceso de peso antes del embarazo (25% sobrepeso, 8% obesidad). La ganancia de peso media fue 12.2 kilos y 31% excedieron la recomendación de la IOM. Cerca de la mitad de los niños tuvieron un RAT (44.6%). A mayor IMC pregestacional mayor riesgo de RAT (p 0.01) y mayor IMC al momento del rebote. La edad materna al momento del parto se asoció a RAT (p 0.002). La ganancia de peso durante el embarazo no se asoció a RAT (p 0.749), pero si a Haber nacido dentro de los tres primeros hijos fue factor protector para RAT.

Conclusiones: nuestros resultados sugieren que a mayor IMC pregestacional y mayor edad materna, mayor riesgo de RAT en el hijo, a diferencia de la ganancia de peso durante el embarazo. Estas variables deberían ser consideradas para la prevención de la obesidad infantil. Fondecyt#1090252

P 2 CARACTERIZACIÓN DEL EJE FGF23 / KLOTHO EN NIÑOS CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN DIÁLISIS PERITONEAL CRÓNICA

Cano F[1], Ceballos ML[1], Rojo A[1], Azócar M[1], Delgado I[1],Vega A[1], Ibacache MJ[1], Delucchi A[1], Lillo A[1], Irarrázabal C[2], Ugarte F[3]
[1]Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Luis Calvo Mackenna. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina Universidad de Chile. [2]Laboratorio de Fisiología Molecular y [3]Unidad de Endocrinología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.

Introducción: La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se asocia a alteraciones severas de la mineralización ósea. El factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) causa fosfaturia renal y suprime la producción renal de 1,25(OH) vitamina D.

Objetivo: Caracterizar el eje FGF23/Klotho, en niños con ERC en diálisis peritoneal crónica (PD).

Pacientes y Método: Criterios de inclusión: pacientes estables con más de 3 meses en PD; criterios de exclusión: vitamina D plasmática <20 pg/ml, síndrome nefrótico activo, enfermedad ósea no renal. Se realizó evaluación antropométrica, dialítica y bioquímica al 2º mes de estudio. Los niveles de FGF23 humana intacta fueron determinados por kit ELISA de doble sitio, Immutopics© y los de Klotho por kit ELISA de fase sólida tipo sándwich. El análisis estadístico incluyó estadística descriptiva, análisis univariado y multivariado.

Resultados: se estudiaron 38 pacientes (20 hombres, 8,7 + 4,7 años) y 40 controles (18 hombres, 6,6 + ,1 años). Tiempo de PD fue 11 + 10 meses. Z talla/edad -1,89 + 1,17 y nPNA de 1,01 + 0,31. Kt/V residual y total de 1,2 + 1,5 y 2,8 + 1,1 respectivamente. Calcio y fósforo plasmático de 9,9 + 1 y 5,4 + 1 mg/dl. PTH de 354 + 277 pg/ml; vitamina D 34 + 6,6 mg/dl, mediana de calcitriol fue 7,8 pg/ml (1-117). FGF23 y Klotho plasmático fueron de 222 + 314 y 138 pg/ml en pacientes; 8 + 4,3 y 33,3 + 25,8 pg/ml en controles, respectivamente. No se encontró correlación entre estas dos variables. El análisis univariado mostró una correlación negativa significativa entre FGF23 (expresada como logaritmo) vs Z talla/edad y Kt/V residual, y una correlación positiva con calcio sérico. No hubo correlación entre FGF23 log vs fósforo plasmático , vit D ni PTH. El análisis multivariado mostró que la principal variable que explica FGF23 es el calcio sérico (r2 0,63, $p < 0,001$).

Conclusión: Los niveles de FGF23 y Klotho están aumentados en niños ERC en PD. Nuestros resultados sugieren que calcio plasmático es la principal variable que afecta los niveles de FGF23 en niños con ERC en PD.

P 3 TRATAMIENTO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN PICNODISOSTOSIS: REPORTE DE UN CASO

Ana Lucía Osorio [1,3]; Joel Riquelme [1,2]; Fanny Cortés [2] y Nancy Unanue [1,2]
[1] *Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*
[2] *Clínica Las Condes, Santiago.3 Hospital Pediátrico Dr. H. Notti, Mendoza, Argentina.*

Introducción: La picnodisostosis es una displasia esquelética poco frecuente (prevalencia 1.7/millón), causada por mutación en el gen CTSK que codifica la catepsina K, enzima lisosomal expresada en osteoclastos, encargada de la degradación de la matriz orgánica y de otras proteínas, incluyendo IGF1. Se caracteriza por osteosclerosis, fragilidad ósea y talla baja severa. Recientemente se describe la utilidad del uso de hormona de crecimiento (GH) para la mejoría tanto de la talla como de las proporciones corporales. El aumento de la concentración de IGF1 inducido en la placa de crecimiento sería potenciado por el déficit de catepsina y la falta de degradación de IGF1 por osteoclastos.

Objetivo: reportar el caso de una paciente con diagnóstico de picnodisostosis y su respuesta al tratamiento con GH. Diseño experimental: descripción de un caso clínico.

Reporte del caso: Paciente de 10 años, sexo femenino, 2º hija de padres caucásicos, sanos no consanguíneos, con diagnóstico prenatal de RCIU. Al nacer RNT PEG (2650 g, talla 46 cm). Desde los primeros meses se observa talla baja con buena progresión ponderal, sin otros antecedentes mórbidos. A los 2 años y 8 meses se diagnostica picnodisostosis en base a la presencia de talla baja severa (-3.13 DE), dismorfias típicas: cráneo voluminoso, fontanela anterior amplia, nariz prominente, micrognatia, alteraciones dentarias, braquidactilia y radiología compatible (osteosclerosis, suturas craneales amplias, rectificación del ángulo mandibular, acrosteolisis). A los 8 años inicia GH a 39 µg/kg/día (talla -4.07DE y edad ósea acorde) y a los 9 años por signos de desarrollo puberal ecográfico se asocia Análogos de GnRh (triptorelina) trimensual. A los 10 años y 5 meses presenta una talla 123.5 cm (-2.62 DE, Δ +1.45DE), envergadura 116 cm, relación SS/SI 1.07, sin modificación del fenotipo facial o de manos, manteniendo niveles de IGF1 promedio cercanos a las +2.07DE. Su desarrollo intelectual es normal.

Conclusiones: En nuestra paciente con diagnóstico de picnodisostosis el tratamiento con GH ha demostrado ser beneficioso en cuanto al crecimiento lineal, con relativa mejoría de las proporciones corporales, y niveles promedio de IGF1 adecuados, sin efectos adversos. La continuidad terapéutica permitirá procurar una normalización de la talla final, con beneficios en su autoestima y adaptación social.

P 4 TALLA FINAL EN NIÑOS CON TALLA BAJA IDIOPÁTICA TRATADOS CON HORMONA DEL CRECIMIENTO

Carolina Avilés E., Carla Bermúdez M., Dr. Hernán García B.
División de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

Introducción: Talla baja idiopática (TBI) se define con talla < -2 desviaciones estándar (DE), habiendo descartado patología. El uso de Hormona de Crecimiento (GH) en TBI es controversial y no existen resultados de Talla Final (TF) en pacientes chilenos TBI tratados con GH. El objetivo es determinar la TF de pacientes TBI tratados con GH comparada con la predicción de la talla al inicio de tratamiento.

Materiales y métodos: Estudio realizado entre marzo y noviembre de 2012 en 18/40 pacientes con TBI tratados con GH que alcanzaron su TF, atendidos en la Universidad Católica e invitados a participar. Se consideró TF con Edad Ósea ≥ 17 años en hombres y ≥ 15 años en mujeres. Para las comparaciones, se consideró la DE de la talla según curvas NCHS al inicio y final del tratamiento. El Pronóstico de Talla (PT) se calculó mediante Bayley-Pinneau.

Resultados: Previo consentimiento informado se examinaron 13 hombres y 5 mujeres con talla inicial -2.1 ± 0,85 DE (133,1 ± 6,8 centímetros) y PT -1,94 ±0,86 DE tratados desde los 11,6± 1,2 años. Al 1 año de tratamiento su talla fue -1,64± 0,69 DE y la talla final -1.28 ± 0,62 DE (163,76 ± 7,22 centímetros).

Discusión: Nuestros datos sugieren que el tratamiento con GH para TBI es eficaz para incrementar TF. Se obtiene un aumento en la TF de 0,67 ±0,9 DE (equivalente a 2,67 ±5,88 cm) después de 1,56 ±0,65 años de tratamiento. Este es el primer reporte de talla final en pacientes chilenos con TBI tratados con GH.

Palabras claves: Talla corporal, alteraciones del crecimiento, resultado del tratamiento.

P 5 LA PUBERTAD EN NIÑOS CHILENOS MUESTRA UN ADELANTO EN EL INICIO DEL CRECIMIENTO TESTICULAR

Gaete X[1 2], García R[1], Riquelme J[1],Codner E[1]

[a] *Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina;* [b] *Departamento de Farmacia, Facultad de Química;* [c] *Departamento de Laboratorios Clínicos,*

[1]. *Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Universidad de Chile.* [2.] *Hospital Clínico San Borja Arriarán.*

Introducción: En la niña la pubertad se ha ido adelantando, sin embargo en los niños no existe suficiente evidencia de este fenómeno. En niños esta situación es controversial. La mayoría de los estudios han determinado la edad de inicio puberal usando inspección genital y muy pocos han evaluado el desarrollo puberal mediante volumen testicular.

Objetivos: Evaluar la edad de inicio puberal y presencia de pubertad precoz /pubertad temprana en un grupo de niños chilenos. Evaluar la edad de inicio puberal mediante volumen testicular e inspección genital.

Métodos: Un endocrinólogo infantil examinó 340 niños (7-19 años) que asistían a 4 colegios de la zona central de Santiago. Se evaluó desarrollo puberal mediante volumen testicular (VT) y de inspección genital (TG) de acuerdo a estadios Tanner . Se definió como inicio puberal, el aumento de volumen testicular mayor a 4 cc o TG2 por inspección genital. Se diagnosticó pubertad precoz y pubertad temprana al aumento de volumen testicular mayor a 4 cc o la presencia de TG2 antes de los 9 años y 9-10 años respectivamente. El análisis estadístico fue realizado por Probit y Cox regression.

Resultados: El inicio puberal en los niños por VT y TG ocurrió a la edad de 10.2±1.5 años y a los 11.1±1.6 años por TG respectivamente (Tabla). Pubertad precoz se observó en 3 % de los niños por TG y 3% por VT. Se presentó pubertad temprana en el 6 % delos niños por TG y VT. El IMC z score no influyó en la edad de inicio puberal.

Tanner	TG (años)	VT(años)
2	11.1±1.6	10.2±1.5
3	12.7±2.7	12.4±2.5
4	13.7±2.7	13.3±2.9
5	15.6±2.1	14.3±2.1

Conclusiones: Observamos que el aumento de volumen testicular ≥ 4 cc está ocurriendo un año antes que TG2. Estos datos sugieren que el crecimiento testicular ocurre un año antes que estudios chilenos realizados hace 10 años atrás, sin embargo la edad en que se alcanza TG2 es similar a lo observado previamente. No se ha modificado la edad en alcanzar los estadios puberales más tardíos. Estos datos difieren de lo descrito en niños en que existe una mayor prevalencia de pubertad adelantada .

P 6 FUNCIÓN RENAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)

Vivian Gallardo, Francisca Ugarte, Jorge Saba, Carolina Garfias, Soledad Villanueva, Anahí Yizmeyian, Antonio Barrera, Carolina Sepúlveda
Hospital Exequiel González Cortés.

INTRODUCCIÓN: La nefropatía diabética es la principal causa de insuficiencia renal crónica terminal a nivel mundial y la principal causa de morbimortalidad. El diagnóstico precoz es fundamental para prevenir su progresión.

OBJETIVO: Evaluar parámetros de función renal en niños y adolescentes DM1 y hacer una comparación según sexo, edad, control metabólico y duración de diabetes.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se analizaron las fichas clínicas de 144 pacientes DM1 < 20 años del Hospital Exequiel González Cortés. Los datos obtenidos fueron: edad, sexo, años de duración de DM, promedio de HbA1c del último año, creatinina plasmática (CrPl), clerance de creatinina (ClCr) medido por fórmula de Schwartz y relación microalbuminuria/creatininura (ACR)

RESULTADOS: 144 pacientes fueron estudiados, (74 varones), con promedio de edad de 13,1±3,2 (2,3-19,1 años), con 4,7 ± 3,6 años de duración de DM. El promedio de HbA1c del último año fue de 8,8±1,9% y un 22,9% tenía niveles de < 7,5%. El promedio de CrCl fue significativamente mayor en varones, de 160,7±39,5 ml/min vs 139,3±36,2 en mujeres (p=0,0003). Se observó hiperfiltración en 63,2% de los pacientes, 5,5% tenían microalbuminuria y 2% macroalbuminuria. Existió una correlación positiva entre HbA1c y edad (r=0.2 , p=0,0051) , entre HbA1c y duración de DM (r=0,16, p=0,002) y entre CrCl y edad(r=0,19, p =0,01) No existió correlación entre ClCr y ACR.

CONCLUSIÓN: Un alto procentaje de nuestros pacientes DM1 presentan hiperfiltración, especialmente en varones y de mayor edad. Esto puede ser el primer signo de compromiso renal precediendo la aparición de microalbuminuria. El seguimiento y tratamiento es fundamental para prevenir el deterioro de la función renal.

Tabla N°1. Parámetros de laboratorio según grupo etáreo.

	< 5 años	5-10 años	>10 años
N	2	22	120
Sexo M/F	1/1	9/11	64/56
HbA1c (%)	7,3±0,1	7,9±1,5	9,1±2
ClCr (ml/min)	95±16,9	152,4±37,8	167,3±33,6
Hiperfiltración (> 140ml/min)	0%	45,4%	67,5%
ACR > 30 mg/g	0%	4,5%	9,2%
ACR > 300mg/g	0%	0%	2,5%

P 7 DETERMINANTES BIOLÓGICOS Y AMBIENTALES DEL SÍNDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN ADOLESCENTE CHILENA DE NSE MEDIO-BAJO

R. Burrows[1], P. Correa[2], M. Reyes[1], E. Blanco [3], S. Gahagan[3], C. Albala[1]
[1]*Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile (Chile);*
[2]*Universidad Rey Juan Carlos (España), 3 Universidad de California, San Diego (EEUU).*

Introducción: El SM es un conjunto de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) asociados a la insulinoresistencia (IR) y a la obesidad, que permite la identificación temprana de sujetos con mayor riesgo de DM2 y cardiopatía coronaria. Hay una gran variabilidad entre países, con relación a la prevalencia del SM en población joven y sus determinantes biológicos y ambientales.

Objetivo: Investigar la prevalencia de SM en población adolescente y estimar la influencia de factores biológicos y ambientales. Diseño experimental: Estudio de cohorte en adolescentes chilenos de NSE medio-bajo.

Metodología: En 679 adolescentes (16.8±0.2 años), 53% hombres, evaluamos en ayunas: IMC (CDC-2000), composición corporal (% masa libre de grasa, MLG) y % grasa corporal total (GCT) por DEXA, perímetro de cintura (PC), presión arterial (PAD y PAS), perfil de colesterol, insulina, glicemia. PCRus y adiponectina. Con una encuesta validada se registraron los hábitos de actividad física. Se determinó en cada adolescente, el número de FRCV y la presencia de SM (IDF). Se utilizó ANOVA y Bonferroni para comparar medias y análisis bivariante y multivariante para modelar la relación entre el SM y un conjunto de determinantes biológicos y ambientales.

Resultados: La prevalencia de SM fue de 9.5% en los hombres y 8.7% en las mujeres. Los adolescentes con SM (≥ 3 FRCV) tuvieron un incremento altamente significativo ($p<0.01$) del IMC, PC, PAD, PAS, glucosa, insulina, HOMA-IR, colesterol total y triglicéridos y una disminución muy significativa ($p <0.01$) del %MLG, del HDL y de la adiponectina, al compararlos con los adolescentes con 0,1 y 2 FRCV. Al estimar diversos modelos, la obesidad (IMC ≥ p 95) (OR: 13.9; 95% CI: 6.4-29.8), la IR (HOMA-IR ≥2.6) (OR: 6.7; 95% CI: 2.9-16.0), la sarcopenia (%MLG ≤ p25) (OR: 5.2; 95% CI: 2.0-13.9) y la inactividad física (OR: 2.8; 95% CI: 1.3-6.2), aumentaron significativamente el riesgo de SM.

Conclusiones: Se confirma la confluencia de 3 factores para diagnosticar el RCV en población joven y el papel de la obesidad, sarcopenia, insulinoresistencia e inactividad física como importantes determinantes de SM en adolescentes de NSE medio-bajo. Se confirma también la necesidad urgente de políticas públicas que promuevan la adopción de estilos de vida saludable entre los jóvenes.

P 8 NODAT: DIABETES DE INICIO POST TRASPLANTE RENAL. REPORTE DE UN CASO PEDIÁTRICO

Patricia Godoy[1, 2], Marcia Pérez[1], Joel Riquelme[1], Nancy Unanue [1,3,4].
[1]*Instituto de Investigación Materno Infantil (IDIMI), Escuela de Medicina, Universidad de Chile.*
[2] *Hospital Base de Osorno,* [3] *Hospital Clínico San Borja Arriarán* [4] *Clínica Las Condes .*

Introducción: La diabetes mellitus (DM) post trasplante (NODAT) es la mayor complicación metabólica posterior al trasplante renal. Está bien caracterizada en adultos, no así en niños. Su definición se basa en criterios de diabetes y prediabetes establecidos por ADA 2012. Se asocia fuertemente a mayor morbimortalidad cardiovascular, menor función y sobrevida del injerto y del paciente. La clínica y las complicaciones son similares a la DM 2, pero de evolución acelerada. La etiopatogenia es secundaria a uso de fármacos inmunosupresores diabetogénicos en pacientes con factores de riesgo cuyo mecanismo es insulinorresistencia, secreción defectuosa de insulina en células β o ambos.

Caso Clínico: Adolescente femenina, de 12 años 4 meses, trasplantada renal de donante vivo, a los 5 años 5 meses por Enfermedad renal crónica, secundaria a Displasia Renal Congénita. Posteriormente inicia tratamiento con Tracolimus y Micofenolato. Evoluciona, con Hiperglicemias inicialmente manejadas con Metformina, por 1 año; luego se inicia Insulina basal y prandial, en dosis crecientes. Se suspende Tracolimus y se reemplaza por Rapamicina, luego Micofenolato por Aziatoprina por Reacción adversa. A los 4 años 2 meses post transplante, presenta rechazo, tratado según protocolo, con plasmaféresis, Inmunoglobulina y Rituximab. A los 5 años se reincorpora Tracolimus. A los 6 años del transplante, presenta nuevamente rechazo, comprobado por biopsia renal, se repite protocolo de manejo. Con historia posterior de mal control metabólico, y aumento de Hemoglobinas glicosiladas a pesar de manejo intensificado, llegando a requerir 3 ul/kg/día, manteniendo glicemias mayor de 400 mg/dl, con Anticuerpos anti-insulina, anti- islotes, anti GAD negativos y péptido C de 0.25 ng/ml. Ha logrado disminuir progresivamente requerimientos de insulina, actualmente 1.8 ul/kg /día.

Conclusión: A raíz de este caso de NODAT, aunque poco frecuente en pediatría, creemos que es indispensable la protocolización de esta entidad, por un equipo multidisciplinario que previo al transplante, pueda pesquizar precozmente a los pacientes con factores de riesgo y así seleccionar el esquema inmunosupresor menos diabetogénico, con el fin de conservar el injerto, mejorar la sobrevida y la calidad de ésta.

P 9 PREVALENCIA DE DIABETES DESPUÉS DE 6 AÑOS, EN ADULTOS CON GLICEMIA ALTERADA DE AYUNO Y SU RELACIÓN CON PERÍMETRO DE CINTURA

Verónica Mujica E, Elba Leiva M, Roxana Orrego C, Miguel Arredondo O
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Talca, Talca.

En Chile según la última encuesta nacional de salud (2010) 9,4% de población adulta tiene DM; en el año 2005, en la ciudad de Talca 26,3% de adultos tenían Glicemia alterada de ayuno (GAA). Objetivos: Conocer la prevalencia de Diabetes en adultos con GAA después de 6 años y su relación con perímetros de cintura y otros factores de riesgo.

Metodología: La muestra estuvo constituida por los sujetos que habían participado en un estudio del Programa de Investigación de Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular (PIFRECV) de la Universidad de Talca el año 2005 y que tenían una Glucosa plasmática de ayuno entre 100 y 125 mg/dl (GAA). Para diagnostico de DM se consideró Glicemia >126 y/o HbA1C >6,5% repetidas. Se evaluaron antecedentes familiares de diabetes, IMC, perímetro de cintura, Perfil lípidos y Síndrome metabólico según ATP III. Se realizó análisis de datos descriptivo y analítico relacional, mediante tablas de contingencia, para estudiar el efecto de diferentes factores de riesgo en el desarrollo de DM.Los datos se analizaron con el software SPSS versión 14.0.

Resultados: Se estudiaron 94 sujetos que aceptaron su participación con promedio 60,1 años de edad (25 a 80 años). 58,5% son mujeres. A continuación se presenta tabla con principales resultados

	Normal	GAA	DM	p
Categoría (n /%)	23 / 24,5	43 / 54,2	28 / 29,8	
Edad (promedio años)	59,4	68,3	60,3	NS
Perímetro cintura (cm)	101,1*	105,6	106,9*	<*0,01
IMC(promedio)	29,8*	31,1	32,3*	<*0,01
S. Metabólico (%)	72,7	79	85	<0,01
Familiar DM (n /%)	7/30,4	27/62,8	13/46,4	NS

De las Glicemias iniciales en el 2005, 66 estaban en un rango bajo (>100 y 109 mg/dl) y 28 en rango alto (110 y < a 126 mg/dl). En el año 2011 del rango bajo un 25.8% tiene DM y 34.8% se normalizó; mientras que en el rango alto un 39.3% tiene DM y nadie se normalizó,(p<0.001).

Conclusiones: El perímetro de cintura guarda una relación directa con la prevalencia de diabetes en el grupo estudiado. Después de 6 años con GAA, un tercio pasa a diabetes, casi la mitad se mantiene igual y el resto se normalizó. El IMC y la presencia de SM también es mayor en los diabéticos.

Los sujetos con Glicemias iniciales sobre 110 mg/dl, tienen más DM2 y nadie se normaliza, a diferencia, de los sujetos que presentan glicemia menor a 110 mg/dl, donde un 34,8% de ellos se normalizó.

P 10 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y DIAGNÓSTICOS DE EGRESO DE PACIENTES DIABÉTICOS HOSPITALIZADOS EN UN SERVICIO DE MEDICINA DE UN HOSPITAL PÚBLICO DE NIVEL SECUNDARIO

M. Atkinson[2], J. Rodriguez[1], H. Carrillo[1], M. Arias[2], M. Candia[2], . Bello2, R. Domínguez[2]
Servicio de Medicina Interna[1], Sección de Endocrinología[2], Hospital las Higueras Talcahuano. Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

Diabetes Mellitus(DM) es problema de salud pública en aumento, alta prevalencia en > de 65 años y una de las enfermedades más frecuentes en hospitalizados. Es causa de mayor morbimortalidad intrahospitalaria y estadías prolongadas. Escasa información en Chile de DM que se hospitalizan.

Objetivo: determinar características clínicas, epidemiológicas, diagnósticos de egreso y mortalidad en DM hospitalizados en servicio de medicina de Hospital público.

Material y método: estudio prospectivo, descriptivo de pacientes ingresados y egresados entre 1 mayo y 31 julio 2013. Datos obtenidos de ficha, entrevista y examen físico, con consentimiento.Se determinó prevalencia DM, género,edad,años de evolución de DM,HbA1c,comorbilidades,complicaciones macro y microvasculares,tratamiento hipoglicemiante (HGO) previo ingreso, días de estadía, diagnóstico de egreso, fallecidos.Se calculó prevalencia, promedios más DS, significancia estadística por chi cuadrado.Resultados: entre mayo y julio 2013 ingresaron 746 pacientes, 150 DM(todos DM2), prevalencia: 20,1%. Mujeres :85, Hombres:65.Edad:65,08 +-14,6 años (87 > 65 años). Años de evolución de DM: 13,67 años(70% con > 10 años).Comorbilidad asociada: HTA (90%), dislipidemia (52%). HbA1c: 7,03 +-1,44. 40% con cardiopatía coronaria y 32% Insuf cardíaca (IC). El 35,3% retinopatía y 32% nefropatía. 46,6% usaba insulina y 38,6% solo HGO. Estadía promedio DM 8,8 días versus 7,7 días en no DM. Dg principales egresos :infección (34,6%):principalmente neumonía y urinaria;causas cardiovasculares (CV)(21,3%): principalmente IC, IAM , arritmias;causa cerebrovascular (12%):principalmente AVE. 11 ingresaron por complicaciones agudas:8 hipoglicemias, 1 cetoacidosis, 2 Sd Hiperosmolar.En hipoglicemias HbA1c promedio fue 5,6% y 6 de los pacientes usaban HGO. Hubo 8 DM fallecidos (5,3%),versus 6,2% en los no DM(p:0.16).

Discusión:prevalencia de DM de 20,1% es menor a la reportada por otros estudios nacionales y ocurre principalmente en adultos mayores. Descata alta prevalencia de factores de riesgo CV y de complicaciones CV.Las infecciones y las causas CV son los diagnósticos de egreso más frecuentes, similar a la literatura. La hipoglicemia severa,como complicación aguda se asoció a HbA1c muy bajas,pacientes mayores y con DM de larga data, lo que hace necesario redefinir los objetivos metabólicos en este grupo,tal como lo recomendó las últimas guías. No hubo diferencias en mortalidad.

P 11 CALIDAD DE ATENCIÓN EN DIABETES, EN LOS PACIENTES BENEFICIARIOS DE LAS GARANTÍAS EXPLÍCITAS EN SALUD, EN EL POLICLÍNICO DE NUTRICIÓN Y DIABETES DEL CENTRO MÉDICO SAN JOAQUÍN EN LOS AÑOS 2011 Y 2012

Consuelo Gallego ([1]), **Gabriel Cavada** ([2]), **Juan Patricio Valderas** ([3])

[1.] *Magister en Nutrición Clínica, Pontificia Universidad Católica de Chile.* [2]. *Departamento de Salud Pública y Epidemiología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.* [3.] *Departamento Nutrición y Diabetes, Pontificia Universidad Católica de Chile, Centro Médico San Joaquín.*

Objetivo: Evaluar la calidad de atención de pacientes diabéticos beneficiarios GES, en un centro ambulatorio especializado privado-universitario, y comparar los resultados con Qualidiab Chile y lo reportado en la literatura.

Diseño: Estudio descriptivo transversal

Métodos: Revisión retrospectiva de la ficha electrónica del total de pacientes GES, que se atendieron entre septiembre de 2011 y agosto de 2012, registrando indicadores de calidad de atención: de procesos, que corresponde al monitoreo de los parámetros de control y complicaciones; de resultado intermedio (resultados de HbA1c, perfil lipídico y presión arterial); e indicadores de resultado tardío (prevalencia de complicaciones crónicas).

Resultados: Se analizaron los registros de 595 pacientes: 89,7% correspondía a DM2 y 10.3% a DM1. La media de duración de la enfermedad resultó 11.3 años en DM1 y 7.6 años en DM2, con un 8 y 11% de pacientes en su primer año de diabetes respectivamente. De los DM2 un 44% usa insulina y 84.5% usa Metformina. Entre los indicadores de procesos la medición de Hba1c dos veces al año fue 70.6%, LDL una vez al año 87%, presión arterial medida 95.5%, examen de pies 75.1%, medición de VFG 81%, Relación albúmina creatinina 55.3% y realización de fondo de ojo 53.9%.

Con respecto a indicadores de resultado intermedio la meta de HbA1c <7%, presión arterial < 130/80 mm de Hg y LDL-C <100 mg/dl se cumple en 45.5%, 40.5 % y 63.5 % respectivamente; la triple meta en 14.7%. Todos los parámetros de control son superiores a los encontrados por Qualidiab Chile ($p<0.05$). En nuestra muestra la prevalencia de complicaciones es mayor que en Qualidiab ($p<0.05$).

Conclusiones: Existe un buen cumplimiento de los indicadores si lo comparamos con Qualidiab. Mayor prevalencia de complicaciones está asociada a mejor pesquisa de éstas, que se refleja en los indicadores de proceso. Es necesaria una permanente medición de estos parámetros para proponer mejoras.

P 12 FACTORES PREDICTORES Y UTILIDAD DEL HOMA EN EL DESARROLLO DE DIABETES GESTACIONAL

M. Juliana Bastías A., Carmen Farías J., Berta Garrido R., Catalina Tobar B., Daniela Jensen F.,
Hospital Naval Almirante Nef, Viña del Mar.

OBJETIVO: Evaluar factores predictores y utilidad del HOMA en el desarrollo de Diabetes Gestacional (DG) DISEÑO: Estudio de cohorte prospectivo en embarazadas del Hospital Naval Almirante Nef entre Agosto 2010 y Septiembre 2011. Se realizó análisis descriptivo en base a promedio y desviaciones estándar con IC 95% o mediana y rango intercuartil.

SUJETOS Y MÉTODO: De 364 pacientes elegibles en el periodo de reclutamiento, 270 cumplieron con criterios para el análisis. Se les realizó evaluación nutricional, HbA1c, Glicemia, Insulinemia, HOMA y encuesta sobre factores de riesgo. En el segundo trimestre se realiza PTGO.

RESULTADOS: La edad promedio fue 28,3 ± 6,5 años con 44,4% sobre 30 años y 11,5% de embarazo adolescente. El 5,45% de las pacientes había tenido DG durante un embarazo previo y el 5,8% tenía antecedente de macrosomía fetal con anterioridad. La media de la Glicemia fue 78.9 ± 8.4, la mediana de Insulina 8.5, la mediana del HOMA 1.6 y la mediana de HbA1c 5,1. El 12,6% (46 pacientes) desarrolló DG. El IMC al inicio del embarazo fue 24,9 ± 3,8 con 41,5% de obesidad. El delta peso hasta el fin del embarazo mostró una mediana de 12,3 (rango intercuartil 10 -16) kilos. Hubo relación estadísticamente significativa entre el peso inicial de la madre y desarrollo de DG con OR 1,03 p = 0,019 y de la presencia de sobrepeso con desarrollo de DG con OR 2,44 p = 0,007. Hubo relación estadísticamente significativa entre edad materna y desarrollo de DG, con OR de 6,65 p < 0,001 sobre los 30 años y OR 4,6 p 0,01 sobre los 40 años. Hubo relación estadísticamente significativa entre HOMA y desarrollo de DG, OR 1,48 p = 0,017. El análisis con curvas de receptor operador demostró una capacidad predictiva regular, con un área bajo la curva de 0.63. La especificidad del HOMA en el diagnóstico de DG es de 98,3% con un punto de corte de 5, y sensibilidad del 97% si el HOMA se encuentra bajo 0,77. Hubo relación estadísticamente significativa entre HbA1c y desarrollo de DG con OR 4,6 p=0,005. El análisis con curvas de receptor operador mostró una capacidad predictiva regular, con un área bajo la curva de 0.65. La HbA1c mayor 6% demostró una especificidad de 99,5% para diagnóstico de DG y una sensibilidad de 100% con valores bajo 4%.

CONCLUSIONES: La edad y el sobrepeso materno al inicio de la gestación son predictores de DG. El HOMA y HbA1c resultaron ser predictores de DG pero dejan de comportarse como tal al controlarse por otras variables.

P 13 HIPOGLICEMIA, MANIFESTACIÓN INFRECUENTE DE UN TUMOR PLEURAL

Tatiana Vásquez A, Marcela Jiménez M, Sonia Saavedra S.
Hospital Hernán Henríquez Aravena, Temuco.

Paciente masculino de 64 años de edad, con antecedente de hipertensión arterial en tratamiento con enalapril. Ingresa a Hospital Regional Temuco luego de que el Servicio Ambulatorio Medico Urgencia (SAMU) evidenciara hemoglucotest (HGT) de 26 mg/dl. Dirigidamente el paciente refiere presentar hace dos meses astenia, adinamia y disnea, a lo que se agregan lipotimias a repetición de predominio vespertino en los últimos 4 días. Por este motivo se llama a SAMU y constatan la hipoglicemia. El paciente mejora con aporte de solución glucosada endovenosa y niega uso de otros fármacos o insulina. Se realizan Radiografía y TAC tórax que muestran masa tumoral sólida con pequeñas calcificaciones que reemplaza casi completamente el hemitórax derecho. La punción pleural fue negativa para células neoplásicas. TAC de cerebro, abdomen y pelvis sin hallazgos patológicos. Se plantea hipoglicemia como manifestación de un síndrome paraneoplasico. Durante la hospitalización el paciente presenta hipoglicemias de 35 y 48 mg/dl por lo que se mantiene con suero glucosado al 10% 2000 cc/día, pese a lo cual tiene hipoglicemias leves si atrasa su horario de comidas. Se completa el estudio con hemograma, perfil bioquímico, Insulina, TSH, T4 libre y prolactina que resultan normales. No se dispone de IGF-2 en el hospital. Se realiza la cirugía sin incidentes, extirpándose tumor pleural de 3,2 klios. Biopsia informa tumor fusocelular. El paciente evoluciona favorablemente desde punto de vista quirúrgico y no vuelve a presentar hipoglicemias. Se plantea un caso del raro Sindrome de Doegge Potter.

P 14 MACROPROLACTINOMA Y APOPLEJÍA HIPOFISIARIA: REPORTE DE UN CASO

Daniela Eugenin, Andrea Sepúlveda, Daniela Ávila
Unidad de Endocrinología, Clínica Santa María y Universidad de los Andes.

La apoplejía hipofisiaria es un trastorno endocrinológico poco frecuente que es secundario a infarto o hemorragia de la glándula hipofisiaria. A menudo se asocia a la presencia de un adenoma hipofisiario funcionante o no funcionante, siendo el tumor más frecuente el prolactinoma. La incidencia de apoplejía en adenomas va de 1-26%. Presentamos el siguiente caso clínico que ejemplifica esta relación.

Caso clínico: Hombre 32 años, sano, consulta nov. 2010 por cefalea y CEG. Estudio revela macroprolactinoma hipofisiario(4cms) asociado a apoplejía hipofisiaria parcial e invasión del quiasma óptico. Prolactina (PRL) 1320 ng/ml asociado a hipogonadismo hipogonadotropo. Se inicia tto medico con cabergolina 3mg/semanal y testosterona mensual. Controles posteriores revelan rápida desaparición de síntomas, PRL al mes de tto 52 ng/ml y a los 3 meses disminución del tamaño tumoral y desaparición de compromiso de quiasma óptico. Se disminuye la dosis 1,5 mg/semanal. Control a los 3 años de tto médico se objetiva desaparición del tumor, PRL 3,34 ng/ml, persistencia del hipogonadismo hipogonadotropo que requiere terapia de suplementación y sin compromiso de otros ejes hipofisiarios.

Discusión. La presencia incidental de hemorragia hiposiaria no es incomun, se puede acompañar de apoplejía hipofisiaria total o parcial. Se ha observado que 6,5% de los prolactinomas lo presenta. Es más frecuente que se relacione a macroprolactinoma que a microprolactinoma. Esta hemorragia incidental esta presente 20% de los casos macroprolactinoma. Si bien la apoplejía en general es más frecuente en hombres relación 2:1, en contexto de macroprolactinomas tiende a ser más frecuente en mujeres. El 80% de las apoplejías tumorales se objetiva al momento del diagnóstico. La manifestaciones clínicas son variables, alteración campo visual, sensorio, cefalea y síntomas secundarios a disfunción endocrinológicas, siendo el más importante el hipocortisolismo. El tratamiento conservador v/s quirúrgico es controversial, dado resultados similares. Se plantea descompresión quirúrgica en caso alteración del sensorio y/o alt de campo visual importante. En nuestro caso se objetivo apoplejía parcial en contexto de macroprolactinoma, con buena respuesta a tratamiento médico.

P 15 EVALUACIÓN DE RESPUESTA BIOQUÍMICA DE ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA EN ACROMEGALIA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE REFERENCIA

Carlos Utreras, Elisa Millar, Marisol García, David Rojas, Nelson Wohllk

Sección Endocrinología, Hospital del Salvador. Instituto de Neurocirugía Asenjo. Facultad de Medicina Universidad de Chile. División Oriente. Santiago de Chile.

Introducción: La acromegalia es una enfermedad poco común que resulta de un somatotropinoma hipofisario benigno en más del 95% de los casos. El manejo exitoso requiere una normalización de los niveles de GH e IGF-1(según edad y sexo), para lograr tasas de mortalidad equivalentes a la población normal. Las modalidades terapéuticas incluyen la cirugía, la radioterapia, y terapia médica. La cirugía sigue siendo el pilar del tratamiento, sin embargo, el control bioquímico ocurre cerca de 50% de los pacientes con macroadenomas y 80% en los microadenomas. Así, la terapia médica juega un papel crucial en pacientes con acromegalia que no pueden ser curados por cirugía, o mientras la radioterapia hace efecto.

Objetivos: Realizar una revisión del tratamiento con análogos de somatostatina de acción prolongada (AS) para establecer la eficacia en el control de los valores de GH e IGF-I. Pacientes y Método: Se realizó un estudio retrospectivo en 21 pacientes acromegálicos con criterios de actividad post cirugía, tratados con AS, con seguimiento de al menos un año. Se efectuaron controles con GH e IGF-1 cada 3 meses. Se definió como cura bioquímica la normalización de IGF-1 para edad y sexo, GH basal < 1ng/ml tomada aleatoriamente. Análisis estadístico Chi2.

Resultados: 86% eran mujeres, edad promedio al diagnóstico 42,5 ±13,3 años (rango 14-59 años), el 100% correspondió a macroadenomas siendo 71% invasor, 9 pacientes (48%) recibieron radioterapia previamente, con un intervalo medio de 23,5±20,32 meses. Valores promedios previos al inicio de AS: nadir de GH (TTGO) 8,7±12,8 ng/ml (rango: 1,01-38ng/ml), GH aleatoria 7,1±7,9 ng/ml (rango 1,1- 38 ng/ml), IGF-1 1,83±0,65 veces (rango 1,14-3,43), sobre el valor superior para edad y sexo; 16 pacientes (76%) utilizaron Octeótrido LAR y 5 pacientes (24%) Lanreótido AG. 14 pacientes normalizaron IGF-1 (66,6%) y 7 pacientes (33,3%) presentaron GH aleatoria < 1ng/ml, 7 pacientes (33,3%) normalizaron ambos parámetros. Del grupo que normalizó IGF-1, el 71% lo alcanzó dentro de los 12 meses de iniciado el tratamiento y el 100% a los 24 meses. La administración previa de radioterapia no influyo en la normalización de IGF-1 (P=0,676). Durante el seguimiento en 5 pacientes (23%) se pesquisó colelitiasis.

Conclusión: Nuestros resultados respecto a los AS en el tratamiento de la acromegalia activa son similares a los de la literatura tanto en la normalización de GH como de IGF-1, al igual que la presencia de colelitiasis.

P 16 MACROPROLACTINOMA EN HOMBRES: 2 CASOS REPORTADOS

Andrea Sepúlveda, Daniela Eugenin, Daniela Ávila
Unidad de Endocrinología, Clínica Santa Maria y Universidad de los Andes.

El prolactinoma es adenoma funcionante hipofisiario más frecuente, se divide según tamaño: microprolactinoma(<1 cm) o macroprolactinoma(>1 cm). La producción de prolactina (PRL) es directamente proporcional al tamaño tumoral.Si el tumor: tamaño> 4 cm, compromiso extraselar invasivo, prolactina > 1000ng/ml, adquiere nombre prolactinoma gigante invasor. Microprolactinomas son más frecuentes en mujeres, en cambio macroprolactinomas más en hombres.

Presentamos 2 casos: Caso 1: Hombre sano 30 años, consulta por historia de disminución de líbido, se objetiva macroprolactinoma (3,8 cms) que comprometía quiasma óptico (PRL 1800 ng/ml), invasión de senos cavernosos, asociado a disminución IGF1 y testosterona. Resección quirúrgica en 2006, posteriormente se inicia tratamiento(tto) con cabergolina (6mg semanal) + inyecciones de testosterona, →a PRL 600. Tto irregular, con aumento PRL 1736, RNM control al año muestra crec. tumoral y contacto con quiasma óptico. 2da resección transesfenoidal 2009 quedando con panhipopituitarismo secundario, se maneja con cabergolina 9mg/semanal + bromocriptina 2,5mg/dia, en primera instancia con PRL < 250 y →tamaño tumoral. Sin embargo julio 2013, con igual tto nuevamente PRL 373, por lo que se plantea radioterapia. Caso 2: Hombre sano 22 años, en nov. 2001 presenta cefalea, se objetiva RNM Tumor 13x 18 mm que invade la pared medial del seno cavernoso (PRL 543ng/ml) campimetría normal.Sin compromiso de otras series hormonales.Se inicia tto con cabergolina 1 mg/semanal. Buena respuesta a tto, PRL al mes tto 2,8. Controles posteriores muestran desaparición de cefalea, asociado a disminución significativa tamaño tumoral hasta no evidenciarse en 2006 y PRL siempre < 2,5. Dp de 7 años tto sin evidencia tumoral, se decide suspender cabergolina. Sin embargo, en control a los 6 meses, se objetiva PRL 23 y RNM microadenoma 5mm.Se reinicia tto. con desaparición del tumor en última RNM(PRL 3,4).

Discusión: Se presentan 2 casos con distinta evolución, que plantean varios problemas en el seguimiento de estos pacientes. Por una parte, 1er caso es discutible la primera indicación quirúrgica que puede haber agravado la evolución al disminuir la posterior respuesta a tto médico, en segundo lugar, la resistencia al tto médico, que para algunos no existe y sólo basta con seguir →la dosis, sin embargo estas dosis elevadas pueden producir valvulopatías. En el 2do caso se plantea la óptima duración del tto de los macroprolactinomas.

P 17 HIPOPARATIROIDISMO IDIOPÁTICO: UNA SERIE DE 6 CASOS

Alejandra Martínez G y Gilberto González V.

Departamento de Endocrinología. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

El hipoparatiroidismo idiopático (HPI) es una patología de muy baja prevalencia (1 a 7 casos/millón habitantes en series extranjeras). En Chile, su presentación no ha sido bien definida.

Objetivo: Describir la presentación inicial, el control de enfermedad y las complicaciones asociadas en pacientes con HPI evaluados en nuestra institución.

Diseño: Análisis retrospectivo de pacientes con HPI diagnosticados durante los últimos 15 años en un hospital universitario. Sujetos: Se presentan 6 pacientes portadores de HPI pesquisados consecutivamente durante el período descrito.

Resultados:

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6
Edad al diagnóstico (años)	30	5	31	16	36	46
Presentación clínica	Convulsiones Tetania	Talla baja Convulsiones Tetania	Parestesias Debilidad muscular	Tetania	Tetania	Asintomática QT prolongado
Síntomas pre-diagnóstico (años)	1	1	5	2	5	-
Enfermedad autoinmune	No	SPA tipo1	Tiroiditis crónica	No	No	Tiroiditis crónica
Fosfemia (2,6-4,5 md/dL)	4,8	7,7	8,4	8,7	5,8	4,0
PTH (15-65 pg/mL)	→	14	3,0	7,9	11	12,7
Tiempo de tratamiento (años)	15	18	8	3	2	<1
Exámenes en último control						
Anticuerpos antiCaSR (sensor de calcio)	No	-	-	No	No	-
Calcemia corregida	7,2	6,7	6,6	7,9	8,4	8,2
Fosfemia	4,8	6,2	8,9	5,8	5,0	3,6
Calciuria 24 h (20-275 mg/24 h)	174	52	84	150	32	-
Complicaciones						
Cataratas	Si	Si	Si	No	No	No
Litiasis renal	Si	Si	No	No	No	No
Nefrocalcinosis	Si	No	No	No	No	No
Calcificaciones ectópicas	No	No	No	No	No	No

→PTH baja; * Mg y creatinina normales

En el último control, el tratamiento indicado era: suplementos de calcio (2 a 4 g/día), calcitriol (0,25 a 1,50 mcg/día); hidroclorotiazida en sólo un caso (12,5 mg/d). →

Conclusiones: En esta serie, el HPI se caracterizó por retraso importante en el diagnóstico, control no óptimo de la enfermedad (calcemias < 7,5 en la mitad de los casos) y ocurrencia significativa de cataratas como complicación tardía. Estos datos ilustran la complejidad del manejo del HPI y la necesidad de un tratamiento más fisiológico para esta enfermedad.

P 18 ENDOBARRER GASTROINTESTINAL: ABSCESOS HEPÁTICOS COMO COMPLICACIÓN INFECCIOSA POCO FRECUENTE. REPORTE DE UN CASO EN UN PACIENTE DIABÉTICO

Daniela Ávila, Daniela Eugenin, Andrea Sepúlveda
Unidad de Endocrinología, Clínica Santa María y Universidad de los Andes.

El endobarrier gastrointestinal es un método endoscópico poco invasivo para el tratamiento de la obesidad, que consiste en instalar una funda de polímerofluorado que se fija reversiblemente al bulbo duodenal y se extiende 80 cm en el intestino delgado, impidiendo la absorción de alimentos a este nivel. Se han reportado pocos casos de complicaciones infecciosas. Se presenta este caso dado su asociación temporal.

Caso: Hombre 61 años, con antecedentes Diabetes Mellitus 2, 20 años de evolución, complicado con nefropatía diabética, Hipertensión arterial, Obesidad, Enfermedad renal crónica etapa 3. Manejado con tratamiento insulina intensificado (I lantus 30U-30U+ I ultrarrápida pre comidas), a pesar de eso sin cambios en el peso y con malos controles metabólicos. Se realiza instalación de endobarrier en nov 2012.Posterior a 6 meses del procedimiento, presenta buenos resultados en cuanto disminución de peso, control metabólico y disminución terapia (I lantus 10U-10U + I ultrarrápida pre comida). Sin embargo, post transgresión alimentaria, presenta fiebre con calofríos, dolor abdominal y náuseas. Se objetivan parámetros inflamatorios elevados, amilasa y lipasa normal, CT de abdomen y pelvis: múltiples abscesos hepáticos en relación a lóbulo 6 derecho, asociado a trombosis de las ramas intrahepáticas de la vena porta. Se trata por 8 semanas con antibiótico. Discusión El endobarrier gastrointestinal, es un método reciente que está indicado en pacientes diabéticos y obesos grado 1 para optimizar su control metabólico y disminución de peso, también como método alternativo de cirugía bariátrica o preparación previa a ésta para minimizar complicaciones. No se han reportados estudios con seguimiento mayores de 1 año, por lo que habrá que evaluar aun su efecto a largo plazo. Se ha objetivado en estudios mejoría del control metabólico precoz (< 12 semanas) independiente de pérdida peso. Existen pocos estudios reportados, de los cuales todos mostraron complicaciones (< 5 %) tanto previo a la instalación (alteraciones anatómicas que imposibilitaron su instalación) como posterior a ésta, con necesidad de extracción precoz del dispositivo: dolor abdominal y nauseas, migración de la funda, dislocación de funda, obstrucción de funda, hematemesis. Infecciones asociadas son poco frecuentes, de ahí la importancia de reportar nuestro caso clínico.

laboratorio	pre-endobarrier	post-endobarrier
Hbglicosilada (%)	9	7,5
creatinemia(mg/dl)	1,43	0,72
IMC(kg/m2)	30,2	26,9

P 19 EXPERIENCIA CLÍNICA EN PACIENTES POST CIRUGÍA BARIÁTRICA: RESULTADOS A 5 AÑOS

D. Ávila, D. Eugenin, A. Sepúlveda
Clínica Santa María, Universidad de los Andes.

Introducción: La obesidad es el gran problema de salud pública en nuestro siglo y la cirugía bariátrica ha mostrado ser el tratamiento más efectivo, sin embargo hay pocos trabajos en nuestro medio que muestran resultados a largo plazo.

Objetivo: Reportar resultados de pacientes obesos diabéticos y no diabéticos sometidos a cirugía bariátrica entre 2001 y 2010. Diseño experimental: Estudio retrospectivo de 80 pacientes operados, 40 diabéticos y 40 no diabéticos. Material y Método: Se estudió la evolución preoperatoria y postoperatoria de: IMC, Pérdida de Exceso de Peso (PEP), Presión Arterial, Glicemia, Hemoglobina Glicosilada y Perfil Lipídico. Se evaluó siete controles postoperatorios desde 15,6 días a 5,4 años. Análisis estadístico mediante ANOVA y test post hoc de Tukey.

Resultados: En el quinto año postoperatorio 24 pacientes diabéticos y 23 continuaban en control (58,75%). En los diabéticos, hasta el quinto control postoperatorio (14,5 meses) se observó un progresivo aumento de la PEP (73,7%). Destaca que en los controles 6 y 7 presentan una disminución de la PEP: 73,3 y 58,6% respectivamente ($p < 0,001$). En los no diabéticos ocurre el mismo resultado, hasta el quinto control postoperatorio (13 meses) se aprecia un aumento de la PEP (89,2%), para luego disminuir en los controles 6 y 7 con 85,2% y 70,4% (Tabla 1). Respecto a la Hemoglobina glicosilada en los diabéticos se obtiene la mayor reducción al quinto control (5,8%) para luego aumentar a 6,5% en los últimos dos controles ($p = 0,017$). Un 50% de los pacientes diabéticos en control ya no es diabético. En las glicemias en ayunas, perfil lipídico y presión arterial no se encontro diferencias estadísticamente significativas al comparar los controles postoperatorios respecto al preoperatorio, tanto en diabéticos como no diabéticos.

Conclusiones: 1. La cirugía bariátrica favorece la baja de peso, pero ambos grupos experimentan un alza de peso luego del quinto control. 2. La hemoglobina glicosilada presenta la misma curva en los pacientes diabéticos. 3. No hay diferencias en el resto de los parámetros evaluados. 4. Existe alto abandono a controles de los pacientes. 5. Creemos que es importante insistir en mantener los controles, en especial por el aumento de peso que presentan.

Tabla 1. Evolución de la pérdida de exceso de peso (%)

Pacientes	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º
DM2	26,2	43,4	54,5	64,9	73,7	73,3	58,6
No DM2	20,2	35,5	57,4	74,4	89,2	85,2	70,4

P 20 ASOCIACIÓN ENTRE HEPCIDINA, UN REGULADOR DE LA NUTRICIÓN DE HIERRO, CON LA INFLAMACIÓN EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 CON O SIN OBESIDAD

Miguel Arredondo[1], Mónica Andrews[1], Néstor Soto[2], Ingrid Acevedo[1], Candia Valeria[1].

[1]*Laboratorio de Micronutrientes, INTA, Universidad de Chile.* [2]*Hospital Arriarán, SSMC, Santiago.*

Objetivo: Evaluar la abundancia relativa deARNmde genesde inflamación y Hepcidina enpacientescon diabetes mellitus tipo 2 (DM2)con o sinobesidady evaluarsu asociacióncon su desarrollo.

Diseño Experimental: Observacional, transversal, con muestreo por conveniencia. El tamaño de la muestra fue calculado para detectar una diferencia en el hierro corporal total (TBI) de 0.8 mg Fe/Kg en la DE entre grupos, con un error α=0.05 y 80% potencia. Se obtuvo un tamaño de muestra de 40 sujetos por grupo. Se estudió48 obesos (OB), 40diabéticos(DM), 44diabéticos/obesos(OBDM) y43sujetos sanos (Cn).

Métodos: Se evaluóla glicemia, insulina, perfil lipídico, estrésoxidativoy nutrición hierro en suero obtenido en condiciones de ayuno (12 hr). En célulasmononucleares periféricas(CMPs) se aislóARN total y se estudió la abundancia de ARNm de TNFa, hepcidina, TLR4, TLR2, IL-6, NFkBy mTORmedianteqPCR.

Resultados: La ferritinasérica fue más altaen los sujetos OB, DMyOBDMque en los Cn(en µg/L:89,7;76,2;92,8y71,1; respectivamente; ANOVAp<0,005); lo mismo con el hierro corporaltotaly la PCRus(ANOVA p<0,01 y p<0,0001, respectivamente). El estrés oxidativofue mayoren OB, DMyOBDM(ANOVA: hemeoxigenasap<0,0001 yTBARSp<0,003). Laexpresióndegenesrelacionados con inflamación(TNFa, TLR2, NFkB, yIL-6) y dehepcidinafue mayor entodoslosgruposcomparadocon el Cn (ANOVA p<0,001). mTORsólo fue diferente entreOBDMycontroles(ANOVA p<0.04). Niveles más altosde ferritina(Q4) se asociaroncomo factor de riesgo parala DM2 (OR: 1.782; IC 95%: 1.61-1.92; p<0.01).

Conclusiones: Altosdepósitos de hierro(ferritina y TBI)e inflamación(TNF, IL-6yTLR2) inducenuna mayor expresión de hepcidina. Altos niveles deferritinasonun factor de riesgopara el desarrolloDM2.

Financiado por Fondecyt 1110080.

P 21 INFLAMACIÓN, PREDIABETES Y DISFUNCIÓN COGNITIVA

Fabio M. Lombardo [1], Claudio Carbia [2], Marcela Pandolfo [2], Mabel Lardo [2], Victoria Ortiz [2], Bibiana Fabre [2], Federico Reissig [1], Eduardo A. Cagnacci [3], Marcelo J. Perone [4], Félix M. Puchulu [1], Mariano J. Taverna [5]

[1] *División de Diabetología del Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires,*

[2] *Departamento de Bioquímica Clínica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires,*

[3] *Escuela de Podología de la Universidad de Buenos Aires, 4 IBioBA (CONICET) y 5 ININCA (CONICET).*

La disfunción cognitiva (DC) constituye una alteración heterogénea del SNC presente, de manera sutil, en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y en otras entidades metabólicas asociadas. Su etiopatogenia estriba, principalmente, en el daño inflamatorio y en la resistencia a la insulina presentes en el SNC. JNK (c-Jun N-terminal quinasa) representa una vía inflamatoria central en la inducción de resistencia a la insulina, que se expresa de manera ubicua en diversos órganos y células como SNC, islote pancreático y monocitos, entre otros, y que ha sido escasamente explorada en la DC.

Objetivos: Analizar correlaciones entre JNK monocitario e inteligencia fluida.

Diseño experimental: estudio epidemiológico transversal.

Material y Métodos: Parámetros clínicos fueron analizados en 57 mujeres sanas adultas. La expresión de la forma fosforilada (activa) de JNK1/2/3 (pJNK) fue cuantificada por duplicado en cada mujer, por In-Cell ELISA, en monocitos circulantes que fueron aislados por adherencia plástica. La expresión de pJNK fue normalizada por el número de células cuantificadas con violeta cristal. El test de Matrices Progresivas de Raven – Escala General (MPR-EG) fue efectuado en cada participante. MPR-EG, uno de los mejores tests de inteligencia fluida, incluye 5 escalas (A a E) de 12 matrices cada una, en orden de complejidad creciente.

Resultados: Mujeres con glucemia alterada de ayuno (GAA), comparado con aquéllas con normoglucemia de ayuno, necesitaron más tiempo para efectuar el MPR-EG (55,8 vs. 39 min., P = 0,02). En mujeres con valores de presión arterial elevada (PAE), la GAA fue correlacionada reducciones para el score global de MPR-EG (35,1 vs. 45,5, P = 0,011) y para sus escalas A (9,8 vs. 11,3, P = 0,027), B (8,4 vs. 10,4, P = 0,034) y E (2,3 vs. 5,4, P = 0,006).

En mujeres obesas, pJNK fue positivamente correlacionado con el tiempo usado para completar el MPR-EG (P = 0,016). En participantes con scores inferiores al percentilo 25th para la escala E, pJNK fue mayor (2,32) que en mujeres por encima del percentilo 25th (1,19, P = 0,026). En mujeres con GAA o score moderado/alto para el cuestionario FINDRISC, pJNK fue inversamente correlacionado con el score global de MPR-EG (P = 0,041 y <0,01, respectivamente), y con scores para sus escalas D (P = 0,028 y <0,01, respectivamente) y E (P = 0,032 y <0,01, respectivamente).

Conclusiones: En mujeres no diabéticas, JNK monocitario y GAA fueron asociados a una merma en la inteligencia fluida.

P 22 MONOCITO INFLAMATORIO, PREDIABETES Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Fabio M. Lombardo [1], Mabel Lardo [2], Bibiana Fabre [2], Marcela Pandolfo [2], Claudio Carbia [2], Victoria Ortiz [2], Federico Reissig [1], Eduardo A. Cagnacci [3], Félix M. Puchulu [1], Marcelo J. Perone [4], Mariano J. Taverna [5]

[1] *División de Diabetología del Hospital de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires,* [2] *Departamento de Bioquímica Clínica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires,* [3] *Escuela de Podología de la Universidad de Buenos Aires, 4 IBioBA (CONICET) y 5 ININCA (CONICET).*

La vía JNK (c-Jun N-terminal quinasa), vector central de inflamación, desempeña un rol prominente en la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de las entidades metabólicas que la preceden (obesidad y resistencia a la insulina). Escasos estudios han investigado el impacto de la expresión de JNK en monocitos humanos, el promotor celular más importante de la hiperactividad de la inmunidad innata, una alteración temprana y central de la diabesidad.

Objetivos: Analizar correlaciones entre JNK monocitario y riesgo de DM2.

Diseño experimental: estudio epidemiológico transversal.

Material y Métodos: Variables clínicas, bioquímicas, HOMA-IR, TNF-alfa y cuestionario FINDRISC fueron medidos en 70 mujeres sanas adultas. La expresión de la forma fosforilada (activa) de JNK (pJNK) fue medida, por duplicado, en cada participante, con el método In-Cell ELISA, en monocitos circulantes aislados por adherencia plástica, y fue normalizada por el número de células.

Resultados: pJNK fue positivamente correlacionado con la glucemia plasmática de ayuno (GPA): 1) en la muestra completa (P = 0,019), 2) en participantes con historia familiar de diabetes (HFD, P = 0,0003), 3) en mujeres con síndrome metabólico definido por criterios del ATPIII (P = 0,004) y de la IDF (P = 0,007), 4) en mujeres con glucemia alterada de ayuno (GAA, P = 0,022), 5) en mujeres con IMC ≥25 kg/m2 (P = 0,014), y 6) en mujeres con score moderado/alto para el cuestionario FINDRISC (≥12 puntos, P <0,001).

La expresión de p-JNK fue mayor en mujeres con GPA por encima de la mediana (97 mg/dl, 1,93 vs. 0,98, P = 0,019), y en participantes obesas con GAA (2,29 vs. 1,30, P =0,037), o síndrome metabólico definido por criterios de la IDF (2,30 vs. 1,30, P = 0,028). En participantes con GAA, p-JNK fue mayor en presencia de IMC ≥25 kg/m2 (2,23 vs. 0,32, P = 0,013).

La expresión de pJNK fue positivamente correlacionada con la insulinemia de ayuno: 1) en mujeres con HFD (P = 0,024), y 2) en mujeres con score moderado/alto para el FINDRISC (P = 0,04).

La expresión de pJNK fue positivamente correlacionada con el HOMA-IR: 1) en mujeres con HFD (P = 0,038), y b) en mujeres con score moderado/alto para el FINDRISC (P = 0,038). pJNK fue positivamente correlacionado con el diámetro de la cintura (P = 0,05).

Conclusiones: En mujeres no diabéticas, pJNK se asocia a GAA y resistencia a la insulina.

P 23 EJERCICIO FÍSICO INTERVÁLICO DE ALTA INTENSIDAD MEJORA EL CONTROL GLICÉMICO Y LA CAPACIDAD AERÓBICA EN PACIENTES CON INTOLERANCIA A LA GLUCOSA Y DIABETES TIPO 2

Rodrigo Mancilla, Paola Torres, Cristian Álvarez, Ingrid Schifferli, Jorge Sapunar y Erik Díaz

Centro de Investigación en Metabolismo, Ejercicio y Salud (CIEMETS), Departamento de Educación Física, Universidad de la Frontera, Región de la Araucanía, Chile.

Centro de Salud Familiar Público de Los Lagos, Región de Los Ríos, Chile.

El ejercicio dosificado modifica la bioenergética intramuscular e inicia una cadena de eventos que mejoran el transporte de glucosa y la biogénesis mitocondrial.

Objetivo: Determinar el efecto terapéutico del ejercicio de alta intensidad intermitente (HIIT) en la homeostasis de la glucosa, la capacidad física y la grasa corporal en pacientes intolerantes a la glucosa

Métodos: se estudió un grupo de 18 pacientes sobrepeso u obesos con intolerancia a la glucosa inclusive diabetes. Todos ellos fueron incluidos en un programa de ejercicio 3 d/sem por 3 meses. Los sujetos fueron divididos en 2 grupos; grupo experimental (GE; n=10, edad 35,4±13 años) con asistencia mínima a 26/36 sesiones y grupo control (GC; n=8, 37,4 ± 17 años), con asistencia promedio de 13 sesiones. Ambos grupos fueron comparables en peso, IMC, grasa corporal, glicemia 2 h post ingesta de glucosa oral (PTGO) y la capacidad física (VO2max). Las mismas variables fueron medidas al finalizar la intervención. Cada sesión consistió en 1 min de ejercicio en bicicleta a intensidad máxima hasta lograr la fatiga muscular, seguidos de 2 min de recuperación inactiva y repetido 10 veces. Resultados: el programa de ejercicio HIIT incrementó significativamente el VO2max (+24.6%), redujo tanto la glicemia a las 2h post-PTGO (-12,5%) como la grasa corporal (-4,3+5,6 kg), solamente en el GE. No hubo cambios significativos en el GC en ninguna de esas variables.

Conclusión: el ejercicio HIIT es una herramienta efectiva para tratar la hiperglicemia.

P 24 LA REVERSIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA SE ASOCIA AL AUMENTO EN LA EXPRESIÓN DE PPAR-ALFA Y DISMINUCIÓN DE SREBP-1C

Francisca Zúñiga, Amanda D´Espessailles, Camila Dossi, Gladys Tapia

Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Introducción: La esteatosis hepática es un estado reversible de acumulación anormal (> 5%) de triacilgliceridos en el hígado y es considerado la primera etapa de la enfermedad de hígado graso no alcohólico. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3, principalmente los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) presentan funciones fisiológicas relacionadas con el metabolismo lipídico, activando la beta oxidación, a través de la activación del receptor activado por proliferadores peroxisomales alfa (PPAR-α) y promoviendo la inhibición de proteína de unión al elemento de respuesta a esteroles-1c. (SREBP-1c).

Objetivo: Evaluar el efecto del cambio a dieta control más suplementación con EPA y DHA sobre los niveles de SREBP-1c y PPAR- α en la reversión de la esteatosis hepática inducida por una dieta alta en grasas (DAG).

Diseño experimental: Ratones macho C57BL/6J (n=9), fueron alimentados con: a) dieta control (10% lípidos) o b) DAG (60% lípidos), durante 12 semanas. Los animales del grupo a) continuaron con: i) dieta control y ii) dieta control más suplemento con EPA y DHA; los del grupo b) cambiaron a: iii) dieta control y iv) dieta control más suplemento con EPA y DHA, estos cambios se mantuvieron por 8 semanas.

Materiales y métodos: Al final de las 20 semanas de tratamiento se evaluó esteatosis hepática (histología y gravimetría) y los niveles de SREBP-1c y PPAR- α (inmunohistoquímica).

Resultados: El cambio de dieta junto a la suplementación de EPA y DHA disminuyó el contenido lipídico hepático (45%) en comparación a los animales tratados sólo con cambio de dieta, asociado a la recuperación de los niveles nucleares de PPAR-α y un descenso de los niveles de SREBP-1c nuclear.

Conclusión: La reversión de la esteatosis hepática puede estar asociada a mayor beta oxidación por aumento en los niveles de PPAR-alfa y a una menor lipogenesis, por disminución de SREBP- 1c, probablemente mediante las acciones de EPA y DHA.

Financiamiento: FONDECYT 1110043.

P 25 PERFIL DE LOS PACIENTES QUE CONSULTAN PARA REALIZARSE UNA CIRUGÍA METABÓLICA COMO RESOLUCIÓN DE SU DIABETES

Verónica Araya, Patricia Gómez, Karin Papapietro, Ema Díaz, Andrea Riffo, Marjorie Sandoval, Susana Cortés, Luciana Marín, Denise Montt, Pablo Olguín, Enrique Lanzarini, Jorge Rojas, Attila Csendes

Sección Endocrinología y Diabetes y Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Existen evidencias que la cirugía bariátricadisminuye significativamente la glicemia, lípidos y hemoglobina glicosilada (HbA1c) en diabéticos tipo 2 (DM2) con índice de masa corporal (IMC)<35 kg/m2. Sin embargo, aunque se han definido algunos criterios para la indicación de cirugía metabólica (CM), hasta ahora no se ha descrito el proceso previo a la indicación quirúrgica.

Objetivo: describir las características clínicas, metabólicas y motivación de los pacientes que consultan con la intención de una CM.

Metodología: Análisis retrospectivode la base de datos de los DM2 que concurrieron entre Junio 2009 y Junio 2013.solicitando evaluación para CM. Para considerarlos candidatos deben someterse a evaluación nutricional, psicológica,diabetológica y pase de Comité multidisciplinario.Además, tener péptido C >1 ng/ml, anticuerpos negativos y optimizar la terapia antidiabética (dieta, ejercicio y fármacos) para lograr HbA1c al menos, bajo 8,5%pre cirugía. Los seleccionados, firman consentimiento informado para someterse al protocolo de CM, el que fue aprobado por el Comité de Etica local. Los datos se presentan como promedio±DS.

Resultados: En el periodo de tiempo evaluado, consultaron 96 pacientes, 46 hombres, 50 mujeres, edad: 49,1±14,1 años (26-68), años de diagnóstico: 6,3±7 (0,3-16), IMC: 30,2±0,68 kg/m2 (18-35), HbA1c: 8,97±2,47% (>8% en 56,2%), colesterol total: 198±49,5mg/dl, .HDL: 44,7±6,4, LDL: 110±2,1, triglicéridos: 279,6±227,7 mg/dl., creatinina: 0,75±0.02 mg/dl.Un 52% tenía HTA, 70,8% y dislipidemia, 28,6%. Un 72,9% no tenía complicaciones crónicas. Terapia: metformina sola, 37,5%;glibenclamida, 25%; insulina, 21%; otro fármaco, 26%.Alrededor de 60% tuvo como motivación mejorar su calidad de vida y evitar complicaciones crónicas de la diabetes. Los demás, buscaban dejar la terapia.Un 48% requirió ajuste de la terapia farmacológica. De los 96, 14 desistieron de la cirugía por buen control con terapia médica, motivos económicos u otros; 30 abandonaron seguimiento; 27 fueron rechazados por IMC bajo, problema psiquiátrico, años de diabetes (<1 o > 12), péptido C <1 o no adherencia a dieta; 25 se han realizado cirugía, 7 fuera de nuestro centro, 2 de ellos sin pase.

Conclusiones: La indicación de CM requiere de un enfoque multidisplinario y del análisis de cada caso ya que, una proporción importante de pacientes no tiene una terapia óptima, tiene contraindicación por las características de su diabetes o psicológica o, sólo buscan dejar la terapia.

P 26 PREVALENCIA DE RETINOPATÍA DIABÉTICA Y CORRELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN 2 CENTROS

Pinochet C, Rumie H, Loureiro C, Alamos B, Riquelme P, Sanhueza F, Araneda S, Godoy C
Hospital Dr. Sótero Del Río. Consulta privada.

Introducción: La Retinopatía diabética (RD) es una complicación crónica frecuente de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), pero de menor prevalencia en la edad pediátrica.

Objetivos: Establecer la prevalencia de RD en los pacientes pediátricos con DM1 controlados en 2 centros y correlacionarla con los factores de riesgo que determinan su progresión.

Diseño experimental: Estudio descriptivo de casos.

Materiales y métodos: Se consideraron para el análisis los pacientes con DM1 entre 5-19 años y con al menos 3 años de evolución de DM1. Se les realizó antropometría, toma de presión arterial y fondo de ojo y se consideró el valor de la última hemoglobina glicosilada (HG).

Resultados: Se incluyeron 63 pacientes, con edad promedio de 13,92 años (5,5-19,25) y 49% de sexo femenino. Se obtuvo un promedio para la edad al debut de 6,84 años (1,08-10,41) y un promedio de 7 años (3-16,4) de evolución de DM. Respecto al control metabólico la HG promedio fue de 9,08 % (0,08-14,1).Solo un fondo de ojo resulto alterado correspondiendo a una niña de 10 años con retinopatía diabética no proliferante leve, con DM1 de 7 años de evolución y HG de 9,3%. En cuanto al tipo de insulina un 13% de los pacientes se controla con bomba de insulina y esquema intensificado el 87% restante. Estos últimos utilizan glargina (63%), NPH (15,2%) o detemir (8,7%) como insulina basal e insulina ultrarrápida como insulina prandial (100%). Se pesquisaron cifras tensionales en rango de HTA (≥ p95) en 19,23 % de los sujetos. En cuanto al estado nutricional se distribuyeron de esta forma: eutróficos 34,88%, obesos 30,23%, sobrepeso 32,56 % y desnutridos 2,32 %.

Conclusiones: Destaca la baja prevalencia de RD en este grupo de pacientes a pesar del regular control metabólico y del largo promedio de evolución de su enfermedad. Por lo anterior no es posible establecer correlación con los distintos factores que favorecen su progresión. La paciente afectada debutó a una edad muy temprana y presenta además un mal control metabólico. Otros datos a considerar son que no se obtuvo predilección por sexo y que la edad de debut temprana podría implicar que se adelanten las complicaciones crónicas en estos pacientes. Del estado nutricional es alarmante el bajo número de pacientes eutróficos, concordante con la situación pediátrica actual. Por último este estudio puede ser un precedente para la realización de uno prospectivo, con más pacientes y considerando solo aquellos con al menos 5 años de evolución de DM1.

Cuenta con financiamiento SOCHED para residente de endocrinología.

P 27 DIABETES INSÍPIDA CENTRAL EN EL LACTANTE: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

Joel Riquelme Romero([1]); Jeannette Linares ([1]); Nancy Unanue ([1]); Ximena Gaete ([1])

([1]) Instituto de Investigación Materno Infantil (IDIMI), Hospital San Borja Arriarán, Universidad de Chile, Santiago.

Introducción: la diabetes insípida (DI) se caracteriza por la incapacidad de conservar agua libre por insuficiente producción o acción de la hormona antidiurética. El tratamiento del lactante con DI central es complejo,ya que su ingesta calórica es mayoritariamente líquida produciéndose una pérdida obligada de orina y, por lo tanto, mayor riesgo de intoxicación hídrica con el tratamiento antidiurético convencional (desmopresina:DDAVP).Se describe la evolución clínica de un lactante con DI Central tratado con hidroclorotiazida (HCT) y baja carga renal de solutos.

Caso clínico:Lactante varón, madre con retardo mental moderado y padre sano, sin consanguinidad,producto de un embarazo controlado,sin patología. Peso de nacimiento 3320gr,Talla 50cm,Apgar 8-9,lactancia materna hasta los 2 meses de edad.Desde los 3 meses presenta gran avidez por la leche (250cc c/2hrs), llanto persistente e irritabilidad por lo que recibe agua entre mamaderas. Se hospitaliza a los 4 meses por síndrome febril sin foco asociado a poluria (6 cc/k/hr).Examen físico general y segmentario sin alteraciones. En el laboratorio destaca: estudio etiológico infeccioso negativo, gases venosos y función renal normales,Na:160mEq/L(repetido); K:4,8mEq/L; Ca/P:9,7/4,3mg/dL, OsmP:315mOsm/L,densidad urinaria (DU)1005 con OsmU estimada de 150mOSm/L.Test de restricción hídrica:a las 3 horas presenta diuresis acumulada de 4cc/K/hr; Na:153mEq/L; OsmP:306mOsm/L; DU:1005; OsmU:180mOsm/L, confirmando diagnóstico de DI.Se administró 0,4ug de DDAVP y una hora después presenta antidiuresis (<0,5cc/K/hr); DU:1010 y OsmP:300mOsm/L,confirmándose origen central. RNM cerebral evidencia ausencia de brillo en neurohipófisis y signos de mielinolisis pontina. Evoluciona inicialmente con hiper e hiponatremias frecuentes de difícil manejo. A los 7 meses se inició HCT(3 mg/K/día) y alimentación con baja carga renal de solutos (NAN-1 al 10%, 110mOsm/L) con lo cual logra natremias estables entre 140-145 mEq/L.Este tratamiento se mantiene hasta la edad de 1año y 8meses momento en el que por insuficiente incremento ponderal (P/T< p3) se inicia DDAVP 50ug/d vo y se elimina restricción dietaria, logrando OsmP y OsmU normales, disminución de la poliuria y recuperación de peso (P/E p3-10).

Conclusión:la HCT asociada alimentación con baja carga renal de solutos es una alternativa terapéutica segura y efectiva en el manejo del lactante menor con diabetes insípida central.

P 28 INCIDENCIA DE HIPOGLICEMIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS NO-CRÍTICOS DURANTE FINES DE SEMANA COMPARADO CON DÍAS DE SEMANA

Vargas P, Samtani S, Kuschel J, Ruedi D, Strodthoff P, Rettig F, Glasinovic JC
Hospital Padre Hurtado, Santiago.

Existe evidencia que demuestra que durante los fines de semana aumentan las complicaciones y la mortalidad de pacientes hospitalizados.El manejo de las glicemias intrahospitalarias se considera un importante indicador de calidad además de existir un creciente número de reportes que demuestran el beneficio de un control óptimo de esta.

OBJETIVOS: 1.-Evaluar si existe diferencia en la incidencia de hipoglicemias en pacientes hospitalizados no críticos, que requieran control de glicemias según un protocolo de insulina determinado, durante días de semana en comparación con fines de semana.

2.- Estimar cuales son los grupos de pacientes con mayor riesgo de presentar hipoglicemias durante la hospitalización en fines de semana.

DISEÑO Y METODO: Se realizó un estudio prospectivo observacional donde se incluyeron pacientes adultos hospitalizados en una unidad no crítica, sujetos a control de glicemias mediante un protocolo de insulina determinado.Se registraron datos demográficos, diagnostico principal, comorbilidades, laboratorio general, controles de glicemia capilar, tipo de esquema y requerimientos de insulina.Los datos fueron expresados en porcentajes, promedio y desviación estándar, días expuestos, días con hipoglicemia durante el fin de semana y semana(HGT <70), y se calculo el odds ratio e intervalo de confianza (95%). Se realizaron las pruebas de chi cuadrado y t de student según correspondiese.

RESULTADOS: Se reclutó un total de 84 pacientes, con un promedio de edad de 68 años, con un índice de Charlson promedio de 6(ajustado por edad),con un promedio de seguimiento de 5,4 días.De un total de 442 Días expuestos al protocolo de manejo de glicemias, 202 correspondieron a fines de semana y 240 a días de semana. Se registró un total de 44 días con hipoglicemia (10%),de los cuales 28/202 (13%)corresponden a fin de semana y 16/240 (6%)a días de semana ,OR 2,25 IC 95%1,18-4,3 p=0,013.Los pacientes con mayor riesgo de presentar hipoglicemia fueron los pacientes con Enfermedad renal crónica moderada a severa (etapa 3-4), en hemodiálisis crónica y en los que se uso esquemas basal-bolo.

CONCLUSIONES: Los pacientes no críticos, hospitalizados y sujetos a control de glicemias según un protocolo estándar de insulina, tienen mayor riesgo de presentar hipoglicemias durante los fines de semanas en comparación con los días de semana, lo cual refleja la necesidad de generar medidas que permitan prevenir estos eventos, sobre todo en grupos de mayor riesgo.

P 29 ASOCIACIÓN DE MARCADORES DE APOPTOSIS E INFLAMACIÓN Y PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y BIOQUÍMICOS EN SUJETOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Mónica Andrews, Miguel Arredondo, Manuel Olivares
Laboratorio de Micronutrientes. INTA, Universidad de Chile.

Objetivo: Determinar la expresión genes de inflamación y apoptosis y su correlación con parámetros bioquímicos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con estado nutricional normal u obesidad.

Metodología: Se estudió 11 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con estado nutricional normal (DM), 15 pacientes DM2 obesos (DMOB) y 20 controles (C). Fueron evaluados antropométricamente y se les determinó en ayunas: glicemia, perfil lipídico, hemoglobina glicosilada y parámetros de estrés oxidativo. Y en células mononucleares periféricas (CMPs) se cuantificó la abundancia relativa de los RNAm de TXNIP, IL-6, TNF-α e IL-1β mediante qRT-PCR. Resultados: La glicemia y la hemoglobina glicosilada fue significativamente más alta en pacientes DM2 y DMOB (ANOVA de una vía, $p<0.001$). La actividad de Hem Oxigenasa fue mayor en los sujetos DM (ANOVA de una vía, $p<0.001$). La expresión de TXNIP se encontró elevada sólo en sujetos DM (Kruskal Wallis, $p<0.001$), en cambio la abundancia de los RNAm de IL6 y TNFα se observó elevada tanto en DM como en DMOB (Kruskal Wallis, $p<0.0001$). El RNAm de IL1β sólo se encontró elevado en DMOB (Kruskal Wallis, $p<0.001$). La expresión de TXNIP se correlacionó positivamente con la glicemia en ayunas en DM ($r= 0.71$, $p=0.03$).

Conclusiones: La condición de diabetes independientemente del estado nutritivo constituye un riesgo para el aumento de marcadores de apoptosis y de inflamación, por lo que el control de las alteraciones metabólicas es de importancia para la prevención de las complicaciones.

Financiado por Fondecyt 3130375

P 30 PRINCIPALES ASPECTOS DE LA DISFUNCIÓN SEXUAL EN PACIENTES DIABÉTICAS

Lilian Sanhueza, Yancarla Maldonado, Daniel Moreno, Tamara Alarcón, Mauricio Salas
Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago.

Introducción: La disfunción sexual (DS) de la mujer diabética es un tema poco estudiado. La evidencia disponible documenta diferencias interesantes en este aspecto.

Objetivo: Determinar la prevalencia de DS en diabéticas tipo 1 (DM1) y tipo 2 (DM2).

Pacientes y Método: 24 pacientes, 9 DM1 y 15 DM2 en control en Policlínico de Diabetes fueron entrevistadas bajo consentimiento. Criterios de inclusión: Edad entre 18-75 años, pareja estable más de un año, y diagnóstico de DM mayor a un año. Criterios de exclusión: Tratamiento con antidepresivos. Se aplicó la encuesta validada por Rosen et al. Female Sexual Function Index (FSFI) en español, de 19 preguntas que evalúan 6 dominios de la función sexual: Deseo, lubricación, excitación, orgasmo, dolor y satisfacción. Cada dominio tiene un puntaje de 0 a 6, mayor puntaje indica mejor función. Puntaje total de 26 o menos diagnostica DS. Se registró control metabólico, perfil lipídico, creatinina y hemoglobina glicosilada.

Resultados: Edad promedio de las pacientes fue 50,8±13,5 años. Promedio de duración de la diabetes fue 15,7±10 años. La HbA1C fue 8,9 %±1,7. El IMC fue 31,3 Kg/m2±5,7. La creatinina fue de 0,9 mg/dl±0,4. Colesterol total 189,7 mg/dl±45,7, HDL 53,9 mg/dl ±10,5, LDL 108,3 mg/dl ±29,8, triglicéridos 164,1 mg/dl±29,8. Un 54,1% de las pacientes eran menopáusicas. Un 58,3% de ellas sufrían de hipertensión arterial. Los resultados de la aplicación del FSFI fueron divididos según estado menopáusico. El puntaje promedio de las premenopáusicas fue 28,9±6,3. Los puntajes obtenidos respecto a: Deseo 3,7±1,4, excitación 4,7±1,1, lubricación 5,4±1,1, orgasmo 4,6±1,6, satisfacción 5,2±1,2, y dolor 5,4±1,2. En este grupo de mujeres un 18,1% registró puntaje menor a 26 en el FSFI, y un 11,1% declaró que el problema sexual le generaba distrés. En el grupo de postmenopáusicas, el puntaje total del FSFI fue 23,9±5,7. Los puntajes según dominio de la función sexual deseo fueron 3,0±1,2, excitación 3,0+1,4, lubricación 4,02± 1,32, orgasmo 3,9±1,5, satisfacción 4,7±0,9 y dolor 4,92±1,54. Un 61,5% obtuvo puntaje total menor a 26, y un 38,4% refirió distrés. Se le consultó a las pacientes si un médico les había preguntado alguna vez sobre su sexualidad. El 100% refirió que nunca les habían preguntado.

Conclusiones: La DS alcanzó un 41,7%. Es importante constatar la presencia de la DS durante la consulta, ya que simples intervenciones que contribuirán a mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes.

P 31 EVALUACIÓN DE VILDAGLIPTINA/METFORMINA EN PACIENTES CHILENOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DMT2). ESTUDIO EN VIDA REAL

Godoy G., Yenez A., Gutiérrez V., Montesinos M.
Consulta privada.

Objetivos: evaluar eficacia y seguridad del uso de vildagliptina metformina en pacientes DMT2 chilenos después de 12 semanas de tratamiento. Objetivo primario: Cambio de hemoglobina glicosilada (HbA1c) desde el inicio y a 12 semanas de tratamiento.

Objetivos secundarios: 1. Describir perfil de paciente que ha recibido Vildagliptina. 2. Evaluar cambios en Glicemia de ayuno, hipoglicemias, y peso durante el tratamiento y compararlo con históricos del mismo paciente. 3. Evaluar discontinuaciones, tolerancia y satisfacción a Vildagliptina/Metformina

Diseño experimental: Estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo, comparativo pre y post tratamiento con Vildagliptina/Metformina. Autorizado por comité ética.

Material (o Sujetos) y Métodos; DMT2 mayores de 18 años, inadecuadamente controlados con metformina con o sin sulfonilurea que fueron cambiados a Vildagliptina/Metformina y que tuvieran datos disponibles confiables de al menos 6 meses previos a cambio de terapia y durante al menos 12 semanas después del cambio. Comparación se estableció entre variables pre y post tratamiento del mismo paciente. Se consignó tolerabilidad y satisfacción del paciente.

Resultados: Se evaluaron 103 pacientes. Edad promedio 63 años, 47% hombres, con 6 años de duración promedio de diabetes y 2,7 años de tratamiento promedio. 66% con antecedentes familiares de diabetes, con IMC promedio de 30. El 81% declaró seguir dieta y 38% ejercicio. 71% era Hipertenso, 70% dislipidémico, 44% con complicación diabética previa (39% microvasculares y 19% macrovasculares). La HbA1c promedio pre y post Vildagliptina/Metformina fue de 8,3 y 7,2% respectivamente. Glicemia de ayuno promedio pre y post tratamiento fue de 176 y 133 mg/dl. Hipoglicemias pre y post tratamiento fueron 23 y 3. Estos cambios fueron estadísticamente significativos ($p<0.0001$). Cambio de peso promedio pre y post tratamiento fue de 80 y 79 kilos respectivamente (no significativo p 0,924). 99% de los pacientes tuvo buena tolerancia al medicamento y 94% se declaró satisfecho con terapia. Hubo 2 casos que discontinuaron terapia.

Conclusiones: Mejor control metabólico en pacientes chilenos con DMT2 tratados con Vildagliptina/metformina que con metformina con o sin sulfonilurea asociada, con menos riesgo de hipoglicemia y sin cambio de peso, sin complicaiones, bien tolerado y alto grado de satisfacción percibido por los pacientes.

P 32 CARACTERIZACIÓN DEL DEBUT DE DIABETES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN SERVICIOS DE ADULTO DE UN HOSPITAL CLÍNICO DOCENTE

Pamela Apablaza, Gloria López, Pilar Durruty, Ma. Gabriela Sanzana, Regina Vargas, Patricia Gómez, Marcela Candia, Paloma Rodríguez, Alba González
Hospital Clínico Universidad de Chile.

OBJETIVOS Caracterizar el diagnóstico inicial de diabetes (DM) en adultos ingresados a un hospital clínico docente, entre 1/07/2012 y 31/07/2013

DISEÑO EXPERIMENTAL Estudio descriptivo

SUJETOS Y METODOS Revisión fichas clínicas y/o entrevista a paciente. Criterio inclusión: diagnóstico DM por primera vez al ingreso o durante hospitalización, sin antecedente de la enfermedad. Se consideró DM a pacientes con: hiperglicemia persistente (>126 mg/dl) más hemoglobina glicosilada≥6.5%. Criterio exclusión: diabetes gestacional, datos incompletos. Valores expresados en promedio±DS y (rango)

RESULTADOS 48 pacientes, correspondiente al 11% de los diabéticos evaluados por interconsultas al servicio (total casos 434). Sexo masculino 60%. Edad 54± 15 años(18-81), 86% >45 años. Antecedente familiar de diabetes 50%; 0,7±0,9 familiares DM por paciente. Mujeres: 45% historia diabetes gestacional y/o macrosomía. Morbilidad previa: 80%:≥1; 29% HTA, 10% gota, 10% hígado graso, 6% dislipidemia, 2% enfermedad arterial oclusiva, 2% cardiopatía coronaria y 4% accidente cerebrovascular. Hábitos: Tabaco 37%; alcohol 63%. Tipo de Diabetes: 92% DM2 y 8% DM1. Cuadro clínico previo 85% poliuria, 82% polidipsia, 44% polifagia y 78% baja de peso. IMC 27±5(18-36); IMC>25: 68%. El 58% tuvo evento clínico asociado a la DM: infección 17%, evento macrovascular 17%, descompensación patología de base 6%, otros 18%. Laboratorio: glicemia 380±189mg/dl, colesterol total 181±65mg/dl, LDL-C 96±42mg/dl, HDL-C 40±18mg/dl, TG 366±580mg/dl, pH 7,3±0,1; bicarbonato 21±6mg/dl, sodio corregido 140±5mEq/L, potasio 4±0,7mEq/L, osmolaridad calculada 302±14. Hemoglobina glicosilada>10%: 71% y >14%: 12.5%. Clearence creatinina >60 ml/min: 90%. Glucosuria 86%, proteinuria 14%, cetonuria 54% y cetonemia 52%. Síndrome hiperosmolar 8%, cetoacidosis 6%, síndrome mixto 2% y cetosis simple 19%. Fondo de ojo realizado en 27%; sin RD. Tratamiento al alta insulina 85% (sólo insulina 55%, insulina+metformina 28%), metformina 11%, metformina+inhibidor DPP-4, 2%, metformina+sulfonilurea 2%. No hubo fallecidos

CONCLUSIONES 1 de cada 10 DM evaluados correspondió a debut; fue más frecuente en hombres y pacientes >45 años. Mayoría DM2, sin cuadro desencadenante. Cuando este se presentó, fue más frecuente infección y evento macrovascular. Urgencia metabólica 17%. Mayoría tuvo síntomas de hiperglicemia previa y sobrepeso u obesidad, lo que implica diagnóstico tardío. Tratamiento al alta, insulina en casi todos los pacientes.

P 33 DIABETES MELLITUS EN NIÑOS MENORES DE 3 AÑOS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL DEBUT Y EVOLUCIÓN EN COMPARACIÓN CON NIÑOS ENTRE 3 Y 6 AÑOS

C. Valdés , A. Ávila, N. Unanue, MI Hernández

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

Introducción: Durante los últimos años ha aumentado la incidencia de diabetes mellitus 1 (DM1) especialmente a expensas del diagnóstico en niños menores de 5 años, reflejando una forma más precoz y agresiva de enfermedad autoinmune. Objetivo: Describir las características al debut de Diabetes Mellitus 1 (DM1) y su evolución posterior en menores de 3 años y compararlo con el grupo entre 3 y 6 años, que se controlan en nuestro centro.

Diseño experimental: Estudio descriptivo retrospectivo

Material y Métodos: Revisión de antecedentes clínicos y de laboratorio de todos los pacientes menores de 6 años, que debutaron con DM1 entre 1995 y 2012.

Resultados: Se analizaron 45 historias. Distribución por sexo: 22 varones (49%) y 23 mujeres (51%).16 pacientes (36%) fueron menores de 3 años y 29 (64%) menores de 6 años. Edad promedio al diagnóstico: 2,19 años en menores de 3 años y 4,33 entre 3 y 6 años. 29 pacientes (67%) se presentaron con cetoacidosis diabética, de los cuales 11 (38%) fueron menores de 3 años. Los menores de 3 años presentaron disminución de peso significativa previo al ingreso (0,95 versus 3,3 kgs, p=0,034) .No hubo diferencias entre ambos grupos en la gravedad de presentación, ni en los parámetros clínicos ni de laboratorio evaluados al debut: días de síntomas previo a la consulta (27,5 vs 28,3 días, p=0,93), Glasgow (14,87 versus 14,68, p=0,58), pH (7,23 versus 7,22, p=0,819), hemoglobina al debut (14,2 vs 14%, p=0,76). La duración de la hospitalización fue mayor en los menores de 3 años (6,2 vs 4,6 días p= 0,025). Durante la evolución, no se observó diferencias en la dosis de insulina ni en los niveles de Hb1Ac entre ambos grupos. Sin embargo, al analizar por separado a los lactantes (menores de 2 años, n=6), se observó que los requerimientos de insulina ajustados por peso fueron significativamente menores con respecto al resto de los pacientes (0,51 U/kg vs 0.89 U/kg p=0.005).

Conclusión: En nuestro centro, los nuevos casos de DM1 en el preescolar no presentaron diferencias en cuanto a la gravedad de inicio, ni en la evolución posterior, comparados con escolares menores de 6 años. Los menores de 2 años presentaron requerimientos de insulina ajustados por peso más bajos que el resto de los casos.

P 34 AUMENTO EN LA INCIDENCIA DE DIABETES MELLITUS 1, DURANTE LA PANDEMIA POR VIRUS INFLUENZA H1N1 EN LA ZONA ORIENTE DE SANTIAGO

C. Valdés [1], N. Unanue [1,2], M.I. Hernández [1,2], R. García 1, M. Castro [2], L. Vásquez [2], G. Iñiguez, V. Mericq [1,2]

[1].*Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Clínica Las Condes.*

[2] *Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes.*

Hipotésis: La infección por el virus de la influenza A H1N1 puede asociarse a daño de células beta, lo que lleva a un aumento en la incidencia de DM1 en población pediátrica.

Diseño experimental: Estudio descriptivo retrospectivo.

Material y métodos: pacientes menores de 18 años, con historia de debut de diabetes mellitus 1 entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 2012 en Clínica las Condes y que tuvieran residencia en la zona oriente de Santiago. Se consignó antecedentes clínicos, y de laboratorio incluyendo detección de virus H1N y panel de anticuerpos para diabetes. Para el análisis estadístico se dividió a los pacientes por año de debut en dos grupos: aquellos que debutaron entre 2009 y 2010, y los que lo hicieron el resto del tiempo evaluado.

Resultados: De un total de 58 pacientes, el 45% se presentó entre 2009 y 2010 (19 y 26% respectivamente), concomitante a la epidemia de influenza H1N1 en la misma zona y grupo etáreo. No hubo diferencias en la edad de presentación, sexo ni en los resultados de laboratorio al debut. Se solicitó panel de anticuerpos para diabetes en el 69% de los casos, resultando negativos en el 46% de los pacientes del grupo 2009-2010 versus el 16% en el resto de los casos. El antecedente de infección por virus influenza fue certificado con serología sólo en un caso de los que se presentaron en 2009-2010.

Conclusiones. Se demuestra el aumento de incidencia de DM1, concomitante al brote de influenza H1N1. La ausencia de autoanticuerpos en la mayoría de los pacientes que debutó en 2009-2012 sugiere un efecto citopático del virus influenza A H1N1 sobre la célula pancreática. La amplia gama de presentación de la infección por virus influenza H1N1 obliga a ampliar el criterio de búsqueda serológica, más allá de los síntomas clásicos de influenza Estudios prospectivos que objetiven serológicamente la infección por virus influenza H1N1 en nuevos casos de DM1 podrían demostrar si esta asociación es causa-efecto.

P 35 INCIDENCIA DE DIABETES GESTACIONAL (DG), PRESENCIA DE FACTORES DE RIESGO PARA SU DESARROLLO Y MORBILIDAD PERINATAL ASOCIADA

Mario Montecinos; Sr. Emilio Medina

Escuela de Obstetricia y Neonatología, Facultad de Medicina, Universidad Diego Portales; Centro de Salud Familiar Recreo, Comuna de San Miguel, Santiago de Chile

El aumento progresivo de la obesidad y su estrecha asociación con el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 ha determinado un aumento en la frecuencia de la DG. Ésta última aparece, especialmente, en mujeres con factores de riesgo claramente identificables, quienes por cambios propios del embarazo incrementan la insulinorresistencia y las cifras de glucemia, lo que repercute en el desarrollo del feto y puede ser causa del incremento de la morbimortalidad maternal y perinatal.

OBJETIVOS: Ante la falta de datos recientes de incidencia de DG en nuestra población, se realizó estudio retrospectivo para estimarla, como también establecer la presencia de factores determinantes de DG y las consecuencias mórbidas al finalizar los embarazos.

SUJETOS Y MÉTODOS: Se revisaron 24 fichas médicas de todas las mujeres con DG que tuvieron un hijo único durante los doce meses anteriores al estudio controladas en el policlínico Recreo. Se recolectaron datos sobre antecedentes generales personales, antropometría, parámetros de laboratorio, parámetros ginecobstètricos, forma de finalización del embarazo y morbilidad observada. Se formó grupo control 2:1 (50 pacientes). Se consideró DG con dos glicemias basales > a 105 mg/dL o con glicemia posterior a carga oral de 75 g de glucosa (TTOG) > a 140 mg/dL. Las variables en estudio se analizaron individualmente utilizando test de Fisher (F) y ANOVA.

RESULTADOS: La incidencia de DG fue 6,6%. En DG hubo mayor frecuencia significativa de obesidad (F 0,017) y de cesáreas (F 0,29 n. s.). En ambos grupos sin significación: madres son solteras o convivientes, con estudios medios completos, 1-2 gestas previas, parto actual de término. Sin preeclapsia o colestasia ni sufrimiento fetal o mortalidad perinatal.

CONCLUSIONES: La incidencia de DG es importante y la obesidad es significativo factor asociado, con tendencia a la resolución por cesárea.

P 36 PIGMENTACIÓN CUTÁNEA COMO MANIFESTACIÓN AISLADA Y TARDÍA DEL SÍNDROME DE RESISTENCIA A HORMONA ADRENOCORTICOTROPINA. CASO CLÍNICO

Felipe Valenzuela, José Manuel López, Alejandra Tapia y Cristian Carvajal

Departamento de Endocrinología, Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile.

Caso clínico:

Mujer de 30 años que consulta por hiperpigmentación generalizada notoria desde hace 6 meses. Historia no significativa. A los 13 años apendicetomía bien tolerada. Reglas regulares. G1P0A1. Sin antecedentes familiares. Al examen normotensa con hiperpigmentación de piel y mucosa bucal. Caracteres sexuales normales.

El estudio bioquímico muestra cortisol normal con ACTH marcadamente elevada. Post 1 mg de dexametasona cortisol suprime. La administración de 250 µg im de ACTH 1-34, estando bajo la supresión de dexametasona, muestra respuesta parcial de cortisol. RM de región selar y suprarrenales normales.

	Nov 2012	Dic 2012	Mar 2013	May 2013
F 9 AM (6,2-19,4 µg/dL)	14,1	13,5	5,6	
ACTH 9 AM (10-60 pg/mL)	1078	703	35,6	
F 9 AM (post 1 mg Dexa) (<1,8 µg/dL) F 10 AM (1 h post ACTH) (>18 µg/dL)				0,4 7,7
F libre U 24 h (13,2-106,7 µg/g Crea)	49,9			

Con diagnóstico de resistencia a ACTH inicia prednisona 5mg PM, disminuyendo la hiperpigmentación y ACTH plasmático.

La secuenciación del exón 2 del gen del receptor de melanocortinas tipo 2 (MC2R) y los exones 2,3 y 4 del gen de la proteína accesoria del MC2R (MRAP) no mostró alteraciones.

Comentario

La resistencia a ACTH incluye el síndrome triple A y la deficiencia familiar de glucocorticoides ambos caracterizados por déficit aislado de glucocorticoides que debuta tempranamente. En el síndrome triple A aparece además alacrimia y acalasia.

Este caso corresponde clínica y bioquímicamente a déficit familiar de glucocorticoides (DFG), siendo el tercero comunicado en Chile. Nuestra paciente, diferentemente, debutó en edad adulta por pigmentación sin insuficiencia suprarrenal clínica.

Las mutaciones de los genes MC2R y MRAP dan cuenta del 45% de los casos descritos de DFG. Aun con un análisis genético exhaustivo, un 40% permanece sin mutaciones identificables, tal como nuestra paciente.

De los 3 casos comunicados en Chile, éste es el primero en adultos, señalando que la presentación monosintomática tardía no descarta la resistencia a ACTH y amerita el estudio bioquímico. La hipersecreción de ACTH compensatoria es un riesgo para desarrollar síndrome de Nelson, además del un potencial rol nocivo para el feto en un eventual embarazo. La respuesta supresora a prednisona permitiría un buen manejo a largo plazo de estas situaciones.

P 37 RECUPERACIÓN DE EJES HIPOFISIARIOS EN MACROPROLACTINOMAS TRATADOS CON AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

E. Millar [1,2], C. Utreras [1,2], R. Díaz [1], M. García [1], D. Rojas [2,3], J. Véliz [1,2], N. Wohllk [1,2,3,4]

[1]. *Sección de Endocrinología, Hospital del Salvador.* [2]. *Facultad de Medicina Universidad de Chile.* [3]. *Instituto de Neurocirugía Asenjo.* [4]. *Instituto IEMA.*

Introducción: Los prolactinomas son los tumores hipofisiarios más frecuentes, la mayoría microprolactinomas. Los macroprolactinomas (MP, ≥ 1 cm) además de los síntomas de hiperprolactinemia, pueden presentar efecto de masa o hipopituitarismo (HP). Los agonistas dopaminérgicos (AD) son el tratamiento de elección, normalizan los niveles de prolactina (PRL) y reducen el tamaño tumoral (TT), con ello pueden recuperarse los ejes hipofisiarios afectados (EHA).

Objetivos: Determinar la prevalencia de HP en MP y la recuperación de EHA con AD.

Diseño experimental: Estudio retrospectivo. Pacientes y Método: Se revisaron 116 fichas clínicas de pacientes con MP diagnosticados entre 1991-2011 tratados con AD y mínimo 2 años de seguimiento. Se excluyeron 51 pacientes por cirugía de hipófisis, 3 por radioterapia y 17 por falta de seguimiento, quedando 45 pacientes para estudio. Se definió déficit tirotropo(DT) T4L < 0,8 ng/dL, déficit corticotropo(DC) cortisol plasmático < 5µg/dl o test de estimulación con ACTH < 18µg/dl, déficit somatotropo(DS) IGF1 < a límite inferior para edad y sexo; déficit gonadotropo(DG) testosterona total < 3 ng/mL con FSH y LH normal o baja (hombres); amenorrea en premenopáusicas y FSH baja en postmenopáusicas. Respuesta favorable a AD fue definida: PRL < 25 ng/mL o TT <50% del inicial. Se registró PRL cada 3-6 meses y evaluación anual de EHA. Análisis estadístico Chi2.

Resultados: La edad promedio fue 36 ±15 años, mujeres/hombres: 1,5/1, PRL diluida (mediana) 718 ng/mL(Rango 88,4-25.000), TT (mediana): 23 mm (Rango: 10-70). 38 pacientes recibieron cabergolina y 8 bromocriptina. (1 paciente con tratamiento asociado). Al diagnóstico el principal EHA fue el gonadotropo en 41 de 45 pacientes (91,1%), seguido de DT 35,5%, DS 29,4% y DC 17,8%. Normalizaron PRL 41 de 45 pacientes, en un promedio de 8,8±6,7 meses (Rango 2-36); 3 de los 4 que no normalizaron PRL disminuyeron significativamente TT. De los pacientes con respuesta a AD, 79,3% recupera DG, 42,9% DC, DT 13,3%. No fue posible establecer recuperación de DS dado registro insuficiente.

Conclusiones: Nuestro estudio confirma la efectividad de los AD en la recuperación de DG en MP. La baja prevalencia de DS podría explicarse porque no se determinó IGF1 en todos los pacientes y no se realizaron test de estimulación para GH. La evaluación de EHA en el seguimiento de MP con AD es útil porque permite evitar reemplazo hormonal innecesario al detectar recuperación de EHA.

P 38 DIABETES INSÍPIDA EN PACIENTE CON MIELOFIBROSIS 1ª Y MONOSOMÍA 7

Barberán M, Cid P, Suárez C, Contreras C, Liberman C

Sección Endocrinología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Hombre, 60 años con antecedentes de Mielofibrosis 1ª diagnosticada año 2011, con requerimientos de politransfusión. Presenta cuadro de 1 año de evolución de astenia, baja de peso, nicturia y polidipsia, con exacerbación los últimos 3 meses asociados a episodios de lipotimia, por lo que se hospitaliza. Al examen físico: Bradipsíquico (Glasgow 15), taquicárdico, febril (38.6ºC), normotenso. Destacaba palidez e hidratación límite de piel y esplenomegalia. Las primeras 72 horas evoluciona con compromiso cualitativo de conciencia y poliuria (4-5 L/día). Exámenes revelan bicitopenia (Hb 7.7 g/dl y leucocitos 3120), hipernatremia 150 mEq/L con aumento a 166 mEq/L en 24 horas, densidad urinaria 1010, glicemia 97 mg/dL, creatinina 0.7 mg/dL, calcio 7.8 mg/dL, albúmina 2.8 g/dL, LDH 1252 U/L, ferritina 1702 ng/ml, hemocultivos negativos. Se realiza test de restricción hídrica confirmando Diabetes insípida central (DIC). Se completa estudio: cortisol 8 AM 15.6 ug/dL, prolactina 32.2 ng/mL, TSH 2.6 mUI/L, T4L: 0.65 ng/dL, RM silla turca: pérdida hiperintensidad de señal T1 en neurohipófisis y realce heterogéneo de hipófisis. Biopsia médula ósea concordante con síndrome mieloproliferativo crónico, mielofibrosis (+++), hemosiderosis (+++). Cariotipo: monosomía 7 con mutación JAK2 negativo y 2% de blastos por citometría de flujo. Se maneja con ingesta de agua libre más aporte parenteral con solución isotónica y Desmopresina 2 ug SC y luego 240 ug SL, evolucionando con normalización de natremia y sin poliuria. Se indica quimioterapia asociada a corticoides. La DIC es la causa más común de diabetes insípida y se produce por falla en síntesis o secreción de vasopresina. La destrucción de áreas hipotalámicas o neurohipofisiarias que sintetizan vasopresina son responsables de su forma "permanente". Las etiologías en adultos pueden ser adquiridas o congénitas, siendo más frecuentes debido a neoplasias 1ª (30%), idiopáticas (25%) o post traumáticas (17%). Más raras son 2ª a metástasis por cáncer de mama, leucemias o síndromes mielodisplásicos (8%). Hay escasa evidencia de asociación a Mielofibrosis, postulando mecanismos de infiltración y/o isquemia, siderosis hipofisiaria o hematopoyesis extramedular, pudiendo ser su forma de presentación. Además está descrita la asociación entre neoplasias hematológicas, aberraciones cromosómicas como monosmia 7 e inv (3) (q21q26) y desarrollo de DI.Estas alteraciones se asocian a menores tasas de remisión clínica y peores resultados.

P 39 ACROMEGALIA: MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y SU IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA EN UN GRUPO DE CASOS

María Soledad Báez, Bárbara Peña, Karina Quintanilla, Felipe Solari, Javier Alburquerque
Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar, Universidad de Valparaíso.

INTRODUCCIÓN. En la acromegalia el exceso crónico de hormona de crecimiento determina cambios en la apariencia física, compromiso cardiovascular y metabólico, entre otros. Estas manifestaciones se asocian a aumento de la morbimortalidad y a disminución en la calidad de vida.

OBJETIVO. Describir las características clínicas, bioquímicas y la calidad de vida de individuos acromegálicos.

MATERIAL Y MÉTODO. Estudio descriptivo que evaluó manifestaciones clínicas, ecocardiograma transtorácico y un cuestionario de calidad de vida para pacientes acromegálicos (AcroQoL).

RESULTADOS. Se incluyó 17 sujetos, 10 mujeres y 7 varones, entre 22 y 71 años, con un promedio de 7 años de evolución de la enfermedad. Once sujetos habían recibido tratamiento quirúrgico. Se encontró criterios de control bioquímico en 2 casos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron cambios físicos (17), hipertensión arterial (14) e hiperglicemia (12). Se realizó ecocardiograma en 11 sujetos, encontrándose hipertrofia ventricular izquierda en 7 y disminución de la función sistólica en 2 casos. Quince individuos respondieron el cuestionario AcroQoL, el puntaje global promedio fue de 45,15%, la dimensión física fue afectada en un 48,13%, la dimensión psicológica en un 43,45%, la sub-área de apariencia física fue afectada en un 32,62% y la de relaciones interpersonales en un 54,29%.

DISCUSIÓN. Las manifestaciones clínicas fueron similares a lo descrito internacionalmente. El compromiso cardiaco fue menor a lo esperado. La calidad de vida está disminuida de forma global en este grupo, siendo las relaciones interpersonales el área más afectada y, la apariencia física la menos afectada.

CONCLUSIONES. El impacto deletéreo en la calidad de vida en este grupo de sujetos podría explicarse por la falta de control de la enfermedad; el diagnóstico y tratamiento oportuno de ésta podría contribuir a mejorar este aspecto.

P 40 PROLACTINOMA INVASOR GIGANTE CON BUENA RESPUESTA A TRATAMIENTO MÉDICO

M. Candia, M. Atkinson, M. Arias
Servicio de Endocrinología, Hospital Las Higueras, Talcahuano.

Hombre 36 años, sano. Consulta a otorrino por un mes de cefalea frontal, congestion nasal y epistaxis. Se estudia con TAC senos paranasales: velamiento completo de seno etmoidal de aspecto expansivo. Nasofaringoscopía: tumor en zona posterior de fosa nasal que ocupa 50% del lumen a derecha y 80% a izquierda, coanas libres. RNM cerebro e hipófisis: proceso expansivo de región selar, isointenso en T2 Y T1, de 5,6cms en plano sagital que ocupa totalidad de seno esfenoidal, coanas , celdillas etmoidales y cisterna supraselar, compresión quiasma óptico y seno cavernoso derecho. Campo visual: hemianopsia bitemporal. Laboratorio: Prolactina 8.242ng/ml (repetida y diluda 1/100); TSH 2,45uU/ml; T4 8,67ug/dl; Cortisol am19ug/dl; glicemia 101mg/dl; ELP normal; Testosterona 65,7ng/dl, Cr 0,6; GH 0,09; IGF 1 204 . Se diagnostica Prolactinoma gigante e inicia Cabergolina 0,5mg día. Al mes prolactina 236 ng/ml; con resto de eje hormonal normal y a los 5 meses prolactina 65 ng/ml. RNM a los 6 meses: proceso expansivo selar de 2,7 cm, con expansión anteroinferior, ocupación parcial seno esfenoidal y seno cavernoso derecho, cisterna supraselar con amplitud adecuada, sin compromiso quiasma. Campo visual: franca mejoría. Ecocardiograma:normal.

DISCUSION: Se denomina prolactinomas invasores gigantes a prolactinomas > de 4 cms, con prolactina > de 1000 ng/ml y síntomas por efecto de masa. Representan 0,5 a 4,4% de tumores hipofisiarios, con relación hombre/mujer 6.5/1. Edad media 42 años. Producen alteraciones del campo visual u oftalmoplegia por compresion de nervio óptico y craneales. Extensión más común es supraselar pero pueden extenderse hacia senos esfenoidal o cavernoso. Menos común a lobulos frontales, con desordenes de comportamiento y convulsiones y extensión al nasofarinx con epistaxis. Hay pocos estudios con grandes series sobre el manejo de estos tumores. La cabergolina, por eficacia y buena tolerancia se ha postulado como tratamiento de primera línea, incluso con compromiso de campo visual. Hay 5 series de prolactinomas gigantes manejados con cabergolina con dosis entre 1.5 a 4.5 mg/semanal. En la mayoría ha sido bien tolerada, logrando disminución de tamaño tumoral, mejoría/normalización del campo visual, recuperación de la líbido y de testosterona. No se ha asociado a valvulopatia significativa. Presentamos el caso de un hombre con prolactinoma gigante invasor , que ha tenido buena respuesta a dosis altas de Cabergolina.

P 41 TRATAMIENTO MÉDICO DE ACROMEGALIA: EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DR. GUSTAVO FRICKE DE VIÑA DEL MAR

María Soledad Báez, Sonia Baeza, Javiera Godoy
Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar. Universidad de Valparaíso.

INTRODUCCIÓN. La acromegalia es una enfermedad multisistémica debida al exceso crónico de hormona de crecimiento (GH) que aumenta la morbimortalidad, la que puede ser disminuida con un tratamiento oportuno.

OBJETIVO. Describir la evolución clínica y bioquímica de sujetos acromegálicos que reciben terapia con análogos de somatostatina (ASS).

MATERIAL Y MÉTODO. Estudio descriptivo de sujetos acromegálicos antes y después de iniciada la terapia con ASS. Se consideró respuesta clínica en síntomas, presión arterial, glicemia, concentración plasmática de GH aleatoria e IGF-1 (Insulin like growth factor-1).

RESULTADOS. Se evaluó 10 sujetos, con un promedio de 9 años de evolución de la enfermedad. El tiempo de uso de ASS varió entre 4 y 19 meses, con un 88,19% de cumplimiento de la terapia. En 4 casos fue tratamiento primario y en 6 fue postoperatoria. Se logró mejoría clínica en 7 casos, disminución de presión arterial en 4, de la glicemia en 6 casos, GH < 2,5 ng/ml en 7 y disminución de IGF-1 a rango normal para edad y sexo en 5 casos. Cuatro sujetos presentaron reacciones adversas, que fueron locales (2) y gastrointestinales (2).

DISCUSIÓN. La terapia con ASS demostró una eficacia clínica en 7 de 10 pacientes y bioquímica en 5 de 10, algo menor que lo esperado, lo que podría explicarse por el tamaño pequeño de la muestra y la corta duración del seguimiento que en algunos casos no permitió titular la dosis del fármaco. La tolerancia y adherencia fue adecuada en este grupo de pacientes.

P 42 DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE ALTERACIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISIARIO EN 46 PACIENTES PEDIÁTRICOS TRATADOS POR TUMOR CEREBRAL

Garfias Carolina , Godoy Claudia

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile. Servicio de Endocrinología Pediátrica, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Rio.

Objetivos: Describir los déficits de hormonas hipofisiarias en pacientes pediátricos tratados por tumor cerebral.

Método: Revisión de fichas de pacientes pediátricos atendidos en la Unidad de hematooncología de la Pontificia Universidad Católica de Chile y Hospital Dr. Sotero del Rio entre los años 1994 y 2012.

Resultados: De un total de 63 pacientes £18 años con diagnóstico de tumor cerebral, se obtuvieron datos de 46. La edad al diagnóstico x6,8 años(0,1-16,4). 30 hombres (65%). Tiempo de seguimiento de 6,05 años (0,3-17,6). 84% recibió radioterapia craneal,con dosis de radiación >45Gy. 30/46(65%) tuvieron control endocrinológico durante y/o después del tratamiento. De los 16 sin control endocrinológico, 5 fallecieron. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor y la derivación a endocrinología fue de 1,7 años (rango 0-8). 25 de 30 pacientes evaluados (83,3%) tuvieron alteración de alguna de las hormonas del eje hipotálamo hipofisiario. 7 tuvieron solo un eje comprometido,12 dos ejes y 6 más de 3 ejes. La alteración que se presentó con mayor frecuencia (66,6%) fue talla baja, y de estas, 65% fue por déficit de Hormona de crecimiento. 33,3% presentó Hipotiroidismo primario, 20% Hipotiroidismo Central, 13,3% Pubertad precoz Central, 13,3% hipogonadismo hipogonadotrotropo, 16,6% diabetes insípida, 20% déficit de ACTH y 3,3% hiperprolactinemia.

Discusión: Lasalteraciones neuroendocrinas de la región hipotalamo-hipofisiaria son frecuentes en pacientes sometidos a radioterapia craneal. La severidad y frecuencia dependen de la dosis y tiempo de radiación. El eje somatotrópico es el más comúnmente dañado. Con dosis mayores a 30-50Gy éste eje se ve alterado entre un 50-80%. Le siguen las alteraciones del eje tirotropo,corticotropo y gonadotropo. En la mayoría de los tumores cerebrales la dosis de RT es ^{3} 55Gy por lo que la frecuencia de déficits hormonales es alta. Sin embargo 35% de los pacientes no fue derivado a seguimiento endocrinológico. Es necesario revisar los protocolos de derivación precoz de estos pacientes.

P 43 ADOLESCENTE CON SÍNDROME DE MCCUNE ALBRIGHT ASOCIADO A GIGANTISMO HIPOFISIARIO. TRATAMIENTO CON LANREOTIDE Y CARBERGOLINA. REPORTE DE CASO

Jeannette Linares[1]; Joel Riquelme[1]; Patricio Romero[2]; Francisca Grob[3]; Hernán García[3]; Ximena Gaete[1]

[1]. *Instituto de Investigaciones Materno Infantil. Hospital San Borja Arriarán.* [2]. *Hospital Roberto del Río.*

[3]. *Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Introducción: el tratamiento con Lanreotide y Cabergolina han mostrado buenos resultados en pacientes con acromegalia. Sin embargo, la experiencia en pacientes pediátricos es limitada. Se reporta la evolución de una adolecente de 12 años con un síndrome de McCune Albright (SMA) y gigantismo hipofisiario.

Caso clínico: a los 2 años presenta sangrado vaginal, quistes ováricos, telarquia fluctuante y manchas café con leche. Se realiza el diagnóstico de SMA con una mutación positiva para Proteína G (Arg201Cys) en sangre. A los 4 años debido a rinorrea persistente, se realizó una TAC de cavidades paranasales y luego una cintigrafía ósea, que evidenciaron displasia fibrosa ósea craneofacial (esfenoide, etmoide, hueso frontal, seno maxilar y hueso malar izquierdos, parietal derecho y occipital) y poliostótica: craneal, supra acetabular y ambos fémur; respectivamente. A los 7 años destacó una estatura 2.76 DE, en el contexto de un gran incremento en su velocidad de crecimiento. Una resonancia magnética (RM) de silla turca mostró un macrodenoma hipofisiario de 2 cm con extensión supraselar. Laboratorio: IGF-1=790 ng/ml, prueba de supresión de GH: GH=55.5ng/ml a los 120 minutos. Prolactina: 658ng/ml. Los padres pierden controles. La paciente regresa a los 11 años (edad ósea 10.6 años) con una estatura de 162 cm (2.6 DE), signos de acromegalia, pubertad completa y el antecedente de fractura de fémur y húmero derechos a los 6 y 10 años. Laboratorio: hipotiroidismo central, IGF-1 y prolactina elevadas. Dado el extenso compromiso craneal no fue posible el manejo quirúrgico. Se inició tratamiento con levotiroxina, Cabergolina y Lanreotide. Nueve meses post tratamiento evoluciona satisfactoriamente con prolactina e IGF 1 dentro de valores normales. La RM de control mostró una reducción significativa del tamaño del adenoma.

Conclusiones: Reportamos una adolescente con SMA asociado a gigantismo pituitario debido a un macroadenoma hipofisiario. El manejo de la hipersecreción de hormona de crecimiento es complejo en pacientes pediátricos, en particular en el contexto del SMA. El tratamiento con lanreotide más cabergolina, en este reporte de caso, ha sido satisfactorio.

P 44 NEUROHIPOFISITIS AUTOINMUNE COMO TUMOR HIPOFISIARIO: REPORTE DE UN CASO

A. Sepúlveda, D. Eugenin, D. Ávila
Clínica Santa María, Universidad de los Andes.

Introducción: La hipofisitis autoinmune es una patología poco frecuente y de difícil diagnóstico. Una manifestación de ésta es de un tumor hipofisiario, en el cual hay múltiples diagnósticos diferenciales posibles.

Caso clínico: Paciente hombre de 57 años, con antecedentes de reflujo gastroesofágico, dislipidemia y al cual se le diagnostica en 2002 una Diabetes insípida central. En el estudio etiológico aparece un tumor en la zona del tallo hipofisiario y es derivado al neurocirujano. El paciente presentaba un poliuria, polidipsia y aumento de peso de 3 kilos, sin otros síntomas. En los exámenes de laboratorio presentaba una Testosterona libre de 3,3pg/mL total de 113pg/mL, LH 2,2, FSH 1,8mUI/ml, Cortisol matinal 11mcg/dL, post Synacthen 24, Prolactina 19,2 e IGF-1 140ng/mL, TSH 3,5mIU/L y T4L 1,1 ng/dL. La RM (Resonancia Magnética) de región selar mostraba una lesión expansiva localizada en la base del tallo pituitario 6 mm, cuyo diagnostico radiológico fue probablemente un disgerminoma, menos probable un meningioma del diafragma selar. Debido a este hallazgo es evaluado por Oncología y se indica manejo con Quimio y radioterapia, el cual paciente no realiza. En los controles posteriores destaca una disminución de Cortisol matinal a 82 ng/mL, T4L a 0,76 con TSH 1,33 y aumento de Prolactina a 27,6; por lo cual se decide agregar Levotiroxina 50 mcg e Hidrocortisona 10mg. Respecto a las imágenes, la RM en 2003 mostró disminución discretamente de tamaño, de naturaleza probablemente benigna. En 2005 la RM fue sin hallazgos de significado patológico y en 2007 destacó un leve aumento de volumen de tallo hipofisiario, que puede corresponder a cambios secundarios de una hipofisitis. Los exámenes de laboratorio de control se encontraron normales, logrando suspensión de tratamiento con Hidrocortisona y suspensión de DD-AVP. El paciente se encuentra actualmente en excelentes condiciones de salud.

Conclusiones: La hipofisitis autoinmune es una enfermedad rara, que se presenta en su mayoría en mujeres jóvenes en edad fértil. Hay pocos casos de Neurohipofisitis en hombres publicados en la literatura. En contexto de esta lesión hipofisiaria, el diagnóstico diferencial puede ser amplio: tuberculosis, sarcoidosis, infecciones fúngicas, sífilis e Histiocitosis. En este caso clínico el cuadro es compatible con una hipofisitis autoinmune, la cual presentó remisión en forma espontánea a diferencia de lo que habrían presentado los otros cuadros posibles.

P 45 PARÁMETROS REPRODUCTIVOS EN HIJAS DE MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO DURANTE LOS 3 PRIMEROS AÑOS POSTMENARQUIA

Amanda Ladrón de Guevara ([1]), Nicolás Crisosto ([1]), Bárbara Echiburú ([1]), Ethel Codner ([2]), Jessica Preisler ([1]), Cecilia Pereira ([1]), Paola Hernández ([1]), Francisco Páez ([1]) y Teresa Sir-Petermann ([1])

([1])Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile.

([2])Instituto de Investigación Materno Infantil (IDIMI), Universidad de Chile.

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es la enfermedad endocrino-metabólica más frecuente de la mujer. Se ha propuesto que un porcentaje importante de los familiares de primer grado de estas pacientes tienen riesgo de desarrollar este trastorno. En un estudio reciente observamos que un 45% de las hijas de madres con SOP estarían afectadas en la etapa de Tanner IV y un 60% en la etapa de Tanner V, considerando el hiperandrogenismo bioquímico como el principal criterio. No obstante se desconoce cuantas hijas de madres SOP (HSOP) desarrollan finalmente un SOP en el período reproductivo temprano.

Objetivo: determinar cuantas HSOP pueden ser diagnosticadas con SOP después de la menarquia aplicando los criterios de la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AE-PCOS Society).

Diseño: se estudiaron 48 HSOP y 27 hijas de mujeres controles (HC) de 1 a 3 años postmenarquia. En todos los grupos se realizó un test de análogo de GnRH (acetato de leuprolide 10 ug/kg sc.). Se determinaron las concentraciones de gonadotrofinas, esteroides sexuales, SHBG y hormona anti-mülleriana (AMH). Además se estimaron los volúmenes ováricos mediante ultrasonido.

Resultados: ambos grupos fueron comparables en cuanto a edad de menarquia (11.7 HSOP vs 11.6 años HC), parámetros antropométricos y edad ginecológica (2.0 HSOP y 1.6 años HC). Las concentraciones de LH y FSH basales y post-estímulo fueron semejantes en ambos grupos. Las concentraciones basales de testosterona y AMH fueron más altas en el grupo HSOP comparado con las HC. En conjunto, 69% de las HSOP y un 14% de las HC presentaron hiperandrogenismo, 30% de las HSOP y 22 % de las HC mostraron morfología de ovario poliquístico, 31% de la HSOP y 14% de la HC presentaron irregularidades menstruales. Un 33% de las HSOP y 14% de las HC cumplieron con los criterios de SOP de la AE-PCOS Society. Solo un 36% de las HSOP que cumplían estos criterios presentó niveles de AMH elevados.

Conclusiones: El hiperandrogenismo es el principal criterio diferencial entre los grupos HSOP y HC durante el periodo postmenárquico. Las irregularidades menstruales, la morfología de ovario poliquístico y las concentraciones de AMH son elementos diferenciales menos específicos. Fondecyt 1071007.

P 46 PERFIL INFLAMATORIO EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: CARACTERIZACIÓN SÉRICA Y EN TEJIDO ADIPOSO

Echiburú B[1], Pérez-Bravo F[2], Galgani J[2], Reyes M[3], Crisosto N1, Vantman N[1], Rivas C[1] y Sir Petermann T[1]

[1]*Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile.* [2]*Laboratorio de Genómica Nutricional, Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina Norte, Universidad de Chile.*

[3]*Laboratorio Epidemiología Nutricional y Genética, INTA, Universidad de Chile.*

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es uno de los desórdenes endocrino-metabólicos más frecuentes en las mujer premenopáusica, caracterizado principalmente por la presencia de anovulación crónica e hiperandrogenismo. La mayoría de estas mujeres presentan hiperinsulinemia, dislipidemia y obesidad. Se ha señalado que algunas citoquinas se encuentran aumentadas, por lo que este síndrome es considerado un estado pro-inflamatorio crónico. No obstante, se desconoce la relación entre los niveles séricos de estas proteínas y la expresión génica en tejido adiposo.

Objetivo: Caracterizar el perfil serológico y el patrón de expresión génica en tejido adiposo de citoquinas en mujeres controles (MC) y con SOP (MSOP). Metodología: Se evaluaron 39 MC y 54 MSOP (24-54 años). En todas ellas se consignaron medidas antropométricas y pliegues cutáneos (caliper), además se analizó composición corporal mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Se realizó prueba de tolerancia a la glucosa oral, con determinación sérica de glucosa e insulina. En la muestra basal se midieron: gonadotrofinas, andrógenos y lípidos. Adiponectina, leptina, IL-6. MCP-1 y TNF-alfa fueron medidas a través de inmunoesferas magnéticas (MILLIPLEX MAP). Además, en 9 MC y 12 MSOP, se tomó una muestra de grasa subcutánea abdominal para análisis de expresión génica por PCR en tiempo real de MCP-1, IL-6, TNF-α, adiponectina, leptina y lipasa sensible a hormonas.

Resultados: Las MSOP y MC fueron comparables en índice de masa corporal. Las MSOP mostraron mayor espesor del pliegue suprailiaco. Los niveles séricos de citoquinas no mostraron diferencias significativas entre los grupos. En las MSOP se observó una correlación entre la concentración de leptina y la sumatoria de pliegues troncales ($r=0.523$, $p=0.003$); y entre la concentración de adiponectina y el pliegue abdominal ($r=-0.821$, $p=0.023$). En el grupo estudiado con muestras de grasa, el perfil de expresión génica, no mostró diferencias entre las MC y MSOP. Finalmente, se observó una correlación entre la concentración sérica de adiponectina y la expresión de su gen ($r=0.878$, $p=0.009$) en las MC.

Conclusiones: Los datos preliminares muestran que a nivel sérico no se observan diferencias estadísticamente significativas entre MC y MSOP en el perfil de proteínas inflamatorias, lo que concuerda con los resultados de expresión génica; esto podría deberse en parte a que las MSOP están intervenidas clínica y farmacológicamente. FONDECYT 1110864.

P 47 MACROPROLACTINOMA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS: SERIE CLÍNICA

Ana Lucía Osorio, Patricia Godoy, Joel Riquelme, Carolina Valdés, Ximena Gaete, Ethel Codner y María Isabel Hernández
Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Introducción: Los prolactinomas son los adenomas hipofisarios funcionantes más frecuentes, la prevalencia en la edad adulta es de 100/millón. En niños y adolescentes la incidencia es de 0.1/millón. Su forma de presentación depende de la edad, sexo y niveles de prolactina.

Objetivo: Reportar 4 pacientes con diagnóstico de macroprolactinoma admitidos en nuestro centro entre 2007 y 2013 con un seguimiento de 2 meses a 4.5 años. Diseño experimental: trabajo retrospectivo descriptivo.

Sujetos y métodos: se revisaron historias clínicas de los 4 pacientes en forma retrospectiva.

Resultados: 2 varones y 2 niñas, edad al diagnóstico 12.2-17.3 años. Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la 1º consulta 1-4 años. Forma de presentación: cefalea en 4, galactorrea en 3, amenorrea secundaria en 2, alteraciones del campo visual en 1. Destaca que los varones tuvieron cefalea más intensa y progresiva, con compromiso visual. Niveles de prolactina al diagnóstico 89.4-4050 ng/ml, sin antecedentes de ingesta de fármacos; función tiroidea, renal y hepática normal. Neuroimágenes: todos presentaron adenomas >10mm (15-17mm), hemorrágicos (n=3), invasión seno cavernoso (n=3), compresión quiasma óptico (n=1). Un paciente de 12.2 años se presentó con un cuadro de apoplejía hipofisaria, requirió neurocirugía de urgencia con resección parcial del adenoma, y panhipopituitarismo como secuela. Tratamiento: todos recibieron cabergolina (dosis 0.5-2mg/semana), con desaparición de galactorrea (20 días-3 meses desde el inicio del tratamiento), cefalea (3 meses), reinicio de ciclos menstruales (3-6 meses), normalización de prolactina (6 meses), disminución masa tumoral (18 meses).

Conclusiones: El macroprolactinoma debe considerarse en el diagnóstico diferencial de masas selares y supraselares, en la edad pediátrica. En nuestros pacientes encontramos diferencias en la presentación entre ambos sexos, aun con tamaños tumorales similares: predominio de galactorrea e hipogonadismo en mujeres; cefalea y alteraciones visuales en varones, sin evidencia de retraso puberal. Una explicación posible sería un comportamiento biológico tumoral diferente según género, como se ha asumido en adultos. Se observa buena respuesta al tratamiento de 1º línea con agonistas de dopamina, en cuanto a recuperación de síntomas clínicos, normalización de los niveles de prolactina y reducción del tamaño tumoral.

P 48 CASO CLÍNICO INUSUAL DE VIRILIZACIÓN EN LA POSTMENOPAUSIA COEXISTENCIA DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL NO CLÁSICA E HIPERTECOSIS OVÁRICA

José Delgado[1], Doris Orphanopoulos[2], Eugenio Arteaga[1]

[1]. *Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile y*

[2]. *Servicio de Ginecología Hospital de Puerto Montt.*

Objetivo: Presentar un caso de virilización en la postmenopausia debido a combinación muy inusual de patologías suprarrenal y ovárica.

Caso Clínico: Mujer de 68 años con antecedentes de obesidad, DM tipo 2 de 8 años de evolución, HTA, hipotiroidismo e histerectomía por miomatosis, en tratamiento con L-T4 139 ug/d, metformina 500mg/glibenclamida 5 mg 4 veces al día, aspirina 100 mg, hidroclorotiazida 50 mg y enalapril 20 mg día. Consulta en marzo del 2012 por micosis vaginal, detectándosele alopecia androgénica, de 1 año de evolución. En el examen físico destacaba IMC 34,5, PA 130/80, acantosis nigricans en cuello y axilas, clitorimegalia, ausencia de hirsutismo. Historia GO menarquia 12 años, reglas regulares, G4P2 (2 mortinatos por incompetencia cervical). Resultados Basalmente tenía Testosterona de 200ng/dL (2,5-46,1), SHBG 13,6nmol/L (28-112), IAL 51(vn<1.5), estradiol 64pg/ml (vn<15), FSH 20,6 (vn23-116), LH 5,8 (vn15,9-54), 17OHP 10.6 ng/mL (vn0,3-1,5), DHEAS 1,81 ug/ml (VN <1,3), hematocrito 47,5%. El test de ACTH confirmó la presencia de hiperplasia suprarrenal no clásica (HSCNC) por 17OHP basal y post ACTH 8,7 y 59 respectivamente y el estudio genético (PCR alelo específico, MLPA y secuenciación) detectó una mutación homocigota Val281Leu/Val281Leu confirmatoria de déficit de 21 hidroxilasa. La ecotomografía TV reveló aumento bilateral de ovarios OD 6,4 ml y OI 8 ml (vn <2.6cm^3). Sometida a régimen estricto y ejercicio físico se logró un descenso de 4 kg de peso en 4 meses con mejoría de los parámetros metabólicos (glicemia bajó de 160 a 68 mg/dl y HbA1c de 11,5 a 7,3) y se atenuó el Hiperandrogenismo (testosterona bajó a 133 ng/dl con IAL 23,2).

Comentario: La paciente tiene demostrada una HSCNC que nunca le dio manifestaciones en su edad reproductiva. La presencia de virilización con IAL de 51 y el aumento de volumen bilateral de ovarios de carácter sólido en una paciente con DM tipo2 mal controlada y con elementos clínicos de resistencia insulínica son concordantes con el diagnóstico de Hipertecosis ovárica. Ello se asoció a tendencia a poliglobulia, aumento de estradiol de probable conversión periférica y atenuación del alza de gonadotropinas propia de la postmenopausia. El tratamiento recomendado sería ooforectomía, lo que no ha sido aceptado aún por la paciente.

Conclusiones: Se presenta un caso de virilización en la postmenopausia cuyo estudio revela una inusual combinación de HSCNC por déficit de 21 hidroxilasa e Hipertecosis ovárica.

P 49 COMPARACIÓN DE COHORTE HISTÓRICA DE DIABÉTICAS GESTACIONALES CON Y SIN ANTECEDENTES DE DIABETES GESTACIONAL PREVIA DESDE ENERO 2012 HASTA JUNIO 2013 DE UN HOSPITAL PÚBLICO

Lilian Sanhueza, Daniel Moreno, Claudia Rubio, Yancarla Maldonado
Hospital San Juan de Dios.

Introducción: La existencia y cumplimiento de protocolos de pesquisa ha permitido un diagnóstico más efectivo y precoz de la diabetes gestacional (DG).

Objetivos: Comparación de parámetros antropométricos y metabólicos en una muestra de DG, según presencia o ausencia de DG previa diagnosticada con Prueba de Tolerancia a Glucosa Oral (PTGO) con 75 g de glucosa, basal y a los 120 minutos.

Pacientes y Método: Revisión de fichas clínicas de pacientes en control ambulatorio en la unidad de diabetes de un hospital público, muestra constituida por 97 pacientes. Se excluyeron fichas clínicas incompletas. Se determinó edad, índice de masa corporal pregestacional (IMCP [kg/m2]), antecedente de diabetes gestacional previa, comorbilidades, historia ginecológica, complicaciones de recién nacidos, trimestre de diagnóstico, valores de glicemia de ayunas y post carga, control metabólico y tratamiento. Se realizó la construcción de las cohortes como expuesta (19 pacientes) y no expuesta (78 pacientes) al antecedente de diabetes gestacional previa.

Resultados: La edad promedio fue de 31,9±6,2 años, IMCP de 29,03 kg/m2, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes. El riesgo relativo del grupo expuesto frente al no expuesto de tener IMCP alto es 1,22, con un OR de 1,84. La semana al diagnóstico del grupo expuesto fue la 22±7,97 mientras que la del no expuesto de 25,67 ± 4,46 ($p<0,05$). Los requerimientos de terapia farmacológica/no farmacológica del grupo expuesto fueron 57,89%/42,1% respectivamente, frente al grupo no expuesto, con 69,23%/30,76% ($p<0,05$).

Conclusiones: La muestra estudiada de DG presenta sobrepeso en su límite superior. Existe una tendencia estadísticamente significativa de diagnosticar DG de manera más precozen el grupo expuesto, además de una mayor tendencia de requerir terapia farmacológica.

P 50 PERFIL REPRODUCTIVO A LO LARGO DE LA VIDA EN LA CONDICIÓN DE SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Nicolás Crisosto, Bárbara Echiburú, Amanda Ladrón de Guevara, Jessica Preisler, Josefina Bollmann, Constanza Saint-Jean, Andrés Clavel y Teresa Sir-Petermann[1]

Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina Occidente, Universidad de Chile.

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino metabólico familiar de alta prevalencia ampliamente estudiado durante la edad reproductiva existiendo pocos datos en cuanto a los periodos de transición tales como la pubertad y la perimenopausia. Durante los últimos 20 años hemos estudiado pacientes con SOP y sus hijas durante diferentes etapas del desarrollo en comparación a grupos controles.

Objetivo: estudiar el perfil reproductivo de la condición SOP desde la infancia a la perimenopausia.

Diseño: Se estudiaron 156 hijas de mujeres con SOP (HSOP) y 147 hijas de mujeres controles (HC), durante la infancia temprana (2-3 meses de vida), niñez (4-7 años) y peripubertad (8-16 años). Adicionalmente, se evaluaron 270 pacientes adultas con SOP y 107 mujeres control, durante 3 etapas de la vida reproductiva (18-34 años, 35-40 años, 41-55 años). En todos los grupos se realizó un test de análogo de GnRH (acetato de leuprolide 10ug/kg sc) con determinación de gonadotrofinas, esteroides sexuales, SHBG y hormona anti-mülleriana (AMH). Además se determinaron volúmenes ováricos por ultrasonografía.

Resultados: Durante la infancia y la niñez las HSOP mostraron concentraciones mayores de AMH, sin otras diferencias respecto al grupo control. Durante la pubertad el volumen ovárico, las concentraciones de AMH y testosterona fueron significativamente mayores en las HSOP. Durante la edad reproductiva temprana (18-35 años) las concentraciones de testosterona basal y AMH, así como el volumen ovárico fueron mayores en el grupo SOP, lo que se mantiene durante la edad reproductiva tardía (35-40 años). No obstante, en este último período las mujeres con SOP mostraron niveles menores de FSH y similares de LH respecto al grupo control. En la perimenopausia (41-55 años) el volumen ovárico y las concentraciones de AMH y testosterona persistieron elevadas mientras que las concentraciones de FSH y LH fueron comparables al grupo control.

Conclusión: la primera alteración observada en las HSOP es un aumento en los niveles de AMH. Durante la pubertad se agrega el hiperandrogenismo. En la etapa reproductiva aparece el patrón clásico caracterizado por un aumento en las concentraciones de AMH y testosterona, asociado a concentraciones elevadas de LH. Durante inicio de la declinación de la función ovárica (35-40 años) disminuyen las concentraciones de LH, AMH y testosterona mientras que las concentraciones de FSH no se modifican. Este perfil transitorio, pudiese representar un periodo favorable en términos reproductivos que debiera ser explorado en futuros estudios. Fondecyt 1110864 SOCHED 2009-05

P 51 PANCREATITIS AGUDA ASOCIADA A METIMAZOL

F. Munizaga, R. Ponce, X. Lioi, MS Hidalgo, C. Munizaga y V. Vallejos

Servicio de Medicina Interna. Hospital San Borja-Arriarán. Unidad de Endocrinolología y Gastroenterología. Universidad de Chile. Campus Central.

INTRODUCCION: Son infrecuentes las reacciones adversas graves asociadas a antitiroideos, siendo las más conocidas: agranulocitosis y hepatitis. Se presenta un caso clínico de Enfermedad de Graves en tratamiento con Metimazol asociado a cuadro de pancreatitis aguda.

CASO CLINICO: Mujer de 33 años, sin antecedentes mórbidos de importancia, niega ingesta de alcohol. Consulta en junio 2012 por baja de peso 4 kg y palpitaciones rápidas de 1 mes de evolución. Al examen físico sin signos oculares y bocio difuso de 30 grs. Se confirma Enfermedad de Graves: TSH <0,001; T4 libre > 6 y TRABS 45%, se inicia tratamiento con Metimazol 30 mg/día y Propanolol 60 mg/día. A los 2 meses con buena respuesta al tratamiento antitiroideo, presenta cuadro dolor en hemiabdomen superior y vómitos, estudiada: pruebas hepáticas normales, endocoscopia digestiva alta normal, se suspende tratamiento y más omeprazol, cuadro clínico cede en una semana. Se reinicia tratamiento en septiembre con metimazol 15 mg/día, a las 2 semanas presenta cuadro similar al anterior, pero más severo. Se hospitaliza, realizando exámenes: amilasemia 373 U/L (VN <118), Lipasa : 4820 U/L (VN <393), Fosfatasa alcalinas y GGT elevadas, con transaminasas normales. Perfil lipidico normal (triglicéridos 74 mg/dl). Estudio de imágenes: TAC páncreas aumentado en formal global, sin signos de colección, conducto de Wirsung de calibre habitual. Vía biliar y vesícula normal. Con paramétros inflamatorios (Leucocitosis, PCR elevada). Se maneja con régimen cero, hidratación y analgesia con buena respuesta en 5 dias con normalización de exámenes. Por persistir con hipertiroidismo (T4 Total 20.2, T4 libre 3,43 y TSH 0,043) se incia tratamiento con Colestiramina 16 grs/día, con respuesta parcial. Se reevalúa con amilasa y lipasa normal, Colangio resonancia normal, anticuerpos antinucleares negativos y IG 4 normal. Se descarta probable causa autoinmune. Se indica radioyodo 20 mCi, sin inconvenientes. A los 2 meses con hipotiroidismo, y regresión de bocio en sustitución con L-tiroxina, asintomática del punto vista digestivo.

CONCLUSIONES: En un paciente en tratamiento con Metimazol y dolor abdominal debemos de pensar y descartar una complicación infrecuente como es la pancreatitis aguda.

P 52 CONSECUENCIAS ENDOCRINOLÓGICAS DEL TRANSPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO PEDIÁTRICO: PROPUESTA DE UN PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO ENDOCRINOLÓGICO

Pinochet C, Loureiro C, Ferrada C, Dellepiane P, Reyes ML
Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: Debido a la mayor sobrevida de los niños con transplante de órgano sólido (TOS), la prevención y tratamiento de las complicaciones endocrinológicas (CE) pre y post transplante cobran importancia, consecuencias debidas a la patología de base y/o inmunosupresores. No existen datos nacionales y nos parece importante revisar lo anterior para elaborar un protocolo.

Objetivos: Describir los trastornos endocrinológicos en pacientes con TOS, lo que se utilizará para formular pautas de seguimiento. Diseño experimental: Estudio descriptivo de casos. Materiales y métodos: Revisión de fichas de todos los niños con TOS en nuestro centro (datos expresados en promedios y rango entre paréntesis).

Resultados: Están en control 26 sujetos (13 mujeres), edad al transplante: 6,7 años (0,8- 15,5 años), 11 con transplante de hígado (42.3%), 10 de riñón (38.4%) y 5 de corazón (19.3%). El seguimiento post TOS en meses fue:hepático 34,18 (15-49), renal 76,1 (20-165), cardíaco 42,6 (1-133). El delta de Z talla (Pre y post transplante fue +0,5 (-0,48 a 2,64); por grupo: hígado +0,38 (-0,48 a +1,32); riñón: +0,95 (+0,04 a +2,64); en transplantados cardíacos existía este dato en 2 sujetos sin cambios en Z talla. Se realizó densitometría ósea (DXA) post TOS en 8 niños y 4 de éstas estaban disminuidas; pero no se reportaron fracturas. En cuanto a las principales CE se obtuvo el siguiente número de pacientes para cada una: déficit de talla pre TOS= 6 (23%); déficit de talla post TOS= 5 (19%) ; talla baja en tratamiento con GH= 1 (3.8%); HTA= 9 (36%); hipotiroidismo 4 (15,3%); Glicemia de ayuno > 100 mg/dl=4 (15.3%); Dislipidemia (Colesterol Total >200 mg/dl o Tg >150 mg/dl)= 3 (11.5%); Vitamina D alterada= 15 (57,6%); Vitamina D <30 ng/mL= 7 (26.9%) y Vitamina D <20 ng/mL= 8 (30.7%). El protocolo de seguimiento propuesto es el siguiente: Antropometría cada 3-6 meses (según edad); Presión arterial cada 3 meses; TSH-T4L cada 6 meses; glicemia cada 6 meses o según clínica; perfil lipídico cada 6 meses; 25 OH- Vitamina D cada 6 meses y DXA cada 6 meses.

Conclusión: Se presenta un estudio descriptivo de pacientes post TOS. Destaca la alta prevalencia de CE especialmente talla baja y alteración en los niveles de vitamina D con un bajo registro de seguimiento en esta área. Recomendamos que todo niño con TOS tenga seguimiento por endocrinología. De acuerdo a estos resultados y la literatura se presenta un protocolo de seguimiento de este grupo de pacientes.

P 53 DESCRIPCIÓN DE UN CASO DE FEOCROMOCITOMA ASOCIADO A ENFERMEDAD DE VON HIPPEL LINDAU

Pinochet C, Loureiro C, Repetto G, Lacourt P, Rumie H
Hospital Sótero del Río. Hospital Padre Hurtado.

Introducción: La enfermedad de Von Hippel Lindau (EVHL) es de herencia autosómica dominante, con una incidencia de 1: 36.000 nacidos vivos. Se caracteriza por mayor susceptibilidad a tumores, en particular a carcinoma de células renales, hemangioblastomas y feocromocitomas (FC). La EVHL se produce por mutación heredada de su gen más una mutación o sobremetilación adquirida del alelo sano. Existen asociaciones genotipo-fenotipo que originan su clasificación, siendo los FC patognomónicos del tipo 2. Se presenta un caso pediátrico demostrativo de VHL tipo 2 que debuta con FC.

Caso clínico: Paciente de sexo femenino de 9 años 8 meses, que consulta por de episodios de diaforesis profusa e intolerancia al calor de un año de evolución. Sin cefalea, ni cambios de comportamiento. Sin antecedentes perinatales.

Antecedentes familiares: madre con mutación conocida para EVHL pero sin manifestaciones clínicas; un hermano de 4 años sin estudio molecular y asintomático hasta el momento. Múltiples familiares afectados por FC: Abuela materna con FC a los 50 años que requirió nefrectomía y hemangiomas en retina, tía materna con FC diagnosticado a los 15 años, otra tía materna con FC metacrónicos diagnosticados a los 14 y 21 años y tío materno con FC metacrónicos a los 15 y 16 años (pendiente resultado de estudio genético). Al examen físico de la paciente tenía talla normal (-1.86 DE), estaba eutrófica, normotensa y sin taquicardia. Sin hallazgos al examen segmentario, prepuberal. Examen neurológico normal. Perfil bioquímico completo normal. Exámenes específicos: Alfafetoproteína (ng/ml) 2,61 (valor de referencia (VR) < 1,2 (normal); Metanefrinas (en orina de 24 hrs) 3,57 mg (valor de referencia 0-1 mg/orina 24 hrs).

Imágenes: Ecografía abdominal muestra masa en relación a glándula suprarrenal (GSR) derecha, sólida, ovoidea de 4,9 x 3,4 x 4,8 cms, de contornos definidos y sin necrosis, hemorragia, ni calcificaciones. Se complementa estudio con TAC abdomen que confirma lo anterior. Se realiza gammagrafía con meta-iodobencilguanidina (I131 MIBG) que mostró aumento de captación en sitio de proyección de la GSR derecha compatible con tumor neuroendocrino, confirmándose el diagnostico de FC.

Discusión: En pacientes con antecedentes de VHL familiar se debe hacer estudio genético para consejo genético y tamizaje periódico para detección precoz de tumores y su tratamiento, de modo de mejorar la sobrevida.

Cuenta con financiamiento SOCHED para residente de endocrinología.

P 54 CARACTERIZACIÓN DEL PATRÓN DE CONSUMO DE LECHE EN ADOLESCENTES Y ADULTOS DE LA COMUNA DE CONCEPCIÓN

Robles C.(1), Pérez F.(1), Muñoz T.(1), Llaría J.(1), Quevedo I.(1)

(1) Universidad de Concepción. Facultad de Medicina. Departamento de Medicina Interna, Sección Endocrinología.

INTRODUCCIÓN: El consumo regular de leche y otros lácteos (L.y L.) durante la vida, parece ser un importante factor protector para prevenir Osteoporosis Primaria, pero se desconoce su patrón de consumo en la población y las condiciones asociadas a su abandono.

OBJETIVOS: Caracterizar el patrón de consumo de L.y L. en la población mayor de 14 años tanto en el ámbito Socioeconómico como en Estilos de Vida (E.V.). Establecer asociaciones que puedan tener base a una eventual causa de abandono del consumo de L.y L. durante la vida.

DISEÑO EXPERIMENTAL: Se realizó un Estudio Descriptivo Trasversal que analizó las diversas características de la población en cuanto al patrón de consumo de L.y L., la regularidad y el tiempo de consumo regular a lo largo de la vida. Además de condiciones relacionadas con su situación socioeconómica y E.V.

MATERIALES, SUJETOS Y MÉTODOS: Los datos se objetivaron a través de una Encuesta elaborada a 143 personas mayores de 14 años, residentes de la comuna. Se informó, autorizó y registraron los datos. Se usó el método de muestreo Aleatorio Simple. Se estratificó la muestra en nivel educacional e Ingreso per cápita. También se caracterizó hábitos y consumo de drogas/fármacos y se analizó la existencia de asociaciones. Se tabularon los datos y se aplicó Pruebas de Significación estadística a los resultados correspondientes.

RESULTADOS: Edad promedio 39 años; Hombres 39% Mujeres 61%. Promedio per cápita es $148946. Las escolaridades más frecuentes fueron Superior y Media Completa. No existe asociación significativa entre patrón de consumo de leche y estas condiciones anteriores. El 65,7% del Total consume leche diariamente, de los cuales el 54% de las Mujeres refiere beberla todos los días v/s el 32% de los Hombres; siendo significativa entre género y consumo diario. El patrón semanal es 8,8±7,7 vasos entre consumidores; de ellos el 55,9% señala su consumo es Regular v/s 21,7% lo hace Irregularmente. Respecto al consumo de otros lácteos, en días/semana, es mayor el de Yogurt, Mantequillas y Queso. La actividad física no se asocia significativamente con el consumo regular diario de leche; como tampoco el consumo de alcohol, tabaco o drogas/fármacos.

CONCLUSIONES: En nuestro medio, estudios de caracterización del consumo de L. y L. han sido escasos y poco detallados. Un número importante de adultos tiene un consumo irregular de L. y L., el que no se asocia significativamente a su situación socioeconómica o algunos E.V.

P 55 EFECTO DEL RECEPTOR SENSOR DE CALCIO EN LA PROLIFERACIÓN DE PREADIPOCITOS HUMANOS

Gladys Rocha, Cecilia Fuentes, Marcela Reyes, Mariana Cifuentes
Laboratorio de Nutrición Básica y Epidemiología Génetica. INTA. Universidad de Chile.

Introducción: Nuestro trabajo previo ha planteado que la proteína receptor sensor de calcio (CaSR) juega un rol importante en la disfunción del tejido adiposo (TA), la que a su vez es relevante para el desarrollo de las alteraciones cardiometabólicas que acompañan a la obesidad. Entre los posibles componentes de dicha disfunción, un exceso de proliferación de preadipocitos puede contribuir a un estado proinflamatorio exacerbado, debido a que estas células presentan numerosas similitudes con los macrófagos. En este escenario se plantea que la activación del CaSR estimulada por el agonista alostérico (calcimimético) cinacalcet aumenta la proliferación in vitro de la línea celular de preadipocitos humanos LS14. Se recurrió también al uso del antagonista calcilítico NPS-2143 para respaldar la especificidad de la participación del CaSR en la respuesta observada.

Objetivo: Evaluar el efecto de la estimulación del CaSR en la proliferación de preadipocitos humanos LS14.

Diseño experimental: Estudio celular in vitro en línea celular adiposa humana LS14.

Metodología: Se evaluó el efecto de cinacalcet sobre la proliferación de preadipocitos LS14 mediante el ensayo MTS. Se evaluaron distintos tiempos de exposición, se realizó curvas dosis-respuesta (0,5; 1; 2; 2,5 y 3µM cinacalcet) y se evaluó el efecto de la inhibición mediante el calcilítico NPS-2143.

Resultados: En ensayos preliminares, la activación del CaSR mediante el tratamiento con cinacalcet (1µM) elevó la proliferación de preadipocitos LS14 a las 24, 48 y 72 horas en un 12%, 38% y 46%, respectivamente. La proliferación de preadipocitos aumentó en respuesta a dosis crecientes de cinacalcet hasta 1µM (46%, 72h), sin embargo más allá de 2µM de cinacalcet el aumento es menor, pudiendo reflejar un efecto tóxico. La estimulación de la proliferación por cinacalcet (1µM) fue en parte revertida por el pretratamiento con el calcilítico NPS-2143(1µM).

Conclusión. Nuestras observaciones sugieren que la activación del CaSR eleva la proliferación de preadipocitos LS14, lo que podría tener un impacto exacerbando el ambiente inflamatorio del TA. Un exceso de proliferación podría contribuir a la presencia de más preadipocitos con características proinflamatorias, alterando el perfil secretor de citoquinas. Con esto, se promovería un ambiente inflamatorio que podría contribuir a la disfuncionalidad del TA y potencialmente a las alteraciones metabólicas de la obesidad.

P 56 ESTADO NUTRICIONAL EN PACIENTES HOSPITALIZADOS: ¿CONDICIÓN SUBDIAGNOSTICADA?

Sonia Baeza, Marcela Espinosa, Varinia Garrote, Yorka Vuskovic, Victoria Novik

Servicio de Medicina Interna, Hospital San Martín de Quillota. Carrera de Medicina, Universidad Andrés Bello, Viña del Mar

Introducción: La malnutrición es un problema de alta prevalencia en los pacientes hospitalizados. A pesar de esto, en la gran mayoría de los casos no se realiza el diagnóstico ni el manejo adecuado.

Objetivo: Realizar una evaluación nutricional a pacientes hospitalizados, mayores de 18 años, enfocado en la detección de malnutrición, sus características clínicas, manejo nutricional y presencia de complicaciones.

Diseño: Estudio observacional de corte transversal.

Sujetos y Métodos: Se aplicó la Encuesta Latinoamericana de Nutrición para adultos (ELAN) a 101 pacientes hospitalizados, mayores de 18 años, durante los meses de Julio y Agosto del año 2012, que aceptaron participar de este estudio.

Resultados: Según la Conclusión de la Evaluación Nutricional Global Subjetiva (CENGS), hubo un 5.9% de pacientes con desnutrición grave y 30% de desnutrición moderada o en riesgo de ésta. Según Índice de masa corporal (IMC), un 17% presentaba bajo peso y un 40% sobrepeso u obesidad. Del total de los pacientes desnutridos, el 55% correspondía a mayores de 65 años. Un 35% presentaba alguna comorbilidad hipercatabólica. En el 100% de los pacientes, el régimen alimentario fue indicado por el médico tratante. En ningún caso se calculó el requerimiento calórico. Hubo complicaciones en el 15% de los pacientes durante la hospitalización y un 53,6% de ellas ocurrieron en pacientes con algún grado de desnutrición.

Discusión: La desnutrición fue un problema frecuente en pacientes hospitalizados de esta muestra. El IMC no siempre se relacionó con la CENGS. Los mayores de 65 años tuvieron una mayor frecuencia de desnutrición. Las comorbilidades hipercatabólicas fueron frecuentes en los pacientes de este estudio. Aún no se considera la evaluación nutricional dentro de la evaluación clínica diaria, la cual debiera utilizarse para hacer un diagnóstico y tratamiento oportuno.

P 57 AUTO PERCEPCIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL SEGÚN ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN EL PERSONAL DE SALUD

Paulina Ferreira P.[1] Ignacio Fernández Z.[1], María Jesús Gerding H.[1], Pablo Meneses R.[1] Victoria Novik[2]

[1] Internos de Medicina, Hospital San Martín de Quillota (Servicio Médico Quirúrgico), Universidad Andrés Bello Sede Viña del Mar [2] Endocrinóloga, Profesor Asociado Universidad Andrés Bello Sede Viña del Mar.

Introducción: Se han reportado altas cifras de sobrepeso y obesidad en el equipo de salud, lo cual influiría en la atención médica de pacientes obesos.

Objetivo: comparar el estado nutricional (EN) auto percibido con el real, según índice de masa corporal (IMC) en el personal de salud; y determinar algunos factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

Pacientes y Método: Se incluyeron 67 miembros del equipo de salud durante 1° de Marzo a 15 de Mayo de 2013, que aceptaron ser encuestados. Se determinó mediante encuesta su auto percepción del EN, y se calculó el IMC. Se registraron los FRCV autoreportados. Se determinó la correlación entre la auto percepción del EN con el calculado, utilizando Chi cuadrado para independencia mediante el software SPSS versión 15.

Resultados: edad promedio: 33,4 años (18 a 66, mediana 29 años). El 86,6% fueron mujeres. La prevalencia de sobrepeso fue de 46% y de obesidad de 17%. Un 74,6% de la muestra tuvo una adecuada correlación entre su EN auto percibido y el calculado por IMC, lo que fue estadísticamente significativo ($p<0,001$). Del 25,4% restante, la mayoría subestimó su EN. El 14,9% (n=10) de la muestra tenía diagnóstico de hipertensión arterial, un 13,4% (n=9) diabetes mellitus, un 11,9% (n=8) dislipidemia, y 1,5% (n=1) enfermedad coronaria. Un 28,3% (n=19) fumaba activamente y un 20,8% (n=14) había suspendido el tabaquismo. Un 43,3% (n=29) realizaba ejercicio al menos una vez a la semana.

Conclusiones: Pese al bajo número muestral, hubo una adecuada correlación entre el EN auto percibido por el personal de salud y el calculado por IMC, y quienes fallaron en percibir adecuadamente su EN, lo subestimaron. La baja prevalencia de FRCV puede estar relacionada con el tamaño muestral, la edad y el sesgo de participación voluntaria en el estudio.

P 58 FACTORES MÉDICOS Y SOCIODEMOGRÁFICOS ASOCIADOS AL CESE DE CONSUMO DE LECHE EN POBLACIÓN DE CONCEPCIÓN

Pérez F, Robles C, Llaría J, Muñoz T, Quevedo I

Universidad de Concepción, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Sección Endocrinología.

INTRODUCCIÓN: Es sabido que el consumo de leche tiene un papel preponderante en el aporte de calcio para la generación de una masa ósea resistente desde la infancia a la adultez. El hábito de consumo diario y regular de leche se ha perdido en la población chilena, donde baja drásticamente en la edad adulta.

OBJETIVOS: Realizar un análisis descriptivo de los factores médicos y sociodemográficos asociados al cese del consumo de leche en la población penquista.

DISEÑO EXPERIMENTAL: Estudio descriptivo transversal.

MATERIALES Y MÉTODOS: Confeccionamos una encuesta de respuesta simple donde recabamos variables demográficas, sociales y médicas. Aplicamos la encuesta a 143 sujetos de Concepción. Se incluyeron quienes no consumían leche, y se excluyeron a los que sí y a menores de 15 años.

RESULTADOS: Se analizaron 51 encuestas, el 45% fueron hombres y 55% mujeres, una edad promedio de 39±17,05 años; el 98% pertenecía a la urbe penquista. El 31.3% presentó un IMC en rango normal, 39.2% sobrepeso, 19.6% obesidad y 1.9% obesidad mórbida. La frecuencia semanal promedio de otros lácteos fue de 2.5 queso, 1.7 quesillo, 3.3 mantequilla/margarina, 3.6 yogurt/bebidas lácteas y 1.6 postres lácteos. El 92.1% consumió leche previamente en promedio durante 28.6 años. La principal causa médica asociada al cese fue intolerancia a la lactosa (9.8%); un 19.6% presentó hinchazón, 15.6% dolor abdominal, 13.7% pirosis/reflujo, 9.8% náuseas/vómitos y flatulencia y 5.9% diarrea. El 55% realizaba actividad física en promedio 1.93 veces semanales y 47.3 minutos cada vez. El 50.9% consumía alcohol, en promedio 2.95 veces al mes; el 31.3% consumía tabaco, en promedio 18.5 cigarros semanales. Al 37.2% no le gustaba tomar leche, el 19.6% creía que no era necesario en adultos, un 15.6% no le encontraban sentido y en sus familias los adultos no la consumían.

CONCLUSIONES: Sólo en un pequeño porcentaje existen causas médicas y síntomas aislados como causa del cese de consumo de leche. Principalmente están las creencias: la mayoría no consume leche por gusto, o creen que en adultos es innecesaria. Destacamos el alto porcentaje de sobrepeso y obesidad, además del estilo de vida sedentario en estos sujetos. Se hace indispensable la educación a la población de los beneficios del consumo regular de leche desde la infancia hasta la adultez, junto con promover estilos de vida saludables para disminuir la morbimortalidad asociada a una masa ósea disminuida y poco resistente en la vejez.

P 59 EFECTO DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN EN OBESIDAD EN PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y ASOCIADOS A RESISTENCIA INSULÍNICA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Jorge Orias, Paulina Bustos, Marcela Maldonado, Liliana Cuadra, Cristina Escobar, Katia Sáez, Jorge Sapunar, Sylvia Asenjo

Facultad de Farmacia, Facultad de Medicina, Facultad de Ciencias Sociales, Facultad de Educación y Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas de la Universidad de Concepción. Facultad de Medicina de la Universidad de la Frontera. Fundación de la Familia.

La obesidad infantil ha alcanzado proporciones epidémicas, lo cual se ha vinculado a aumento de comorbilidades como diabetes tipo 2, secundaria a asociación de resistencia insulínica y deterioro gradual de las células b a temprana edad.

Objetivo: Evaluar el efecto del Programa de intervención en obesidad infantil "Una Decisión Inteligente" (basado en Bright Bodies Weight Management Program, Yale Univ, USA) en población pediátrica con sobrepeso y obesidad.

Diseño del estudio longitudinal. El Programa comprendió 2 sesiones de actividad física semanales, 2 talleres de nutrición, 2 de modificación conductual al mes, durante 6 meses. Una población de 72 escolares de edad promedio 12.2±1.6 años, de ambos sexos portadores de sobrepeso u obesidad, fue evaluada al inicio y término del Programa. Según asistencia, los niños se clasificaron en 4 grupos: G1 no asiste; G2 baja asistencia; G3 moderada asistencia y G4 alta asistencia. Se determinó el IMC, circunferencia de cintura y composición corporal por impedanciometría (Tanita BC-418). Se evaluó glicemia, perfil lipídico, alanina-aminotransferasa (ALT) y proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) por método espectrofotométrico. La insulinemia de ayuno y adiponectina por ELISA. La resistencia a la insulina se evaluó a través del HOMA-IR. Inicialmente la población de escolares presentaba un IMC Z-score promedio de 1.72±0.40, insulinemia promedio de 22.0±12.9µU/mL y HOMA-IR de 3.9±2.5. Al término del Programa, los niños con alta asistencia (G4) presentaron la mayor diferencia significativa del IMC (-1.31kg/m2, p=0.0057), IMC Z-score (-0.26, p=0.0017), porcentaje de masa grasa total (-2.33, p=0.0017) y circunferencia de cintura (-6.28cm, p=0.0003) en comparación con los demás grupos. La insulinemia basal presentó una disminución promedio de -6.00µU/mL en el G4 y aumentó en 7.1µU/mL en G1 (p=0.111), 5.4µU/mL en G2 (p=0.023) y 9.8µU/mL en G3 (p=0.0095). El HOMA-IR aumentó significativamente en G1 (3.5 vs 5.8, p=0.015), G2 (3.9 vs 6.3, p=0.0002) y G3 (3.1 vs 5.9, p=0.001) y sólo se mantuvo en el G4 (5.4 vs 5.8, p=0.796). La adiponectina no disminuyó en el G4 (9.9 vs 9.2 mg/mL, p=0.540) a diferencia de los demás grupos. No hubo cambios significativos en los parámetros lipídicos, ALT y PCR us.

Conclusión: El Programa de intervención "Una Decisión Inteligente" posee efectos beneficiosos sobre la obesidad, composición corporal y resistencia insulínica en niños con sobrepeso y obesidad con asistencia regular a dicho Programa.

P 60 ROL DE LA ESFINGOSINA-1-FOSFATO EN LA ACTIVACIÓN DEL SISTEMA DE ENDOCANABINOIDES EN UN MODELO *IN VITRO* DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Susana Contreras-Duarte, Dolores Busso P, Attilio Rigotti

Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad de Chile.

El endotelio es el principal órgano regulador del tono vascular sistémico y la mayoría de sus respuestas están mediadas por el óxido nítrico (NO), un potente agente vasodilatador. Cuando existe una desregulación de la producción de NO se produce disfunción endotelial (DE), la cual forma parte de la patogenia de múltiples enfermedades. El sistema de endocanabinoides (SEC) es importante en el balance energético corporal y su activación se encuentra mediada por los receptores CB1 y CB2 (CB1R/CB2R). Además, se ha reportado que la desregulación del CB1R produciría diferentes trastornos fisiológicos, incluyendo DE. Asimismo, una disminución en la expresión de CB2R está asociada al desarrollo de este estado disfuncional. Por otra parte, la esfingosina-1-fosfato (S1P) presenta una serie de funciones pleiotrópicas beneficiosas que incluyen una mejoría de la función endotelial. Sin embargo, no se ha relacionado a S1P como posible modulador del SEC. Objetivo: Investigar el papel de S1P en la activación del SEC en un modelo in vitro de DE.

Diseño experimental/Materiales y Métodos: Se indujo DE en la línea celular EaHy926 mediante la exposición a alta concentración de glucosa (HG), posteriormente se incubó con S1P, AEA, agonista de CB1R, y AM251/AM630, antagonistas de CB1R y CB2R respectivamente. Los niveles de NO, como indicador de función endotelial, se midieron mediante la sonda fluorescente DAF-FM.

Resultados: S1P revierte la DE inducida por HG, produciendo niveles de NO similares a la condición control. Al evaluar la acción de S1P sobre el SEC activado mediante AEA, éste produce una disminución (-31%) de los niveles de NO respecto del control y este efecto se mantiene (-22%) en presencia de HG. Al incubar las células con S1P, este no revierte los bajos niveles de NO inducidos por AEA y HG (-29%). Además, cuando se tratan las células con HG y AM251, S1P no aumenta los niveles de NO (-29%) lo que sugeriría que este agente participa en la activación de CB1R. Por otro lado, utilizando AM630 y HG, S1P no produce un aumento de los niveles de NO (-29%), lo que indicaría la posible participación de S1P en la activación la vía de CB2R.

Conclusiones: S1P aumenta la producción de NO en presencia de HG revirtiendo la DE causada por este tratamiento. S1P modula el SEC, revirtiendo la activación del CB1R e induciendo la activación del CB2R en este modelo in vitro. S1P podría considerarse como un potencial blanco terapéutico en el tratamiento de patologías que cursan con DE.

P 61 AUMENTO EN LA CONCENTRACIÓN SÉRICA DE ÁCIDOS BILIARES POSTERIOR AL IMPLANTE DEL DISPOSITIVO ENDOSCÓPICO DE BYPASS DUODENOYEYUNAL

F Muñoz[1], R Muñoz [1], A Sharp[1], F Pimentel[1], EU D Turiel[1], V Irribarra[2], JF Miquel[3], A Escalona[1]

[1]Departamento de Cirugía Digestiva, [2]Departamento de Diabetes, Nutrición y Metabolismo,

[3]Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

INTRODUCCION: El dispositivo endoscópico de bypass duodenoyeyunal (EndoBarrier®, GI Dynamics Inc, Lexington, MA, EEUU) es un tratamiento efectivo para la obesidad y la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Actualmente hay una mejor comprensión de los mecanismos involucrados en la baja de peso, la mejoría metabólica y el rol que tienen en esto los ácidos biliares.

El objetivo de este estudio es evaluar los cambios en la concentración sérica de acidos biliares en pacientes obesos posterior al implante del dispositivo EndoBarrier®.

MATERIALES Y MÉTODOS: Diecisiete pacientes obesos (edad: 34,8±9,5 años; IMC: 42,59±5,16 kg/m2; 76.5% mujeres, 35% DM2) fueron evaluados antes y después de 12 semanas del implante del dispositivo EndoBarrier®, a estos se les realizaron pruebas de alimentación obteniendo muestras de sangre en ayunas y posterior al consumo de 237cc de Ensure® (9 grs. de proteínas, 40 grs. de carbohidratos, 6 grs. de lípidos), estas muestras se obtuvieron cada 10 minutos por 30 minutos y luego cada 15 minutos hasta completar 180 minutos en total.

RESULTADOS: Los sujetos perdieron un promedio de 13,88±5,91 kg luego de 12 semanas de implantados con un IMC promedio de 37,06±4,28 kg/m2. La concentración sérica de ácidos biliares en ayunas fue de 4,87±2,84 µmol/L al inicio y de 14,23±5,3 (µmol/L) a las 12 semanas de implantado el dispositivo ($p<0,005$). La concentración media de ácidos biliares aumentó 2,8 veces con un tiempo medio de 10,6 semanas ($r=0.68$). Los niveles séricos en ayunas de ácidos biliares se correlacionaron inversamente con el IMC ($r=-0,468$ $p<0,005$) y el colesterol total ($r= -0,465$ $p<0,005$).

CONCLUSION: La concentración sérica de ácidos biliares aumenta posterior al implante del dispositivo endoscópico duodenal EndoBarrier®, estando inversamente correlacionada con el colesterol total y el IMC. Es posible que los ácidos biliares estén involucrados en las cambios metabólicos favorables en los pacientes en tratamiento con este dispositivo.

P 62 PAPEL DE LA EXPOSICIÓN PRENATAL A CONTAMINANTES AMBIENTALES SOBRE LA PROGRAMACIÓN FETAL DE ENFERMEDADES CRÓNICAS: ESTANDARIZACIÓN DE UN MODELO EXPERIMENTAL EN RATONES

Salas-Pérez F[1], Berkowitz L[1] Rigotti A[1], Moreno RD[2], Busso D[1]

[1]Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Facultad de Medicina. [2]Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: La preñez constituye una ventana de tiempo crítica para el individuo ya que determinados factores que puedan perturbarlo durante este período son determinantes de su salud en la adultez. Se ha demostrado que ciertos contaminantes ambientales con acción hormonal pueden tener efectos sobre el desarrollo intrauterino y alterar parámetros metabólicos en la vida adulta. Estos compuestos, llamados disruptores endocrinos, corresponden a sustancias utilizadas principalmente en la industria del plástico, cosmética y conservación de alimentos; aquellos con actividad estrogénica se denominan xenoestrógenos (XE).

Objetivos: Evaluar el impacto de la exposición de ratones gestantes a tres dosis de una mezcla de XE sobre el metabolismo de la descendencia adulta. Métodos: Ratonas C57BL/6J de 8 semanas fueron colocadas con machos de la misma cepa y se detectó tapón vaginal como indicador de apareamiento, determinándose el día gestacional 0 (E0). Se administró vía i.p. a las ratonas preñadas desde E7 a E15 una mezcla conteniendo los siguientes XE: ftalato de bis (2-etilhexilo) (300 mg/Kg/día), ftalato de dipentilo (300 mg/Kg/día), ftalato de bencilo y butilo (300 mg/Kg/día), 4-nonilfenol (50 mg/Kg/día) y 4-ter-Octilfenol (50mg/Kg/día), utilizando como vehículo aceite de sésamo. La misma mezcla se usó además en dos diluciones: 1/2 y 1/10. Se registró el peso materno durante la preñez, tamaño de la camada al nacimiento, peso corporal desde el día postnatal 30 al 90, distancia ano-genital (DAG) en la pubertad y tolerancia a glucosa (TTG) en P90. Resultados: En las dosis 1X y 1/2X se observó un acortamiento de la gestación con disminución del tamaño de la camada y muerte de las crías antes de las 24 horas post-nacimiento. La dosis 1/10X no afectó el tamaño de la camada ni la viabilidad de las crías, por lo que se seleccionó para los estudios en la descendencia. No se encontraron diferencias en la DAG en machos ni en hembras. En P90, las crías macho (1/10X: 25,645±0,345, V: 22,535±0,145, C:22,94±0,89) y no las hembras registraron mayor peso que las crías controles y un TTG alterado.

Conclusiones: Mientras la exposición gestacional a dosis altas de una mezcla de XE afecta la gestación propiamente tal, una dosis baja no altera el nacimiento de las crías pero puede inducir alteraciones sexo-específicas en el metabolismo en su vida adulta. Estos resultados sugieren que los contaminantes ambientales pueden contribuir a la programación fetal de enfermedades crónicas.

P 63 REPORTE DE UN CASO: FEOCROMOCITOMA MALIGNO

Álvarez M; Palma C ; Giaveno L ; Fuentes L ; Águila V
Hospital Barros Luco Trudeau, Santiago.

Introducción: El feocromocitoma es un tumor productor de catecolaminas originado en las células cromafines del SNS, su incidencia es de 1-2 por 100.000 Hbtes/año, y corresponde al 0,5-2% de las causas de hipertensión secundaria. Afecta a ambos sexos por igual, con mayor incidencia entre la 4ª y 5ª décadas de la vida. El 80-85% se sitúa en la médula adrenal y el resto en tejido extra adrenal. Alrededor del 10% de estos tumores son malignos. La tríada de presentación clásica es cefalea, palpitaciones y diaforesis, sin embargo cerca del 20% de los pacientes son normotensos. Se pueden presentar aislados o asociados a varias enfermedades genéticas. Su diagnóstico es bioquímico por determinación de metanefrinas urinarias y/o plasmáticas y su localización mediante tomografía computarizada o resonancia magnética y la prueba funcional de imagen de elección es con 123 I-MIBG. El tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica previo bloqueo alfa adrenérgico.

Descripción del Caso: Se presenta paciente de sexo femenino, 57 años, con HTA de 10 años de evolución en tratamiento con IECA + BCC ambos en dosis máxima, con buen control; colecistectomizada. Derivada por cuadro de dolor epigástrico de dos años de evolución, irradiado a dorso, por lo que se inicia estudio básico con hemograma que no muestra alteraciones, perfil bioquímico (pruebas hepáticas y renales) normal, endoscopía digestiva alta sin alteraciones y ecotomografía abdominal en que se observa en retroperitoneo una imagen nodular heterogénea, hipoecogénica, mal delimitada, que mide 4,80 x 4,3 x 4,6 cms. Se realiza una tomografía computarizada de abdomen con contraste que muestra glándulas suprarrenales normales y ocupando el plano para-aórtico izquierdo, bajo el plano renal izquierdo, una lesión sólida, vascularizada, heterogénea, con calcificación marginal, de 50 x 45 mms. de diámetro. Con ésto se programa una laparotomía exploradora, que se lleva a cabo sin incidentes. Se extirpa el tumor y según los hallazgos histopatológicos e inmunohistoquímicos se confirma un feocromocitoma maligno, según criterios de Thompson.

Discusión: este caso tiene la particularidad de que su estudio anatomopatológico fue clave para llegar al diagnóstico, considerando la presentación clínica. La inmunohistoquímica mostró cromogranina A intensamente positivo en el 100% de las células tumorales. La CgA es almacenada y liberada desde la médula adrenal y de las vesículas de las neuronas simpáticas por lo que su demostración confirma un feocromocitoma, si bien su concentración intratumoral es causa de discusión para diferenciar a un feocromocitoma maligno de uno benigno, en este caso se constató la presencia de 5 mitosis por 10 campos de mayor aumento y un foco de permeación vascular sanguínea y un índice de proliferación nuclear (Ki-67) de 10%. La paciente evoluciona favorablemente y sin evidencias de nuevas lesiones en los estudios posteriores.

P 64 PARÁLISIS HIPOKALÉMICA EN PACIENTE CON CARCINOMA SUPRARRENAL PRODUCTOR DE ALDOSTERONA

Llanos Roberto ([1]), Provoste Alvaro ([1]), Spencer Loreto ([2]), Stehr Carlos.([3])

([1]) Interno Medicina, Facultad de Medicina Universidad de Concepción. ([2]) Patóloga, Departamento de Patología, Universidad de Concepción y Hospital Regional Concepción. ([3]) Endocrinólogo, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina Universidad de Concepción, Concepción.

Introducción: El hiperaldosteronismo primario (HAP) se ha establecido como una de las causas mas frecuentes de hipertension arterial secundaria. Entre sus causas el carcinoma suprarrenal se ha reportado como una de las mas infrecuentes.

Caso clínico: Mujer de 49 años con antecedentes de HTA severa y DM2 en tratamiento con insulinoterapia 5 años de evolución. Hospitalizada en Hospital Regional por colecistitis aguda. En espera de resolución quirúrgica presenta paresia de extremidad superior derecha evolucionando rápidamente con tetraparesia arrefléctica y paro respiratorio por lo que es intubada y trasladada a unidad de intensivo. Se solicitan exámenes bioquímicos constatándose hipokalemia severa de 1.4 mEq/L e hipernatremia. La paciente se encontraba en control en atención primaria por hipokalemia desde hace 4 años, en tratamiento con cloruro de potasio oral y espironolactona asociado a enalapril y nifedipino los cuales habían tenido que aumentarse por el mal control de la HTA. Se realiza estudio de HAP pesquisándose aldosterona plasmatica (AP) 39,8 ng/dL, reina plasmatica (RP) < 0,48 pg/mL y Relación AP/RP > 50. Se inicia espironolactona en dosis creciente hasta 100 mg c/12 hrs vo. con lo que mejora manejo de PA y kalemia manteniendo solo aporte oral de potasio. Se inicia nifedipino + atenolol logrando un adecuado control de presión arterial. TAC abdomen y pelvis con contraste muestra masa suprarrenal izquierda de 47 mm de diámetro con comportamiento adenomatoso. Se realiza suprarrenalectomía izquierda videolaparoscópica sin incidentes evolucionando en buenas condiciones generales con disminución significativa en requerimientos de antihipertensivos, suspendiéndose espironolactona y aporte de potasio. Estudio histopatológico informa carcinoma suprarrenal.

Discusión: Presentamos un caso de HAP debutando como parálisis hipokalémica manifestado por compromiso respiratorio severo demostrándose en el estudio histológico un carcinoma suprarrenal. Se han reportado 62 casos de carcinoma suprarrenal productor de aldosterona como causa de HAP. La edad mas frecuente de presentación fue en la quinta década de la vida, presentando prácticamente todos HTA e hipokalemia. El tamaño tumoral varió entre 25 y 150 mm., encontrándose los signos típicos de malignidad tomográfica en menos de la mitad de los casos. Se encontró en un 10% de los casos hipercortisolismo y DHEA-S generalmente normal.

P 65 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS SUGERENTES DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA NO CLÁSICA EN NIÑOS EVALUADOS POR HIPERANDROGENEMIA

Carolina Mendoza (1), Francisca Grob (1), Helena Poggi (2), Claudia Godoy (1), Marcela Lagos (2), Alejandro Martínez-Aguayo (1)

(1) Departamento de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica. (2) Departamento de Laboratorios Clínicos. Pontificia Universidad Católica de Chile

Introducción: En pediatría el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (HNC) se plantea ante hiperandrogenismo, pero el fenotipo es variable y su diagnóstico diferencial difícil.

Objetivo: Caracterizar manifestaciones clínicas, radiológicas y bioquímicas de pacientes ≤18 años con hiperandrogenismo con HNC y compararlas con aquellos sin HNC. Sujetos y métodos: Diseño: Estudio restrospectivo. Unidad de observación: Fichas clínicas.

Sujetos: Pacientes ≤18 años derivados por hiperandrogenismo entre marzo 2006- 2013. El diagnóstico de HNC se realizó con 17OHP basal ≥7 ng/ml o ≥10 ng/ml después de 0.25 mg de ACTH y se confirmó con estudio molecular de CYP21A2. Se descartaron tumores virilizantes. Se registraron datos clínicos, antropométricos, del examen físico, radiológicos y bioquímicos, y se compararon entre los grupos con y sin HNC. Se calculó la talla objetivo genética (TOG) y el pronóstico de talla (Bayley Pinneau) en desviaciones estándar (WHO 2005).

Resultados: (Mediana, [rango intercuartil]) Se evaluaron 46 pacientes, 54% con HNC. En éste grupo, la edad fue 8 años [7.2- 9.75] y 64.5% fueron mujeres. En el grupo con HNC los niveles basales y post estímulo de 17OHP fueron mayores v/s el grupo sin HNC (9.55, [6.95-14.4]) (30, [19-67]) v/s (1.4, [0.7-2.1] (5.1, [4.4-6.3]) p<0.0001; respectivamente). En mujeres con HNC, la concentración de testosterona (ng/dl) fue mayor v/s el grupo sin HNC (16, [8.6-46]) (5.9, [2.7-12.7], p= 0.048). En hombres con HNC se observó mayor adelanto de EO en meses v/s el grupo sin HNC (35, [23-59]) (19, [16-9], p= 0.018).Los pacientes con HNC v/s aquellos sin HNC presentaron una talla mayor que su TOG (1.52 [0.92 a 1.93] v/s 1.0 [0.48 a 1.85]; P<0.0001), una talla mayor que su talla pronosticada (1.83 [1.57 a 3.06] v/s 1.69 [1.28 a 2.63]; P<0.0001) y un pronóstico de talla menor que su TOG (-0.71 [-2.09 a 0.19] v/s -0.41 [-1.7 a 0.22]; P=0.006).

Conclusión: Los niveles basales y post estímulo de 17OHP son mayores en pacientes con HNC. Al momento de la consulta, la talla es mayor que la TOG y que la talla pronosticada por Bayley Pinneau, pero existiría compromiso de la talla final. Concentraciones elevadas de testosterona en niñas y un mayor adelanto de EO en niños son sugerentes de HNC en pacientes pediátricos derivados a endocrinología por hiperandrogenismo.

P 66 EXOSOMAS URINARIOS: DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO BREVE PARA AISLARLOS Y EVALUAR LA EXPRESIÓN DE GENES PROCEDENTES DE TEJIDO RENAL RELACIONADOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Carolina Valdivia [1,4], Cristian Carvajal [1,4], Carmen Campino [1,4], Alejandra Tapia [1], Andrea Vecchiola [1], Cristóbal Fuentes [1], Carlos Lagos [1], Fidel Allende [3], Alejandro Martínez-Aguayo [2], Hernán García [2], Carmen Carrasco [1], Marlene Aglony [2], Carolina Mendoza [2], Carlos Fardella [1,4]

Departamento Endocrinología[1], División de Pediatría[2], Departamento de Laboratorios Clinicos[3]. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica. Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia[4], Santiago

Los exosomas son nanovesículas (40-100 nm), se forman a partir de invaginación de la membrana celular y posterior exocitosis. Estudios in vitro han demostrado que el RNA en exosomas es proporcional a la célula que los genera. En el caso del tejido renal, los exosomas son secretados en la orina, convirtiéndolos una potencial herramienta no invasiva para evaluar daño renal. Recientemente se ha reportado la GTPasa RAC1 como modulador de la actividad del receptor mineralocorticoídeo y la evaluación de su expresión local ayudaría a la detección temprana de hipertensión arterial mineralocorticoídea.

Objetivo: Desarrollar y validar un método breve para aislar exosomas urinarios e investigar la expresión del gen RAC1.

Sujeto y Métodos: Se estudia un sujeto adulto normotenso con dieta normosódica. Se obtiene muestra de orina matinal (OM) y orina de 24h (O24h). Se aislaron exosomas en un procedimiento de 3 pasos: 1) Centrifugación de 4 ml de orina (3500rpm (P1)); 2) ultracentrifugación a 50.000g (P2) del sobrenadante anterior (SN1) ; 3) Filtración del SN2 en malla de 0,2µm y ultracentrifugación a 100.000g (P3). Para validar la técnica se comprobó la presencia de exosomas mediante microscopía electrónica de transmisión (Philips Tecnai12, 80Kvolts) previa tinción con acetato de uranilo. Se extrajo RNA mediante TRIZOL de P1 y P3 y se preparó cDNA. La cantidad relativa de RNA de RAC1, AQP2, se evaluó mediante PCR tiempo-real y se normalizó utilizando el gen de expresión constitutiva 18S.

RESULTADOS: La imagen obtenida por microscopia electrónica demostró la presencia de exosomas con un tamaño de 40-100nm. A partir de un volumen de 4mL de orina se contaron 12 y 4 exosomas por campo de 2.681um2 (de OM y O24h respectivamente). En (P1) se obtuvieron 29ug de ARN de OM y 61ug de ARN de O24h, de (P3) se obtuvieron 575 ng de ARN de OM y 82ng de O24h. La cantidad de ARN total (575 ng de P3) fue suficiente para detectar la presencia de ARNm de RAC1 y AQP2 en orina OM humana. Se analizó también expresión de RAC1, AQ2 y 18S en P1, P2 y P3.

CONCLUSIÓN: La metodología presentada permite la obtención de exosomas a partir orina, el aislamiento de RNA y la posterior evaluación de la expresión de RAC1, AQ2 y 18S. El estudio de expresión de genes locales podría entregar información del daño o progresión de la patología hipertensiva, con énfasis en los mecanismos fisiopatológicos que controlan la HTA mineralocorticoidea.

FINANCIAMIENTO: FONDEF CA12i10150, FONDECYT 1130427 & IMII P09/016-F.

P 67 FRECUENCIA DE SÍNDROME DE NELSON EN UNA SERIE DE PACIENTES SUPRARRENALECTOMIZADOS POR ENFERMEDAD DE CUSHING

Verónica Araya, Francisco Rodríguez, Melchor Lemp

Sección Endocrinología y Diabetes, Departamento de Cirugía y Departamento de Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile.

El Sindrome de Nelson (SN) es una complicación de la suprarrenalectomía bilateral,realizada como tratamiento de la Enfermedad de Cushing (EC). Actualmente se define como una elevación de la ACTH plasmática asociada al crecimiento del adenoma hipofisiario y/ohiperpigmentación. Sin embargo, no más del 30% de los pacientes evolucionan con SN, por lo que su causa aún no ha sido precisada.

Objetivos: Establecer la frecuencia de SN en una serie de pacientes con EC estudiados y sometidos a suprarrenalectomía bilateral en un centro universitario.

Pacientes y método: Estudio descriptivo de los antecedentes clínicos, de laboratorio y de imágenes disponibles en una base de datos, de los pacientes con EC estudiados y tratados entre 1970 y 2010 en la misma institución. Cinco casos fueron estudiados antes de 1985. El diagnóstico de EC se realizó,según la época con: supresióncon dosis altas de dexametasona; test de estimulación con vasopresina o desmopresina; radiografía, planigrafía, tomografía o resonancia magnética de silla turca; cateterismo de senos petrosos e histología. Se estableció cuantas suprarrenalectomías se realizaron y la evolución posterior en los que se contó con seguimiento clínico, de laboratorio o radiológico.

Resultados: En el periodo de tiempo analizado, se realizaron 24 suprarrenalectomías en 69 casos de EC, 4 hombres y 20 mujeres, edad: 33,6±13,6 años (15-60). Se contó con el seguimiento de al menos 6 meses en 16 casos, promedio: 6,7±4,5 años (0,5-20). En 9 no se realizó RTE: 3 que fueron tratados antes de 1980; 4 por imagen negativa para adenoma y 2, en los que fue fallida. En los que se dispuso, la ACTH basal fue: 66,2±59,1pg/ml y alfinal del seguimiento: 484,4±728,5 pg/ml. Siete evolucionaron con aumento deACTH y/o hiperpigmentacion, 6 mujeres y un hombre pero, sólo4, presentaron crecimiento del adenoma requiriendo RTE. De estos, en 3 no se había realizado RTE inicialmente. Treseran< de 24 años al momento del diagnóstico de la EC.

Conclusiones: El Sindrome de Nelson se presentó casi en la mitad de los pacientes analizados, predominando en mujeres, sin embargo, a pesar del aumento de ACTH o hiperpigmentación, la evolución con crecimiento del tumor sólo se presentó en 25% de los casos,mayoritariamente jóvenes, lo que apunta a la participación de factores del genio proliferativo del tumor,aún no bien dilucidados.

P 68 PERICARDITIS COMO MANIFESTACIÓN DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Alejandra Lanas, Consuelo Espinoza, Francisco Cordero
Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Introducción: La asociación de pericarditis con insuficiencia suprarrenal puede deberse a causa autoinmune, tuberculosis o neoplasia. Además se ha descrito como forma de presentación infrecuente de insuficiencia suprarrenal. Hombre de 53 años con antecedentes de hipotiroidismo primario en tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Antecedentes familiares de hipotiroidismo. Presenta cuadro de un año de evolución de astenia y baja de peso de 14 kilos. Se asocia diarrea crónica de 8 meses de evolución por lo que se solicitan: leucocitos fecales negativos, coprocultivo negativo, parasitológico negativo y colonoscopía normal. Consulta por cuadro de 12 horas de evolución de dolor torácico irradiado a cuello, intensidad 8/10, el que aumenta con la inspiración. Dentro del examen físico se encuentra afebril, presión arterial 88/45 mmHg, vigil, hiperpigmentación de piel y mucosas, con presencia de melanopalquias, ritmo regular en dos tiempos sin soplos, sin edema. ECG alteraciones inespecíficas del segmento ST. Radiografía de tórax normal. Troponina I 0,01, CK total 231 U/L, CK MB 19 U/L, TSH 7,19 mIU/L, glicemia: 62 mg/dl, creatinina 2,5 mg/dl, K: 8,5 mEq/l, Na: 135 mEq/l, Hematocrito: 33 % normocitica normocromica, VHS 20 mm/h, PCR 5 mg/L. Ecocardiograma:. Derrame pericárdico leve de amplia distribución, sin engrosamiento pericardico. Evoluciona con hipotensión, hipoglicemia e hiperkalemia. Por cuadro compatible con insuficiencia suprarrenal se solicitan exámenes y se inicia hidrocortisona dosis de estrés. Cortisol 2,6 ug/dl, ACTH >1250pg/ml, Ac anti TPO negativo, PPD 15 mm, Baciloscopias en orina negativas, Factor Reumatoídeo negativo, ANA negativo, VIH negativo. TC Abdomen: Nódulo de 17 mm en suprarrenal izquierda con características de adenoma. Evoluciona con rápida mejoría, normotenso, con desaparición de dolor torácico y normalización de glicemias y kalemia. Se disminuyen dosis de hidrocortisona con buena tolerancia y se inicia fludrocortisona. Se controla en forma ambulatoria con buena respuesta clínica. Ecocardiograma de control: normal.

Conclusiones: Se presenta un caso de pericarditis como manifestación poco frecuente de insuficiencia suprarrenal. En estos casos siempre se debe descartar asociación con otras patologías que puedan ser causantes de ambas condiciones.

P 69 FEOCROMOCITOMA MALIGNO TRATAMIENTO QUIRÚRGICO MÁS QUIMIOTERAPIA

Cristian Fernández; Rodrigo Mandujano; Claudio Barría; Bogdam Liberon
Hospital Clinico Regional de Magallanes, Punta Arenas.

Introducción: Feocromocitoma maligno corresponde al 10% de los feocromocitomas, con sobrevida a 5 años de 34 a 60%. Distintas opciones de tratamiento están descritas: Cirugía resectiva, terapia ablativa, embolización selectiva, Terapia con radio nucleótidos sistémicos, Análogos de somatostatina, Terapia molecular y Quimioterapia.

Caso clínico: Mujer de 44 años sana. Consultó en Febrero de 2012 por cuadro de Hemoptisis. Al examen físico se pesquisó masa en hemiabdomen derecho. Radiografía de tórax con imágenes nodulares bilaterales. TAC: masa retroperitoneal derecha a nivel suprarrenal, que presenta vascularización periférica con un centro hipodenso, de aspecto necrótico de 20 x 15 x 12 cm en sus ejes longitudinal, anteroposterior y transversal respectivamente, que desplaza el riñón ipsilateral hacia el hipogastrio y el hígado hacia el hipocondrio izquierdo. Catecolaminas urinarias elevadas Dopamina Orina 3339; Epinefrina orina 17,7;Norepinefrina2304 ug/24 hrs (3/2012).Previa preparación con doxazosina, se realizó en mayo de 2012 adrenalectomía y Nefrectomía derecha. Biopsia: masa tumoral de 1833 gramos 19 x 14 x 10 cm. Sugerente de Feocromocitoma maligno.Inmunohistoquímica: Cromogranina A positivo intensa de tipo granular; Sinaptofisina: Patrón positivo difuso moderado e intenso en células tumorales. S100: Negativo. Conteo mitótico: 1 a 2 mitosis /HPF. Pseudocápsula comprometida pero no sobrepasada. Sin Permeación vascular ni angiolinfática. Biopsia Transbronquial: Cromogranina A y Sinaptofisina +, confirman metástasis de Feocromocitoma maligno.Comité de oncología decidió iniciar Quimioterapia con ciclofosfamida 900 mgs, Vincristina 1.9 mgs y Dacarbazina 800 mg: 6 Ciclos entre enero y Mayo de 2013. Mayo 2013 Dopamina orina 272,Epinefrina 1,4,Norepinefrina 148 ug/24 hrs. En julio se evidenció aumento de normetanefrinas urinarias 12613 ug/24 hrs .

Al realizar la evaluación RECIST de las imágenes pulmonares, se observa disminucion de 18% de enfermedad en las lesiones diana pero con aparición de nuevas lesiones secundarias (adenopatias mediastinicas), lo que corresponde a progresión de enfermedad como respuesta final al tratamiento.

Comentario: Existen reportes en la literatura de mejoría clínica con control de síntomas pero no de sobrevida. A pesar de aparición de nuevas adenopatías y disminución de lesiones dianas nuestra paciente ha persistido asintomática, con reincorporación a sus actividades normales a 14 meses de su cirugía.

P 70 EL ESTROMA ÓSEO DISMINUYE LA ACTIVIDAD TRANSCRIPCIONAL DEPENDIENTE DEL AR EN CÁNCER PRÓSTATA DEPENDIENTE DE ANDRÓGENOS Y RECURRENTE

Marcelo Villagrán, Diego Pantoja, Héctor Palma, Eileen McNerney y Sergio Onate
Universidad de Concepción, Departamento de Fisiopatología.

El cáncer de próstata (CaP) avanzado progresa de un estado dependiente de andrógenos a uno independiente de andrógenos, en el cual no existen terapias disponibles. La metástasis ósea en un evento temprano en la progresión del CaP e involucra la interacción entre las células tumorales con el microambiente estromal. Nuestra hipótesis es que la interacción del estroma óseo con las células tumorales de próstata modifica la actividad transcripcional del AR lo que conduce a la progresión del CaP. En primer lugar caracterizamos la función del AR en el modelo LNCaP/C4-2 de progresión del CaP a la independencia de andrógenos. Ensayos de luciferasa mediados por infección adenoviral revelaron una actividad transcripcional del AR aumentada en C4-2 respecto a LNCaP a concentraciones bajas de andrógeno. La expresión, localización subcelular del AR y de los coreguladores asociados al AR: SRC1, TIF2, NCoR y SMRT fueron determinados por inmunoblot y ensayos de inmunoprecipitación de cromatina. Se observó expresión disminuída de NCoR y reclutamiento aumentado de TIF2 al promotor de PSA en células C4-2 en comparación a células LNCaP. Además, el efecto de las células del estroma óseo en la actividad transcripcional en el par celular LNCaP/C4-2 fue evaluado en ensayos de cocultivo. La actividad del AR resultó disminuída de una manera célula específica en ambas líneas celulares, sin alteración de la proliferación celular determinada por expresión de Ki-67. Análisis de inmunoprecipitación de cromatina e inmunofluorescencia demostraron que SRC1/TIF2 y NCoR/SMRT no están involucrados en el silenciamiento transcripcional del AR. Por lo tanto, cambios en el balance del reclutamiento de corepresores y coactivadores están involucrados en la hipersensibilidad de las células C4-2 y en el silenciamiento transcripcional del AR, que pueden ser relevantes para la progresión del CaP, la recurrencia y la independencia a ligando.

P 71 OSTEOPOROSIS DEL VARÓN: HALLAZGOS CLÍNICOS Y DENSITOMÉTRICOS EN 70 CASOS

Antonio Zapata([1]), Oscar Contreras([2]) y Gilberto González([1])

Departamentos de Endocrinología ([1]) y Radiología ([2]), Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

La osteoporosis del varón es un problema de salud de importancia creciente. Sobre los 50 años, 1/3 de las fracturas ocurren en hombres, las que presentan mayor morbimortalidad que en mujeres. En Chile existen pocos datos respecto a la ocurrencia y la presentación de la osteoporosis del varón.

Objetivo: Describir en varones referidos para Densitometría Ósea de Doble Fotón Radiológico (DXA), la ocurrencia de osteoporosis y la presentación clínica de ésta.

Sujetos y Métodos: Del total de DXAs realizadas durante un año, en dos centros de referencia nacional de nuestra institución, se seleccionaron para análisis aquellas DXAs realizadas en varones. Se clasificaron éstas según criterios de la International Society for Clinical Densitometry. En aquellos casos con DXA anormal, se hizo una revisión de su ficha clínica, identificando casos de osteoporosis ya sea según puntaje T ≤ -2,5 en mayores de 50 años u ocurrencia de fractura clínica por fragilidad en < 50 años ó > 50 años con osteopenia.

Resultados: De 5.792 DXAs realizadas entre Julio del 2011 a Junio del 2012, 439 (7,6%) correspondieron a hombres > 18 años. Entre éstos, hubo 156 con DXA anormal (82% >50 años). 70/156 (44,8%), post revisión ficha, se clasificaron como osteoporosis (67% sólo por DXA) y resto por densidad mineral ósea baja + fractura clínica por fragilidad. El promedio ± DE de edad e IMC fue de 61,9 ± 14,7 años, y 25,9 ± 3,4k/m2 respectivamente. La distribución por sitio de osteoporosis fue: columna 28%; caderas 24%, ambos sitios 16% y otros sitios 32%. En el 51,4% (36/70) hubo fractura clínica por fragilidad en: columna 55%, cadera 11%, muñecas 8% y otros sitios 26%. Los pacientes con fractura correspondieron, en su gran mayoría (78%) a pacientes > 50 años. Las causas más frecuentes de osteoporosis fueron: idiopática (21%); inducida por glucocorticoides (20%); asociada a déficit de vitamina D (16%) y asociada a insuficiencia renal crónica (14%).

Conclusiones: En nuestra institución alrededor de 1 de cada 6 varones referidos para DXA, tienen osteoporosis. En la mitad de éstos, existe fractura clínica por fragilidad, ocurriendo mayormente en columna. Las causas más frecuentes de osteoporosis en estos pacientes son prevenibles y/o tratables.

P 72 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS EN EL HOMBRE

Daniela Olivari, Felipe Schweitzer, Fernanda Pérez, Iván Quevedo

Sección Endocrinología, Departamento de Medicina Interna. Universidad de Concepción, Concepción.

La osteoporosis en el hombre debe considerarse un problema de salud pública dado los cambios epidemiológicos en nuestro país. En hombres mayores de 50 años se estima que el riesgo de fractura de columna vertebral, cadera o muñeca durante su vida es de un 13% comparado con un 40% en mujeres; y estas se asocian a una mayor morbimortalidad. No existen reportes actualizados en nuestro país referente a la magnitud de fracturas osteoporóticas en el hombre.

Objetivos: Determinar la incidencia de fracturas de muñeca, columna vertebral y cadera en hombres chilenos mayores de 50 años. Describir la estadía hospitalaria, requerimiento de intervención quirúrgica y mortalidad.

Diseño: estudio de incidencia

Materiales y métodos: se revisaron los registros de egresos hospitalarios del Departamento de Estadísticas e Información de Salud de Ministerio de Salud de Chile en base a códigos CIE-10 de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral en hombres mayores de 50 años entre los años 2002 - 2010. Los datos de población se obtuvieron de registros INE, utilizando proyecciones de población estimada al 2000 para el año 2002, 2002 al 2007 según proyección estimada al 2005 y 2008 al 2010 según proyección al 2010.

Resultados: En el período 2002-2010 se registraron 5563 fracturas de muñecas, 2542 fracturas vertebrales y 10.669 fracturas de cadera en hombres mayores de 50 años, tasas de incidencia de 42,5/100.000, 16,87/100.000 y 73,6/100.000 habitantes respectivamente. Promedio de edad para fractura de muñeca fue 61 ± 9,1, fractura vertebral 62 ± 9,7 y fractura de cadera 76 ± 11,2 años. Los días promedio de hospitalización por fractura de muñeca de 5 días, 13 días para fracturas vertebrales y 15,5 días para fractura de cadera; esta última superior a la estadía promedio por otras causas. Se realizó intervención quirúrgica en el 56,8% de fracturas de cadera, 66% de muñeca y 28,5% vertebrales. Se registra una tasa de mortalidad específica por fractura de cadera en este grupo de 2,6/100.000.

Conclusiones: La incidencia de fracturas osteoporóticas en el hombre en nuestro país ha aumentado significativamente en los últimos años al comparar con reportes previos. Las tasas de incidencia de estos tipos de fracturas se encuentran bajo las reportadas a nivel internacional, lo que podría explicarse por errores de registro, manejo ambulatorio, subdiagnóstico o diferencias étnicas con otras poblaciones. Aún así, se evidencia el aumento de morbimortalidad de fractura de cadera en el hombre.

P 73 SÍNDROME CÁNCER DE PARATIROIDES Y TUMORES MANDIBULARES. PRESENTACIÓN DE UN CASO

Alejandra Lanas, Patricio Gac, Francisca Illanes, Maria Pia Cid, Francisco Cordero
Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Introducción: Hasta el 10% de los hiperparatiroidismos son sindromáticos. Dentro de ellos el Síndrome cáncer de paratiroides y tumores mandibulares es una entidad poco frecuente.

Se presenta el caso de una mujer de 33 años sin antecedentes mórbidos, consulta el año 2006 por dolor facial derecho. Se diagnostica tumor maxilar derecho y se realiza cirugía. La biopsia muestra hallazgos concordantes con cementoblastoma. Evoluciona con aparición de nuevos tumores maxilares y mandibulares requiriendo resección quirúrgica en 6 oportunidades. Desde inicios de 2012 presenta cuadro de dolores musculares difusos inespecíficos asociados a astenia y constipación. Se solicitan exámenes donde destaca calcemia= 13,0 mg/dl, albúmina= 4,3 mg/dl, fosfatasas alcalinas =84 mg/dl, glicemia 86 mg/dl, Hemograma normal. Se deriva a endocrinología para estudio y manejo. Se interroga y no hay otros síntomas ni antecedentes. Nunca litiasis renal sintomática. Sin antecedentes familiares. Se solicita estudio complementario PTHi= 243 pg/mL, creatinina =1,20mg/dl, calcemia= 12,6 mg/dl, fosforo= 2,4 mg/dL, TSH= 1,88 mIU/L.

Cintigrama de paratiroides. Captación irregular que podría corresponder a tejido paratiroideo en región inferior izquierda.

Ecografía tiroidea= Masa infratiroidea izquierda, inmediatamente caudal al polo inferior de la tiroides, se observa un nódulo sólido bien delimitado con calcificaciones que mide 21x17x23mm. Eco renal: Litiasis renal izquierda de 12 mm no obstructiva.

Se realiza cirugía donde se describe paratiroides inferior izquierda de 2,5 cm firme, de color blanquecino. Se realiza resección de LTI en bloque junto con paratiroides inferior izquierda y vaciamiento cervical izquierdo. PTH basal 249 , a los 15 minutos 30,4 y a los 30 minutos 26,5 pg/mL. Biopsia= Cáncer paratiroideo de 1,7x1 cm con compromiso sanguíneo y linfático positivo, compromiso de tejido adiposo peritiroideo positivo, márgenes quirúrgicos negativos. Ki67 20%. Índice mitótico hasta 3 por 10 campos, 8 linfonodos peritiroídeos negativos. Tiroides con hiperplasia nodular, linfadenitis crónica en 2 linfonodos, ganglios nivel IV izquierdo 9 negativos para neoplasia. Evolución en el post operatorio es favorable. Control de calcemia 9,20 mg/dL y PTHi 42 pg/mL.

Conclusión: El cáncer de paratiroides de paratiroides es una patología infrecuente, pero debe sospecharse en pacientes con tumores mandibulares a repetición.

P 74 RAQUITISMO HIPOCALCÉMICO POR DÉFICIT DE VITAMINA D

C. Valdés[1], M.I Hernández [1,2]

[1]. *Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Clínica Las Condes.*

[2] *Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes.*

Introducción: El déficit de vitamina D ha resurgido como una de las principales causas de raquitismo en niños. Debe ser considerado en poblaciones de riesgo, que incluyen a hijos de madres deficientes en vitamina D, alimentados al pecho exclusivo sin suplementación y baja exposición solar.

Caso clínico: Lactante de 1 año 9 meses, controlado por médico antroposófico, antecedentes de mal incremento pondoestatural desde los 18 meses y retraso del desarrollo psicomotor. Hijo de madre descendiente afroamericana, vegetariana estricta, producto de embarazo controlado sin patología. Alimentado con leche materna hasta los 10 meses; desde los 6 meses recibe leche de almendras, vegetales, legumbres, soya y tofu, con exclusión de cárnes, pescado, leche de vaca, huevo, sin suplementación de vitamina D, ni fierro. A su ingreso, al examen físico se objetiva peso 8495 (-2,73 DS) Talla: 76.5 cm (-3 DS). Rosario costal, ensanchamiento metafisario de todos los huesos largos, hipotonía e hiperlaxitud. Las radiografías de huesos largos muestran osteopenia asociada a ensanchamiento y borramiento metafisario. Edad ósea de un año. Laboratorio: Calcio total 7.4 mg/dl, Fósforo 2.6 mg/dl, FA: 3915 U/L, 25(OH)D 6.9 ng/ml y PTH 240 pg/ml. Los niveles de 25(OH)D maternos fueron de 11.2 ng/ml Se inicia tratamiento con vitamina D 5000 U/día, calcio 800 mg/día y se indica inclusión de lácteos en la dieta. Evoluciona favorablemente, con mejoría clínica, normalización de parámetros de laboratorio (a los 3 meses 25(OH)D 53.1 ng/ml, PTH 48 pg/ml y FA 593UI/l) y recuperación progresiva de la talla y del tono muscular

Conclusión: El déficit de vitamina D en el embarazo y la lactancia, pueden causar retraso del crecimiento y deformidades esqueléticas. La sospecha precoz permite instaurar el tratamiento adecuado para evitar estas complicaciones. Presentamos el caso de un lactante con manifestaciones de raquitismo por falta de aporte de vitamina D, que muestra rápida recuperación con aporte de vitamina D. La vitamina D, además del rol en el metabolismo óseo, cumple un rol en la prevención de enfermedades crónicas, especialmente en enfermedades autoinmunes, infecciosas, y cardiovasculares, así como en algunos cánceres. Por esto, nuestros esfuerzos deben ir orientados a asegurar el aporte adecuado y realizar un diagnóstico precoz en casos de déficit.

P 75 HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO ECTÓPICO, SITUACIÓN INFRECUENTE TRATADA CON ABORDAJE MÍNIMAMENTE INVASIVO

Iturrieta V, Aguilera G, Cárcamo G, Jiménez M.
Universidad de la Frontera, Hospital Regional Temuco.

INTRODUCCIÓN: El Hiperparatiroidismo primario (HP1) es una patología endocrina benigna frecuente, de presentación silente; su principal causa son adenomas paratiroideos, de los cuales el 80% tiene ubicación normotópica, 15% ectópicos cervicales y 5% otras localizaciones. Su diagnóstico debe ser bioquímico, luego imágenes para obtener localización, y con ello indicar su resolución quirúrgica.

CASO CLÍNICO: Mujer de 64 años con antecedentes de cáncer de mama operado y tratado con quimio – radioterapia y urolitiasis recurrente; en control habitual llama la atención alteración de función renal e hipercalcemia. En exámenes de laboratorio se confirma nefropatía e hipercalcemia (Tabla 1). Al examen físico eutrófica, PA140/90 mmHg, FC 68/min. Cuello con tiroides normal, cardiopulmonar normal. En exámenes de laboratorio destaca calcio de 12,9 mg/dl con PTH 251,1 pg/ml compatibles con HP1. Se realiza ecografía cervical que muestra bocio multinodular TIRADS 3, sin evidenciar imagen sospechosa de adenoma paratiroideo, La Cintigrafía planar de paratiroides observa foco de captación en mediastino superior y luego SPECT con tc99 MIBI confirma foco hipercaptante en mediastino superior. Se realiza cirugía Laparoscópica en Enero de 2013 con curva de PTH intraoperatoria, mostrando un valor basal de 491 pg/mL y 15 minutos post escisión de adenoma mediastínico caída a 60 pg/mL. Biopsia definitiva informa adenoma paratiroideo de 408gr.

CONCLUSIÓN: Se presenta este caso con el objetivo de destacar la importancia y utilidad del Cintigrama SPECT, que tiene alta sensibilidad y especificidad, especialmente en localizaciones ectópicas. Además, la utilización de PTH intraoperatoria tiene un alto rendimiento como criterio de curación de Hiperparatiroidismo Primario cuando su valor muestra una caída de 50% y 75% post escisión para adenomas únicos y múltiples respectivamente.

Tabla 1. Exámenes de Laboratorio

Exámenes	09/2011	03/2012	06/2012	07/2012	10/2012	03/2013
Ca/P (mg/dl)	11,9/2,7	12,8/2,8		11,8/2	11,3/2,2	9,3/3,4
PTH (pg/ml)			251,1	296,6		73
Crea/Uremia (mg/dl)		1,4/65			1,2/42	1,28
Ca/Crea (mg/24 hrs)			111	109,1		
TSH (uUI/ml)	3,25			3,37	3,03	4,26

P 76 HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO DEBIDO A MACROADENOMA PALPABLE

Antonio Zapata, José Delgado, Hernán González y Eugenio Arteaga
Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: El hiperparatiroidismo primario (HPP) es una patología frecuente (22-64 casos x 100000 habitantes/año) y cuya forma de presentación más prevalente en la actualidad es la forma asintomática (80%). Nuestro objetivo es presentar un caso muy inusual de hiperparatiroidismo primario persistente por al menos 4 años, sintomático y que presentaba un adenoma paratiroideo palpable.

Caso Clínico: Hombre 59 años, con antecedentes de HTA en tratamiento con Valsartan 80 mg/d, urolitiasis recurrente (último episodio 2003). En chequeo médico Ca++ 14,9 mg/dl, P 2,4 mg/dl, albúmina 3,6 mg/dl, FA 135 U/L (45-115 U/L); Ca++ iónico 1,77 mmol/l (1,18-1,32), calciuria 516 mg/24 hr. Al examen físico destaca tiroides baja con nódulo a izquierda palpable de 3 cm. El estudio reveló PTH 844 pg/ml (15-65 pg/ml) y 25OH vitamina D 12,4 (VN >30); ecografía cervical: nódulo izquierdo inferior de 40x 30x 25mm que desplazaba la tiroides hacia la línea media, heterogéneo y vascularizado; ecografía abdominal con litiasis renales bilaterales de hasta 9 mm a derecha; cintigrama paratiroideo MIBI-Spect: adenoma paratiroideo inferior izquierdo. DMO Lunar (scoreT) L2L4 -1,3, CFD-2.0, CFI -1,9 y radio distal -3,5. La revisión de sus exámenes previos revelan hipercalcemia (12,7 mg/dL) desde al menos 4 años. Con diagnóstico de HHP de larga evolución, déficit severo de vitamina D y osteoporosis se administra Zolendronato 4mg IV e hidratación abundante. A las 24 horas, con Ca de 11 mg/dL se efectúa lobectomía tiroidea izquierda que incluía adenoma paratiroideo. La AP informa adenoma paratiroideo de 28x26x20 mm adherido a lóbulo tiroideo. Curva de PTH sugerente de curación (PTH preoperatorio 916 pg/ml y 15 min post extirpación 88,2 pg/ml) Al 3º día postoperatorio: Ca ++ 9,8; P 1,9; LH 6,3; Test 469; PTH 16,6; y a los 7 días Ca++ 8,8; P 2,1; FA 166; Albúmina 3,9; PTH 230. Se interpreta como HPT secundario a déficit de vitamina D, y se procede a una carga de colecalciferol (50.000 UI semanal v.o. x 6 veces) y terapia de mantención con Elcal D 500/800 2 veces/día.

En conclusión, se presenta un caso muy inhabitual de HPP debido a un macroadenoma paratiroideo palpable que evolucionó sin diagnóstico por más de 4 años. EL ascenso de PTH a la semana de la cirugía se interpretó como hiperparatiroidismo secundario a deficiencia de vitamina D y posiblemente a la acreción ósea que se generó después de la cirugía.

P 77 REPORTE DE UNA MUTACIÓN DEL RECEPTOR SENSOR DE CALCIO COMO CAUSA DE PANCREATITIS RECURRENTE EN PEDIATRÍA

Marta Arriaza Z., Claudia Herrera G.
Servicio de Pediatría, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar.

El receptor sensor de calcio (CaSR), un receptor de proteína G, codificado en el cromosoma 3q13.3-21. Presentamos un caso de pancreatitis recurrente debida a una mutación del CaSR. DAC, preescolar femenina, con antecedente de ITU (1) y monorrena funcional derecha. Madre asmática, padre con degeneración macular y hermano sano. Consulta a los 2 años 3 meses por decaimiento, náuseas, vómitos y dolor abdominal. Evaluación quirúrgica normal. Exámenes al ingreso destacan: ecografía abdominal normal, lipasa 13.824U/L y calcemia 11 mg/dL Se diagnostica pancreatitis aguda viral. A los 2 años 5 meses segunda pancreatitis, pesquisándose hipercalcemia (12 mg/dL); ecografía abdominal normal, PTH en límite superior normal (11 pg/mL) y vitamina D en rango bajo. Se plantea mutación del CaSR. Al alta inicia tratamiento con calciomimético. En controles ambulatorios se realiza colangioresonancia y RNM de hipófisis normales, cintigrama paratiroideo normal. Estudio genético revela mutación heterocigota del CaSR(R795W) relacionada a Hipercalcemia Hipocalciúrica Familiar (FHH). A los 4 años 1 mes, 3era pancreatitis, manejada con medidas generales y aumento de dosis de calciomimético. En controles ambulatorios, evoluciona eutrófica, con densitometría ósea (junio 2013) con signos de osteopenia. El CaSR regula la homeostasis cálcica al detectar cambios en la calcemia, modulando la producción y secreción de hormonas relacionadas al metabolismo fosfocálcico (PTH, CT, FGF23 y 1,25(OH)2D3). Se expresa de forma ubicua, principalmente en paratiroides y túbulo renal. Activa múltiples cascadas de señales, estabilizando la concentración de calcio citosólico. Existen mutaciones activantes e inactivantes del CaSR que alteran la homeostasis cálcica e hidroelectrolítica. Las mutaciones inactivantes incrementan el set point de calcio para la liberación de PTH desde las paratiroides. La FHH, una mutación inactivante de tipo autosómico dominante, impide la liberación del CaSR desde el retículo endoplásmico y aparato de Golgi. Caracterizada por hipercalcemia asintomática, con niveles de PTH y vitamina D normales; densidad mineral ósea normal y paratiroides normales o levemente hiperplásicas. En casos excepcionales se asocia a condrocalcinosis, pancreatitis y colelitiasis. Se ha observado beneficio con el uso de calciomiméticos al facilitar el empaquetamiento y transporte del CaSR hacia la membrana.

P 78 HIPERCALCEMIA SEVERA COMO MANIFESTACIÓN DE CARCINOMA HIPERPARATIROIDEO

Rodríguez J; Müller H; Bello F; Carrillo H
Hospital Las Higueras, Talcahuano.

INTRODUCCIÓN: La hipercalcemia severa es una de las formas de presentación del Carcinoma Paratiroideo, el que además se caracteriza por un curso clínico progresivo, niveles altos de parathormona, tendencia a infiltrar localmente, y eventualmente metástasis a distancia.

CASO CLÍNICO: Mujer de 49 años, con antecedentes de Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus Tipo 2, que presenta historia de 4 meses de evolución de baja de peso significativa, vómitos posprandiales precoces y disfonía, asociado a bocio de consistencia pétrea, por lo que es derivada a Urgencia de Hospital Las Higueras para manejo durante Junio de 2013. En estudio destaca Calcemia: 16.1 mg/dL - Parathormona: 1470 pg/mL - Calcitonina < 0,2 pg/mL - TSH: 1.37 uUI/mL - Creatininemia: 1.66 mg/dL - Ecografía Tiroidea: Nódulo tiroideo derecho heterogéneo de 4,5 cm. - Cintigrama Paratiroides con Mibi-Tc99m: Sugerente de tejido paratiroídeo hiperfuncionante lóbulo derecho - Nasofibrolaringoscopía: Parálisis cuerda vocal derecha - TAC de Cuello y Tórax con contraste: Nódulo tiroídeo derecho sólido de carácter sospechoso y adenopatías submaxilares bilaterales. Se realiza Tiroidectomía bilateral total con biopsia que informa: Carcinoma paratiroídeo bien diferenciado infiltrante. Dada de alta en buenas condiciones, con adecuado control de calcemia y recuperación de la función renal, en control Policlínico de Endocrinología y Cirugía.

DISCUSIÓN: El Carcinoma de Paratiroides típicamente se presenta entre los 40 y 55 años, sin diferencias según sexo. Puede o no asociarse a Neoplasias Endocrinas Múltiples. La cirugía es el tratamiento de elección, con recidivas entre 38 a 78% de los casos, con una sobrevida a 5 y 10 años de 85 y 49% respectivamente.

CONCLUSIÓN: El caso expuesto tuvo una presentación clínica más bien típica, como entidad aislada no asociada a NEM, con infiltración local, y sin metástasis a distancia.

P 79 ADENOMA PARATIROIDEO ECTÓPICO

Barberán M, Illanes F, Cabane P, Liberman C
Hospital Clínico Universidad de Chile.

Paciente sexo femenino de 53 años. Antecedentes de Litiasis renal a repetición. En Enero 2012 consulta por menor fuerza muscular. Examen físico normal. En exámenes destaca calcemia 10.7 mg/dl, albúmina 4.3 g/dl, fosfemia 2.9 mg/dl, PTH 82 y 118 pg/ml, 25OHvit D 11 ng/ml, Calciuria 266 mg/24 hrs, TSH 1.67 uU/Lt. Se diagnostica Hiperparatiroidismo Primario y Deficiencia Vitamina D. Se completa estudio con ecografía cervical normal, Cintigrafía Tc 99-Sestamibi negativo. DMO: osteopenia. En Abril 2012 se realiza paratiroidectomía inferior izquierda. Sin descenso PTH. Se completa con disección de vainas carotídeas y timectomía. Biopsia: tejido paratiroideo normal 4 mm y tejido tímico con signos involutivos. En mayo 2012, evoluciona con calcemia 10.6 mg/dl, fosfemia 2.2 mg/dl y PTH 101 pg/ml. Se inicia terapia VD3 50.000 U semanal por 8 semanas, alcanzando 25 OH vitD 26 ng/ml y calcemias hasta 11.1 mg/dl. En Nov 2012 persiste con hipercalcemias y PTH elevadas. Ecografía cervical normal. SPECT/CT Sestamibi negativo. DMO: osteoporosis. Ecografía renal: litiasis renal bilateral. TAC cervical: lesión 16 mm paraesofágica derecho a nivel de columna dorsal D2 compatible con adenoma paratiroideo. En Junio 2013 se realiza resección de adenoma paratiroideo retroesofágico radioguiada por gamma probe. PTH 0 min 95.3, 15 min 25.1 y 30 min 19.9 pg/ml . Biopsia: adenoma paratiroideo células claras 15x8 mm, Ki-67 1%. Postoperatorio evoluciona asintomática, calcemia 9.1 mg/dl, Fosfemia 3.2 mg/dl, PTH 42 pg/ml y 25OHvit D 25 ng/ml. Hiperparatiroidismo Primario persistente es aquel que se mantiene a los 6 meses de cirugía. Puede deberse a varias causas: adenoma no localizado en posición habitual o ectópico, adenoma supernumerario, resección inadecuada de tejido hiperplásico multiglandular, etc. Las glándulas paratiroideas ectópicas resultan de una alteración en la migración en fase temprana del desarrollo. Su prevalencia varía entre 6.3-16%. Afecta más frecuentemente las glándulas inferiores, cuyas localizaciones más habituales son el mediastino anterior (timo) y la glándula tiroides, mientras que las superiores se encuentran en el surco traqueoesofágico y región retroesofágica. Se recomienda previo a la segunda cirugía, insistir en imágenes de localización y evitar una reexploración a ciegas con mayor morbilidad. Se recomienda iniciar con ecografía cervical y SPECT con Tc99-Sestamibi. Si estos estudios no son convincentes, se recomienda continuar con TAC ó RNM.

P 80 MICROCARCINOMA PAPILAR DEL TIROIDES: REVISIÓN SITUACIÓN LOCAL

Nicolás Ávalos, Pablo Paladines, Julián Berdeja, Roxana Ruiz, Nury Roa, Bárbara Morales
Hospital Fuerza Aérea de Chile, Santiago.

Introducción: Es conocida la controversia del enfoque terapéutico del microcarcinoma diferenciado de tiroides (menor a 10mm) que va desde ser considerado sólo un hallazgo a requerir de lobectomía o tiroidectomía total con o sin radioyodo posterior. Aun es incierto la incidencia de metástisis regionales y a distancia. Frente a la inquietud de conocer con certeza que ha ocurrido con los pacientes portadores de microcarcinoma de tiroides en nuestro hospital hemos realizado la revisión de nuestros casos.

Objetivos: Identificar la presencia de enfermedad diseminada en el seguimiento de pacientes con diagnóstico de microcarcinoma diferenciado del tiroides durante el periodo 2003-20012 en nuestro hospital.

Materiales y Método: Revisión retrospectiva de registros de Anatomía Patológica de biopsias de cirugías tiroideas y de tratamiento de radioyodo por cáncer de tiroides en Medicina Nuclear. Revisión de fichas de los pacientes con Microcarcinoma diferenciado tabulándose antecedentes pre-quirúrgicos, re-intervenciones, marcadores tumorales, estudios imagenológicos y nuevas dosis de radioyodo.

Resultados: En el periodo 2003-2012 se operaron 215 pacientes con cáncer de tiroides, edad promedio 49 años (rango 17-79) 43 hombres y 172 mujeres. 96 pacientes (44,6%) presentaba microcarcinomas, 24 multifocales y 72 unifocales. La edad promedio de este grupo fue de 50 años (rango 29-81), 17 hombres y 79 mujeres. Se administró dosis I131 postcirugía a 156 (72.9%) pacientes, 21(9,7%) recibió I131 en forma alejada, 19(8,8%) no recibió radioyodo. Al momento del diagnóstico se detectó 1 paciente (1%) con metástasis alejadas (pelvis, asintomático) y 9 (9,3%) con metástasis regionales (adenopatías). De los 90 pacientes con seguimiento hasta la fecha, 8 (8,3%) requirieron de una segunda dosis de I131. 4 pacientes requirieron vaciamiento ganglionar posterior, a un año de la cirugía inicial. De los 8 pacientes que nunca recibieron radioyodo, 5 (5,2%) están fuera de control.

Conclusión: Encontramos en nuestra serie que los microcarcinomas pueden presentar metástasis al momento del diagnóstico y enfermedad regional. Incluso ha sido necesario repetir radioyodo y reoperar dentro del año de seguimiento. Por estas razones y como la toma de decisiones pueden influir en el pronostico definitivo de los pacientes sugerimos tratar los microcarcinomas con tiroidectomia total, radioyodo post operatorio y seguimiento convencional.

P 81 MICROCARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES - ¿UNA ENTIDAD INOCENTE?

Velimir Skoknic B., Sergio Majlis D., Eleonora Horvath, Alex Castro M.

Clínica Alemana de Santiago, Facultad de Medicina, Clínica Alemana - Universidad del Desarrollo.

Introducción: Hoy existe una conducta menos agresiva en indicar PAAF en micrcarcinoma (mCA) papilar tiroideo, asimismo respecto al tratamiento con I^{131} y a la hora de indicar cirugía - avalado en su lento crecimiento y ausencia de mortalidad asociada.

Objetivos: El objetivo de este trabajo ha sido evaluar si existen características ultrasonográficas (US) y anatomopatológicas (AP) que identifican aquellos potencialmente más agresivos, requiriendo una conducta menos conservadora. Diseño experimental: Estudio retrospectivo, tipo caso control, autorizado por el Comité de Ética de la institución.

Material y Métodos: Se seleccionaron los pacientes operados por CA papilar diagnosticado con PAAF entre 2007 y 2012, previa etapificación US. Se consideraron mCA aquellos ≤10 mm. Se excluyeron pacientes no operados en la institución y operados por patología benigna con incidentaloma. Se analizaron variables como género, edad, uni-multifocalidad y parámetros AP: infiltración capsular (ICap), permeaciones vasculares (PV) y presencia de metástasis (micro y macrometástasis). El análisis se hizo con SPSS. La significancia estadística se calculó por medio de chi cuadrado con un 99% de confianza.

Resultados: Reclutamos 288 pacientes: 225 mujeres (78,1%) y 63 hombres (21,9%), 13 a 72 años (x= 44,2). De estos 194(67,4%) fueron mCA (nódulo índice: 2-10mm en US). Según US y AP 109 unifocales (grupo A) y 85 multifocales (grupo B), de los cuales 46 en US y AP (grupo B1) y los restantes 39: unifocal en US con microfocos incidentales en AP (grupo B2). Se encontraron metástasis en 24,7% de mCA, vs 64,8% de macroCA (p<0,001). Los mCA presentaron: micro-metástasis 25%, macrometástasis 75%, y en macroCA 27,8% y 79,2% respectivamente (p:0,82). El 81%(18) de los pacientes con PV y el 41,1%(30) de aquellos con ICap tenían metástasis. Sólo 14,5%(17) de casos sin ICap ni PV presentaron metástasis, vs 94,4% con ambas características. De 126 mCA >5mm 37%(47) presentaron metástasis y de 68 mCA ≤5mm solo 11,4%(7) (p <0,001). La multifocalidad no significó mayor riesgo; 25,7% metástasis en Grupo A, 21,7% en B1 y 25,6% en B2. El género y edad no fueron discriminatorios en presentar o no metástasis.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que no todos los mCA tienen un comportamiento indolente. Si bien el género, edad y multifocalidad no fueron discriminatorios, el mayor tamaño, ICap y PV son elementos a considerar para definir conductas terapéuticas y de seguimiento menos expectante.

P 82 PREDICCIÓN DE MALIGNIDAD DE NÓDULOS TIROIDEOS SEGÚN CLASIFICACIONES TIRADS Y BETHESDA

Jiménez M, Iturrieta V. Sapunar J, Granzotto C, Huenchullan C, Ortiz E, Roa JC
Clínica Alemana Temuco - Universidad de la Frontera.

INTRODUCCIÓN: TIRADS y BETHESDA se han desarrollado para aumentar la precisión de riesgo de malignidad de nódulos tiroideos en diagnóstico radiologico y citológico respectivamente Objetivo: Evaluar correlación entre la biopsia definitiva del nódulo tiroideo y su respectiva categorización según TIRADS y BETHESDA

DISEÑO: Estudio observacional, corte transversal.

MATERIAL Y MÉTODOS: De 250 PAAF realizadas entre Junio 2011 y enero 2013, seleccionamos 59 citologías BETHESDA III, IV, V y VI, comparando resultado de biopsia definitiva con clasificación radiológica e histológica. Evaluamos edad, sexo, tamaño del nódulo y frecuencia de Tiroiditis de Hashimoto. El análisis se realizó con software stata 11.1 (Test de Fisher). Consideramos significancia estadística $p< 0,05$. Los resultados fueron expresados como media y DS.

RESULTADOS: Edad promedio 42,7 + 13,1 años, la distribución por sexo fue 89.8 y 10,2% mujeres y varones respectivamente. El tamaño promedio de los nódulos fue 16,1 + 10,8 mm (rango 5 y 52mm). 38,9% presentó Tiroiditis de Hashimoto. Al relacionar los nódulos según TIRADS y su biopsia encontramos correlación positiva entre riesgo de cáncer y mayor categoría (p= 0,004) (Tabla 1). Comparamos las citologías con su biopsia definitiva dicotomizando variables en patología benigna (adenoma e hiperplasia folicular y tiroiditis) y carcinoma diferenciado (carcinoma papilar y papilar variedad folicular) observando también una mayor presencia de cáncer en los BETHESDA de mayor grado(p=0,003)(Tabla 1).

CONCLUSIÓN: Se demuestra que TIRADS es una buena clasificación para predecir riesgo de malignidad. Igualmente los resultados obtenidos para BETHESDA categorías IV, V y VI, con porcentaje de malignidad 40%, 66% y 94,1% respectivamente están dentro del promedio publicado. Sin embargo, BETHESDA III (40%) resulta diferente a lo comunicado, puesto que la indicación quirúrgica no es la recomendación indicada según la clasificación. Nuestro grupo considera factores de riesgo, seleccionando la subpoblación con mayor probabilidad de malignidad. Esto motiva a realizar seguimiento de las citologías BETHESDA III y evaluar su comportamiento en el tiempo para confirmar las recomendaciones publicadas.

Tabla 1 : Relacion de TIRADS y Bethesda con biopsia

TIRADS	CANCER	P Benigna	**Bethesda**	CANCER	P BENIGNA
	n- %	n-%		n- %	n- %
3		1-100	**III**	5-41,7	7- 58,3
4a	11-42,4	15-57,6	**IV**	6- 40	9- 60
4b	5- 77,8	6- 22,2	**V**	10-66,7	5-33,3
5	21-100		**VI**	16-94,1	1-5,9

P 83 EVALUACIÓN DE RECURRENCIAS EN CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES: ESTUDIO PRELIMINAR DE SEGUIMIENTO A 10 AÑOS

Nicolás Ávalos, Pablo Paladines, Julián Berdeja, Roxana Ruiz, Nury Roa, Bárbara Morales
Clínica Alemana Temuco - Universidad de la Frontera.

Introducción:

Identificar elementos pronósticos en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides en series de largo plazo es muy importante, ya que ello permite identificar los pacientes que pueden requerir una terapia más intensiva versus aquellos que con cirugía exclusiva uno puede decir que están curados. Esta información es aun mas trascendente en cuanto a que carecemos de esta información de pacientes chilenos, y la gran mayorías de nuestras conductas terapéuticas las importamos

Objetivo general:

Evaluar en una serie histórica de pacientes tratados en Hospital Fach la tasa de recidivas y sobrevida de pacientes con cáncer de tiroides (1997-2003).

Material y método:

En base de datos de 25000 biopsias de Hospital Fach se identifican los pacientes operados de tiroides de cualquier causa. Estos pacientes se filtran luego a portadores de cáncer de tiroides. Estudio retrospectivo de análisis de casos. Se identifican las variables demográficas, factores pronósticos del tumor, patrón de recurrencia, tratamiento recibido, sobrevida específica y tiempo libre de enfermedad (recidiva). A su vez de los pacientes tratados de recidiva se evalúa segunda terapia recibida y su efectividad (cirugía, radioyodo o combinación).

Resultados:

Se identifican 41 pacientes con datos de seguimiento completos, con cáncer diferenciado de tiroides. Edad promedio al momento del diagnóstico de 44,17 años, 8 hombres y 33 mujeres, 37 carcinomas papilares y sólo 4 carcinomas foliculares. Al momento del diagnóstico 17(41%) pacientes presentaron carcinoma multifocal, 5 pacientes tuvieron invasión extratiroidea y 2 de ellos recibieron radioterapia externa. 5 pacientes presentaron metástasis ganglionares al momento del diagnóstico. En nuestra serie no hubo fallecidos por cáncer de tiroides, si hubo 7 (17%) recidivas loco-regionales que requirieron al menos cirugía y radioyodo para su control. 19 pacientes recibieron más de un radioyodo.

Discusión:

Se presenta una serie con seguimiento de 10 años que muestra una evidente supremacía del carcinoma papilar frente al folicular, y un 41% de multifocalidad. En nuestra serie no hay fallecidos atribuibles a cáncer diferenciado de tiroides y si hubo 17% de recidivas loco-regionales que requirieron terapia multimodal.

P 84 ATROFIA DE GLÁNDULAS SALIVALES MAYORES POST TERAPIA CON RADIOYODO (131I) EN PACIENTES OPERADOS POR NEOPLASIA TIROIDEA. DIAGNÓSTICO MEDIANTE ULTRASONOGRAFÍA DE ALTA RESOLUCIÓN

Eleonora Horvath, Nicolás Sánchez, Claudio Silva, Stefano Rinaldi, Sergio Majlis, Hernán Tala
Clínica Alemana de Santiago.

Objetivos: La frecuencia de atrofia de glándulas salivales mayores en pacientes con cáncer tiroideo diferenciado tratados con radioyodo (I^{131}) es desconocida. El ultrasonido es un método no invasivo utilizado para el seguimiento de pacientes tratados y las glándulas salivales mayores son susceptibles de ser evaluadas a través de esta técnica. El objetivo de este trabajo es determinar la incidencia de daño de glándulas salivales (atrofia) en estos pacientes, los factores que influyen en dicho daño y describir los cambios morfológicos identificados con ultrasonido cervical (US).

Diseño Experimental: Estudio de cohorte longitudinal observacional analítico, autorizado por Comité de Ética institucional. Materiales y Métodos: Estudio de cohorte no concurrente de pacientes en seguimiento tras cirugía de cáncer tiroideo y posterior tratamiento con I^{131} entre los años 2005 y 2010. Las glándulas salivales mayores fueron sistemáticamente evaluadas con US (equipo Philips IU22, transductores de 12-17MHz) para cuantificar la frecuencia del daño actínico tardío, definido como cambios de tamaño, contornos, ecogenicidad y estructura, presentes en el estudio de seguimiento, pero que no eran evidentes en el US preoperatorio. Se utilizaron modelos de regresión logística para calcular el odds ratio (OR) de las distintas variables.

Resultados: Se incluyó un total de 139 pacientes (114 mujeres) con edades entre los 20 y 69 años (edad media: 44.4 años). En un 35.9% (43 mujeres y 7 hombres), el US identificó atrofia en al menos una glándula salival en el seguimiento luego de 12 meses desde el tratamiento con I^{131}. Las glándulas parótidas se afectaron en el 100% de los casos, submaxilares en el 6% y lacrimales en el 2%. Hubo mayor compromiso en mujeres (86% de pacientes con atrofia), en mayors de 30 años (84%) y en los que recibieron más de 150 mCi de I^{131} (52.5%). La dosis en mCi presentó un OR de 3.87 (CI 95%: 1.78 – 8.41).

Conclusiones: En el 35.9% de los pacientes tratados con I^{131} se identificó atrofia de glándulas salivales mayores, siendo el US una excelente herramienta en la detección de dicha atrofia. Los efectos secundarios al tratamiento con I^{131} en glándulas salivales son frecuentes, especialmente en mujeres y en pacientes que han recibido altas dosis. Los radiólogos debieran incluir la evaluación de glándulas salivales mayores en el seguimiento de pacientes tratados con I^{131}.

P 85 NÓDULO TIROIDEO EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y ENFRENTAMIENTO DIAGNÓSTICO

MJ Yumha[1], X. Gaete[2], E. Codner[2], N. Unanue[2,3], V.Mericq[2,3], MI Hernández[2,3]

[1]*Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*[2]*Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.*

[3]*Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes.*

Introducción: El nódulo tiroídeo es frecuente en el adulto, en el menor de 18 años su incidencia va entre 1-1.8%, pero conlleva un mayor riesgo de malignidad. Es más frecuente en el sexo femenino y puede estar asociado a patología tiroidea suyacente.

Objetivo: Revisar la forma de presentación, características clínicas y manejo de nódulo tiroídeo en el niño.Diseño experimental: Estudio descriptivo retrospectivo

Materiales y método: Se revisaron las fichas clínicas de 20 pacientes menores de 18 años con diagnóstico de nódulo tiroideo controlados en nuestro centro entre 2007 y 2013. Se evaluó forma de presentación, características clínica del nódulo, función tiroidea al diagnóstico, hallazgos ecográficos, Punción con aguja fina (PAF), cintigrama, biopsia en caso de tiroidectomía y tratamiento .

Resultados: 90% (n=18) de los nódulos se presentaron en el sexo femenino. Edad promedio al diagnóstico 13.1±3.8 años (2-18). 67% fue pesquisado por ecografía tiroidea, 16 % por palpación. 44% se presentó asociado a bocio. Un 25% (n=5) presentó función tiroídea alterada ,4 (20%) hipotiroidismo y 1 (5%) hipertiroidismo.

Ecografía: Tamaño del nódulo entre 3-50 mm, 67% de los nódulos se encontraron en LTD y 7 pacientes presentaron múltiples nódulos. 44.4% fueron de tipo coloideos. 44.4% hipoecogénicos. En 4 se realizo cintigrafía que mostró aumentó de la captación. PAF en 6 pacientes, en 5 se realizó nodulectomía por sospecha de malignidad, en 3 (15%) se diagnosticó carcinoma papilar, variante folicular , 10% falso (-). En una paciente de 13 años en el estudio de un hipertiroidismo se encontró como hallazgo en la tac cervical un nódulo 42x30mm sólido, hiperfuncionante, se realizó nodulectomía que informa carcinoma folicular, por lo que fue sometida a tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar.

Conclusión: En nuestra casuística, el diagnóstico de nódulo tiroideo fue más frecuente en niñas en en edad puberal. El mayor porcentaje fue derivado como hallazgo ecográfico. La incidencia de cancer tiroideo fue semejante a la literatura, pero mayor que en adultos. El hallazgo de nódulo tiroideo en el niño obliga a descartar malignidad.

P 86 ACV ASOCIADO A HIPERTIROIDISMO: CAUSA INFRECUENTE

Viviana Vallejos, Fernando Munizaga
Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Introducción: la asociación entre hipertiroidismo y enfermedad cerebrovascular es muy baja,principalmente como una complicación isquémica secundaria a la presencia de fibrilación auricular(9-22%). Se presenta caso clìnico mujer 43 años con historia familiar de hipertiroidismo,sin antecedentes mórbidos conocidos ni factores de riesgo cardiovasculares. Llevada a SU por cuadro de 3 días de cefalea intensa y brusca hemiplejia FBC izquierda,hospitalizada en UCI,TAC de cerebro muestra infarto maligno de ACM derecha y AngioTAC cerebral con disección carotídea derecha. Previo a ingreso 1 año con aumento de volumen cervical anterior,baja de peso, palpitaciones, caída de pelo. Al examen físico sedada,conectada a VMI, normotensa,taquicárdica, piel fina y sudorosa,bocio multinodular mas nòdulo ístmico 2 cm diàmetro; electrocardiograma ritmo sinusal, ecocardiograma sin alteraciones, estudio autoinmunidad (anticuerpos antinucleares, ANCA)negativos, TSH indetectable,T4 libre 6 ng/dl y TRAbs 25%,Eco-tiroidea bocio multinodular;se inicia al alta Tiamazol 20 mg c/12 hrs,propranolol 40 mg c/8 hrs,aspirina 100 mg/d,atorvastatina 20 mg/d,fenitoina 100 mg c/8 hrs y anticoagulación oral. Control 2 meses post alta TSH 0.506 uUI/ml,T4L 0,65 ng/dl,T4 5,28 ug/dl,GGT 1152 U/L,FA 564 U/L,GOT/GPT normales, TP/TTPK y hemograma normales,se disminuye dosis de Tiamazol a 15 mg día, propranolol igual y se agrega colestiramina 4 gr c/6 hrs vo. Control a la semana GGT 1548 U/L, GOT 89 U/L, GPT 106 U/L, FA 625 U/L,hemograma normal,se suspenden tiamazol y atorvastatina,se hospitaliza para manejo con radioyodo; estudio trombofilia pendiente.

Conclusión: en pacientes jóvenes hipertiroideos que cursan con un ACV sin fibrilación auricular se debe descartar una disección carotídea como causa,ya que se ha descrito reactividad cruzada entre tejido tiroideo y vascular en estos pacientes que condiciona un alto riesgo de disección.

P 87 VASCULITIS EN PACIENTE TRATADO CON PROPILTIOURACILO

C. Pereira[1], P. Hernández[1], P. García [2], R. Valenzuela [2], N. Crisosto1, E. Díaz[1], F. Vásquez [1], A. Ladrón de Guevara [1], B. Jiménez [1], G. Pérez [1], M. Domínguez[1]

[1] *Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile, Sede Occidente*

[2] *Unidad de Reumatología, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile.*

Mujer de 35 años con antecedentes de enfermedad de Basedow hace cinco años, en tratamiento con PTU, mal controlada. Consumo de tabaco, pasta base y cocaína. Consulta por cuadro agudo de cianosis y dolor en dedos y ortejos. Al examen lesiones isquémicas en manos y pie derecho, acropaquia, orbitopatia inactiva, bocio 30 gr con nódulo de 1 cm a derecha. Se inicia anticoagulación. Se realiza ecocardiograma transtorácico, se descarta endocarditis, aurícula izquierda dilatada en grado severo, ventrículo izquierdo con hipokinesia difusa, fracción de eyección 40% , insuficiencia mitral moderada, PAPS 45 mmHg, derrame pericárdico leve. Se suspende PTU por sospecha de vasculitis. Evoluciona con deterioro respiratorio con edema pulmonar agudo y fiebre. Se traslada a UCI, requiriendo ventilación mecánica invasiva. Exámenes TSH 0.01uUi/ml; T3 1.37ng/dl , T4libre 1.43 ng/dl Rx de tórax: Infiltrado intersticial, TAC Tórax: focos de relleno alveolar. Derrame pleural bilateral. LBA: (-). ANA >60 Ud , AntiDNA 400 Ud OMS/ml, Anti-Ro 56 Unid y anticardiolipina Ig G 40 GPL positiva moderado, C3 y C4 bajas, ANCA (-). A pesar de no contar con elementos clínicos diagnósticos de LES y falla respiratoria con marcadores inmunológicos sugerentes, se inicia tratamiento con Metilprednisolona 500 mg por tres días y luego Prednisona 30 mg dia. Cursa con cuadro de desaturación y bradicardia extrema, seguido de deterioro neurológico persistente, PL y TAC de cerebro normales. EEG con actividad disminuida. Por progresion de la tirotoxicosis (T4 libre hasta 2, 23ng/dl), se realiza tiroidectomía total: biopsia Enfermedad de Basedow-Graves. Inicia Levotiroxina. Evoluciona sin mejoría neurológica. Finalmente paciente fallece por cuadro infeccioso intercurrente. Discusión: El compromiso inmunológico inducido por PTU puede producirse en cualquier momento del tratamiento. Independiente de la dosis. Puede presentarse como lupus inducido por drogas (DIL), lo que sería más probable en este caso, o vasculitis asociada a ANCA. En pacientes con DIL, se presenta con mialgias, compromiso articular, serositis y compromiso gastrointestinal, con presencia de ANA, antiDNA y anticuerpos anti histonas. En los casos de vasculitis asociada a ANCA se describe compromiso pulmonar y renal que puede ser severo, requiriendo terapia inmunosupresora, la presencia de c ANCA es más característica en estos casos. En ambos el cuadro mejora tras la suspensión de PTU, con negativización de marcadores inmunológicos en el tiempo. Muchas veces el diagnostico no queda claro, dado la sobreposición de ambas entidades.

P 88 HIPOTIROIDISMO PRIMARIO POSRADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES CON DIFERENTES NEOPLASIAS

Jaime Aguayo, Maritza Bravo, S Lepe
Hospital de Carabineros, Santiago.

El tratamiento con Radioterapia (Rdt) y Quimioterapia (Qtr) separados o en conjunto en diferentes neoplasias como cuello, cabeza, mama entre otros son causa de hipotiroidismo primario (HP) posterior. Se estudiaron de 15 pacientes algunos restrospectivamente (n=5) y en su mayoría prospectivamente (n=10) determinando inicialmente TSH ,T4L, y los Ac-AT y luego estos en su seguimiento. Consideramos hipotiroidismo primario cuando se presentó TSH > que 4 UI/ml (TSH ultrasensible) y T4L < 0,7 ng/dl. (Quimioluminiscencia) Resultados: De estos 15 pacientes,10 M ,5 F ,con una media de seguimento de 194 meses y Cuyo promedio de edad es de 43,2 años Todos los pacientes cumplieron con la norma para considerarse HP.primario

Medidas Descriptivas

Medidas Descriptivas Numero de pacientes 15

	Mean	Std.Err.	95 % conf.	Intervalo
T4L i	1.258571	- 0697472	1.1007892	1.409251
T4L f	.6021429	-0267914	.5442636	.6600221
TSH i	1.862143	- 1588564	1.518954	2.205331
TSHi final	30.45	8.26759	21.58896	57.31104
Ti emp Ev	105.1429	31.74674	36.55819	173.7275

Existen diferencias significativas promedio entre la T4Li antes y después del tratamiento y

Viable	Obs	Mean	Std.Err	Std.Dev	95% Conf	Interv
T4L i T4L-f	15 15	1.258571 -6021429	-0697472 -0267914	-2609703 -1002442	1.107892 -5442636	1.409251 -8099868
Diff	15	-6564286	-07010796	-2659557	-5028703	-8099868

además se corrobora que hay una disminución significativa de T4Li después del tratamiento.

Conclusión: Pudimos observar que la taza de incidencia de HP después de la Rdt y Qtr en pacientes con diferentes neoplasias está aumentada en un 100%. Es importante que todo paciente que reciba Rdt o Qtr en diferentes neoplasias, deba realizarse TSH y T4 L inicialmente y posteriormente. No observamos en ninguno de estos pacientes componente autoinmune en el grupo estudiado inicialmente o postratamiento. A pesar de tratarse de un tema conocido, el número de estudios es muy reducido y su mayoría retrospectivo. La mayor parte de nuestra serie fue estudiada prospectivamente (10/5). En cuanto a la TSH sucede algo similar pero en forma contraria ya que se corrobora que hay un aumento significativo de TSH después del tratamiento.

P 89 RENDIMIENTO DE LA PUNCIÓN CON AGUJA FINA PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE TIROIDES EN PEDIATRÍA

Francisca Grob ([1]), Diego Carrillo ([2]), Alejandro Martínez-Aguayo ([1]), Pablo Zoroquain ([3]), Antonieta Solar ([3]), Lorena Mosso ([4]), Irini Nicolaides ([2])

([1]) Departamento de Pediatría, Unidad de Endocrinología Pediátrica. ([2]) Escuela de Medicina. ([3]) Departamento de Anatomía Patológica. ([4]) Departamento de Endocrinología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

En edad pediátrica, uno de cada cuatro nódulos tiroideos (NTP) es maligno. La punción con aguja fina (PAF) ha demostrado un buen rendimiento para el diagnóstico de cáncer tiroideo en adultos. En pediatría, el rendimiento sería similar, sin embargo, este no ha sido evaluado en Chile.

Objetivo: Evaluar el rendimiento de la PAF en NTP para el diagnóstico de cáncer de tiroides.

Pacientes y métodos: Se diseñó un estudio retrospectivo. Se revisaron los informes de anatomía patológica de las 103 PAF y 77 tiroidectomías totales realizadas en pacientes menores de 18 años en la Pontificia Universidad Católica de Chile entre los años 2002 y 2013. En 36 pacientes se obtuvieron ambos datos. La edad promedio al diagnóstico fue 15.2 ± 2.1 años. Un 77% fueron mujeres. No hubo pacientes prepuberales. Los resultados de la histología se dividieron en benigno (Hiperplasia nodular y Adenoma Folicular, n=20) y maligno (Carcinoma Papilar, Folicular y Medular, n=18). Se calculó el valor predictivo positivo y negativo de la PAF para las lesiones benignas y malignas de acuerdo a la clasificación de Bethesda 2010.

Resultados: De las 36 PAF analizadas, un 36% fueron benignas, 36% malignas, 17% sospechoso de neoplasia folicular y 11% sospechoso de malignidad. Todas las PAF benignas fueron también benignas en la histología, y aquellas PAF malignas, también resultaron malignas en la histología (Valor predictivo negativo =100% y Valor Predictivo positivo =100%, respectivamente). El riesgo de malignidad en las lesiones sospechoso de neoplasia folicular y sugerente de carcinoma fue de 33% y 75% respectivamente.

Conclusión: Reportamos la mayor serie chilena de pacientes pediátricos tiroidectomizados en que se evaluó el rendimiento de la PAF. Dado su adecuado valor predictivo positivo y negativo, similar a lo reportado en adultos, recomendamos realizarla como primera aproximación al NTP.

P 90 VALOR DE LA TIROGLOBULINA PREABLATIVA COMO PREDICTOR DE RECIDIVA EN EL CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES

Carlos Utreras, Elisa Millar, René Díaz, Nelson Wohllk

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

Introducción: El Carcinoma diferenciado de tiroides (CDT) tiene un excelente pronóstico con tasas de sobrevida > a 85% a 10 años. El propósito del seguimiento de CDT es la detección precoz de recurrencia de la enfermedad con el fin de optimizar el tratamiento. Las Mediciones de tiroglobulina (Tg) son la piedra angular del seguimiento en CDT. Se han realizado numerosos estudios para determinar el valor de la medición de Tg preablativa (pTg) como predictor de sobrevida libre de enfermedad.

Objetivo: Evaluar el valor predictivo positivo (VPP) de pTg para determinar el riesgo de persistencia y recurrencia de enfermedad.

Material y Método: Estudio retrospectivo que consideró pacientes con diagnóstico de CDT entre 2000 y 2011 tratados con tiroidectomía total y ablación con radioyodo con seguimiento mínimo de 2 años y con medición de pTg. De un total de 226 pacientes, se excluyeron los pacientes con microcarcinomas (56 pacientes), presencia de AcTg (50 pacientes) o evidencia de metástasis a distancia al diagnóstico (8 pacientes). Así se analizaron los datos de 120 pacientes. La recurrencia se definió por biopsia quirúrgica, Tg positiva en punción de ganglionar o evidencia imagenológica de metástasis a distancia durante el seguimiento. El estudio estadístico se realizó con análisis de curva ROC y Chi2.

Resultados: 86,6% de los pacientes eran de sexo femenino, edad promedio 50,8 años±14,29 (rango 20-84). 83,3% correspondió a cáncer papilar, 12,5% cáncer folicular, y otros 4,2%. Según estadificación TNM 52,54% se clasificaron en Estadio I, 9,32% en Estadio II, 18,64% en Estadio III y 19,49% en estadio IVA. Después de un seguimiento de 41,8± 27,99 meses (rango 12-132) 13 pacientes presentaron recidiva ganglionar (10,8%) y 1 paciente presentó metástasis ósea. Los valores de pTg en los pacientes con y sin recurrencia de enfermedad fueron de 76,7 ± 90,68 ng/mL y 10,19 ± 18.8 ng/ml respectivamente (p37,4 ng/mL), VPP: 63,6 con sensibilidad 53,85 y especificidad 96,26. LR (+) 14,4 y LR (-) 0.48.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que el uso de pTg como predictor de recidiva no es una buena herramienta ya que la sensibilidad y VPP son bajos, considerando la baja prevalencia de recidiva en el CDT.

P 91 EFECTO DEL USO DE METILPREDNISOLONA EN ORBITOPATÍA TIROIDEA

P. Hernández[1], C. Pereira[1], P. Vigorena[2], N. Crisosto[1], E. Díaz[1], F. Vásquez [1], A. Ladrón de Guevara [1], B. Jiménez[1], G. Pérez[1], M. Domínguez[1]

[1] *Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile, Sede Occidente*

[2] *Servicio de Oftalmología, Hospital San Juan de Dios.*

Objetivo: Conocer la eficacia del tratamiento con Metilprednisolona, en los pacientes tratados por OT moderada a severa o grave a través del índice de CAS y de los parámetros de severidad .

Objetivo secundario:-Conocer los efectos adversos desarrollados durante el tratamiento con Metilprednisolona.

Diseño: descriptivo .Sujetos y método:Análisis retrospectivo de fichas de pacientes tratados por 0T activa de moderada a grave entre 2008 y 2012 en nuestro hospital. Se determino: edad, función tiroidea, tabaquismo, TRAB y TAC de orbita, índice CAS para medir actividad, pre y post tratamiento: dolor retrobulbar espontaneo, dolor con movimientos, eritema palpebral , inyección conjuntival , edema palpebral , de carúncula , quemosis, dándole un punto a cada uno. Activo CAS≥3.Se midió apertura palpebral, diplopía(score de Gorman), agudeza visual (AV) exoftalmo movimientos oculares. Pre y post terapia se evaluó severidad, definiendo moderada a severa si tenían al menos uno de los siguientes criterios: retracción palpebral >2 mm, compromiso corneal moderado, exoftalmo ≥ a 3 mm, diplopía inconstante o constante y grave si existe neuropatía óptica compresiva o compromiso corneal severo. Todos recibieron lubricación ocular.Se indico diferentes pautas de tratamiento según severidad y esquemas vigentes (dosis de Metilprednisolona fluctuo de 3-7,5 g)

Variable	Pre tto	Post tto	p
CAS	4.8(1.1)	2.2(1.8)	0.0032
Apertura ocular OD mm	10.5(1.64)	10.7(1.5)	0.36
Apertura ocular OI mm	10.9(2.3)	10.9(2.3)	1
Exoftalmo OD mm	21.3(3.4)	20.6(3.3)	0.44
Exoftalmo OI mm	21.9(2.3)	21.4(2.4)	0.27
AV OD	0.62(0.22)	0.77(0.24)	0.0027
AV OI	0.53(0.28)	0.64 (0.19)	0.11
Diplopia(0,1,2,3)	6,2,1,1	7,1,1,1	0.69
Mov OD(0,1,2,3)	5,2,0,3	7,0,0,3	0.56
Mov OI (0,1,2,3)	4,2,0,4	6,0,0,4	0.56

Resultados Se analizaron 10 pacientes Edad promedio 57,4 años (47-70) DS:7,15 60% sexo femenino ,60% fumadores. En el 50 % se realizo TRAB , todos fueron positivos,función tiroidea 80% hipertiroideo (4 de ellos sin tto) y 20% hipotiroideo (1 post Ri y 1 tiroidectomizado)A todos se realiza TAC de orbitas: Exoftalmo 80%,engrosamiento de músculos 100%,aumento grasa orbitaria 20%, compromiso N.optico 30%.RAM 20% hiperglicemia ,10% HTA. Severidad 50% de los pacientes disminuyo su índice de severidad y el 50% lo mantuvo.

Conclusión El uso de Metilprednisolona es efectivo en disminuir el grado de actividad de la OT, no así en el manejo de la severidad.

Es importante unificar criterios para indicar esquemas de tratamiento.

P 92 ¿LA PUNCIÓN BIÓPSICA DE NÓDULO TIROIDEO MODIFICA POSTERIORMENTE CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS?

Fernando Munizaga, Claudia Munizaga y Viviana Vallejos

Unidad de Endocrinología. Hospital Clínico San Borja-Arriarán. Universidad de Chile. Campus Central.

Introducción. Está descrito cambios histopatológicos post punción de nódulo tiroideo (PAF): hemorragia, infartos, necrosis fibrinoide, fibrosis, degeneración quística, invasión pseudocapsular, calcificaciones. Pero existe poca información con respecto en la evaluación ecográfica (ECO).

Casos clínicos: Se presentan 3 casos de pacientes portadores de nódulo tiroideos benignos seguimiento mayor de 6 años.

1) Mujer de 25 años portadora de nódulo mixto de 25 mmm el diámetro mayor, se realiza punción diagnóstica y evacuadora quedando sólido de 18 mm. En el último control se realizan ecografía otro centro categorizándola TIRADS 4-b. La paciente está tratamiento con L-tiroxina, y control anual por 6 años, con disminución tamaño del nódulo progresivamente, actualmente de 7 mm. Se revisa ECO anteriores, presenta iguales características posterior a PAF (bordes irregulares, hipoecogenicidad y calcificaciones (pseudocalcificaciones) y biopsias previas (2) benignas y buenas muestras, se decide observación

2) Mujer de 65 años, portadora nódulo asintomática, de características: sólido de 20 mm, isoecogénico, bordes netos y circulación periférica, 6 meses posterior a PAF aparece calcificación gruesa aislada. Por informe de nódulo sospecho se repitió PAF: benigna, Calcitonina negativa. Sin cambios en 10 años

3) Hombre de 45 años, portador de quiste tiroideo de 20 mm, se realiza punción diagnóstica y evacuadora, con regresión. En control en otro centro, ECO describe en sitio del quiste nódulo sólido, hipoecogénico de bordes irregular de 5 mm, no vascularizado. Seguimiento por 7 años sin cambios

Conclusiones: En la evaluación ecográfica es importante tener el antecedente de la punción biópsica, ya que puede provocar cambios sugiriendo posteriormente características de malignidad. Por eso el paciente debe ser reevaluado a luz de la clínica, primeras biopsias y evolución, para no realizar PAF u otros procedimientos innecesarios.

P 93 ESTUDIO DE CORRELACIÓN DE MARCADORES MOLECULARES CON EL PRONÓSTICO A LARGO PLAZO DEL CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES

Pedro Pineda, Pía Cid, Verónica Tapia, Alejandra Lanas

Sección Endocrinología y Diabetes y Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Introducción: Estudios previos de nuestro grupo mostraron que la detección de algunos marcadores de malignidad (específicamente Ephrina b2) se han asociado a la presencia de metástasis ganglionares al momento del diagnóstico del cáncer papilar de tiroides.

Objetivos: Correlacionar la presencia de marcadores de malignidad en biopsias de pacientes con cáncer papilar de tiroides, con la evolución clínica de ellos a largo plazo.

Diseño experimental: Estudio de correlación de datos de inmunohistoquímica con la evolución clínica de los pacientes.

Métodos: Se obtuvieron datos de seguimiento a través de revisión de historias clínicas y entrevistas telefónicas de pacientes sometidos a tiroidectomía total por cáncer papilar de tiroides durante los años 2007 y 2008 y que habían participado en un estudio previo de expresión de marcadores moleculares de malignidad por inmunohistoquímica en la pieza operatoria (NIS, cMET, TIMP1 y ephrina b2).

Se consideró como recurrencia tumoral el antecedente de una nueva cirugía con resección de tejido tumoral o un nuevo tratamiento con radioyodo. Se correlacionó la presencia o ausencia de recurrencia con la presencia o ausencia de los marcadores señalados en la pieza quirúrgica de la primera cirugía, utilizando el T test de igualdad de varianza.

Resultados: Se obtuvieron datos de 37 pacientes, con un seguimiento promedio de 5 años 2 meses (rango 56-68 meses). 6 de ellos presentaron recidiva tumoral (16,2%). Al correlacionar la presencia de los marcadores moleculares con la recurrencia de la enfermedad, se obtuvieron valores de p no significativos (NIS: 0,145, cMET: 0,3615, TIMP-1: 0,6243, ephrina b2: 0,6074).

Conclusiones: En el presente estudio, con una muestra de tamaño limitado, no fue posible demostrar correlación estadísticamente significativa entre la detección de los marcadores estudiados y la recurrencia tumoral. Es necesario aumentar la casuística y duración del seguimiento de los casos para confirmar estos hallazgos.

P 94 ENCEFALOPATÍA RESPONDEDORA A CORTICOIDES ASOCIADA A TIROIDITIS AUTOINMUNE EN NIÑOS. PRESENTACIÓN DE 2 CASOS CLÍNICOS

Mendoza C, Talesnik E, Hernández M, Riffo C, García H

Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: La encefalopatía respondedora a corticoides asociada a tiroiditis autoinmune (SREAT), antes "encefalopatía de Hashimoto, condición infrecuente en niños, se manifiesta por síntomas neuropsiquiátricos asociados a anticuerpos antitiroídeos (AAT) positivos y responde a tratamiento glucocorticoidal. Se desconoce la incidencia en pediatría, pero es más frecuente en adolescentes mujeres.

Pacientes y Métodos: Se presentan dos casos de SREAT atendidos entre 2012-2013

Tabla 1. Características clínicas

Paciente	Edad/ sexo	Síntomas	EEG	RNM	Tratamiento/ Respuesta
1	5ª11 m /M	TDAH, trastorno conducta, irritabilidad, pataletas	Actividad epilép-tica interictal	displasia cortical focal frontal	Prednisona dosis decreciente / crisis epilépti-cas, mejora lenguaje
2	12ª 8 m /F	status epilepticus, agita-ción , temblores, distonía	Normal	Lesión bitalámica patrón inflama-torio	Metilprednisolona + Prednisona/respuesta parcial. IGIV /normaliza ex neuro-psiquiátrico.

M=masculino, EEG=electroencefalograma, RNM= resonancia nuclear magnética, TDAH=trastorno déficit atencional con hiperactividad, IGIV=inmunoglobulina intravenosa

Tabla 2. Exámenes al diagnóstico

Paciente	T4L (ng/dL)	T3 (ng/dL)	TSH (uUI/mL)	Anti-TPO (UI/mL)	Anti-Tg (UI/mL)
1	0.95	-	10.27	1223	29
2	0.77	98.2	76	883	429

T4L= tiroxina libre, T3= triyodotironina, TSH= hormona estimulante tiroides, Anti-TPO=anticuerpos antiperoxidasa, Anti-Tg= anticuerpos antitiroglobulina

Discusión: El rol de los AAT en la fisiopatología de SREAT no está aclarada, probablemente son marcadores de un desorden autoinmune que afecta al cerebro. Los síntomas presentes en nuestros pacientes corresponden a los descritos con más frecuencia: deterioro cognitivo, trastorno de aprendizaje, confusión, temblores, mioclonías, psicosis y muy frecuente convulsiones. En el paciente 1 el EEG está alterado, como en la mayoría de los casos y en ambos casos existen alteraciones inespecíficas de la sustancia blanca en resonancia nuclear magnética. SREAT se puede presentar en pacientes hipotiroídeos (ambos casos), eutiroídeos, y raramente hipertiroídeos. Nuestros pacientes respondieron a tratamiento con corticoides, característico de SREAT y coincidente con lo descrito previamente.

Conclusiones: aunque poco frecuente, al descartar otras etiologías se debe considerar este diagnóstico en pacientes con síntomas neuropsiquiátricos y AAT. Considerar SREAT en el diagnóstico diferencial de cuadros convulsivos con síntomas neuropsiquiátricos, especialmente en adolescentes mujeres.

P 95 CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES: POTENCIAL TUMORIGÉNICO DEL RECEPTOR DE QUIMIOQUINAS CXCR3 VÍA TRANSACTIVACIÓN DEL RECEPTOR RET

Martín Fischer, Soledad Urra, Rodrigo Martínez, Daniela Hirigoyen, Loreto Véliz, Claudia Riedel y Hernán González
Pontificia Universidad Católica de Chile.

El cáncer papilar de tiroides (CPT) presenta una alta tasa de metástasis hacia los linfonodos. En algunas neoplasias malignas la señalización mediada por receptores de quimioquinas ha sido involucrada en este patrón de diseminación. De hecho, se ha descrito un aumento de la expresión de estos receptores en distintos tipos de cáncer sugiriendo que su señalización estaría relacionada además con el desarrollo tumoral. La señalización del receptor CXCR3 induce distintas respuestas celulares que en parte se deben a que presenta las variantes CXCR3A (proliferativa) y CXCR3B (pro-apoptótica). Por tanto, resulta interesante estudiar el patrón de expresión de estas isoformas con el fin de dilucidar si su señalización por quimioquinas o a través de la potenciación de vías tumorigénicas (como la vía RET) estarían relacionadas con el desarrollo y/o agresividad del CPT. El análisis por inmunohistoquímica mostró un aumento significativo de CXCR3 en tumores de pacientes con CPT respecto al tejido contralateral normal de tiroides (TCLN). Ensayos de PCR en tiempo real (qPCR) revelaron que CXCR3A aumenta su expresión en el tumor y que CXCR3B disminuye. Al analizar estos tumores por western blot (WB) se observó que ambas variantes aumentaron y significativamente al comparar con TCL de lesiones benignas. El perfil de expresión de estas variantes se evaluó en dos líneas epiteliales de tiroides, una normal (Nthy-ori 3-1) y una derivada de CPT (TPC-1). El análisis por qPCR mostró el mismo perfil de expresión que en pacientes con CPT. Al igual que en tumores se observó por WB un aumento de CXCR3A en TPC-1 (respecto a Nthy-ori 3-1) pero CXCR3B se mantuvo constante. Al estimular las células con INF-γ, que regula la expresión de ligandos de CXCR3, se observó que el perfil de expresión en Nthy-ori 3-1 se asemeja al de TPC-1. Por ELISA se detectó un aumento de CXCL10 y CXCL11 en el sobrenadante de ambas células estimuladas con INF-γ. Coincidentemente el análisis por qPCR en pacientes reveló un aumento de estos ligandos en el tumor respecto a su TCLN. Ambos ligandos activaron la señalización de CXCR3 provocando una disminución de CXCR3B en Nthy-ori 3-1 pero un aumento de CXCR3A en TPC-1. Más aún, ambos ligandos provocaron la transactivación del receptor RET en Nthy-ori 3-1. La transactivación de RET por CXCR3 y el perfil de expresión diferencial de sus variantes inducido por sus ligandos potenciarían el desarrollo tumorigénico del CPT.

P 96 PREVALENCIA DE CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE BASEDOW GRAVES (EBG) Y NÓDULOS TIROÍDEOS

Patricio Cabané, Patricio Gac, Francisco Rodríguez, Juan Aldana, Francisco Bencina, Víctor Salazar, Cristina Fernández, Francisco Cordero y José Amat
Hospital Clínico Universidad de Chile.

Objetivos: Se ha observado presencia de nódulos tiroideos en 30% de los pacientes con EBG. En ellos, se reporta mayor riesgo de cáncer de tiroides con un comportamiento agresivo y mayor mortalidad. El tratamiento de la EBG es controversial, sin embargo, la correlación con cáncer de tiroides, apunta hacia la tiroidectomía total como tratamiento de elección. El presente estudio, analiza una serie de pacientes con EGB e indicación quirúrgica, con o sin nódulo tiroideo concomitante, que fueron sometidos a tiroidectomía total.

Diseño: Descriptivo, retrospectivo.

Material y Método: Se seleccionaron 56 pacientes tiroidectomizados entre 2008-2013, derivados por oftalmólogo o endocrinólogo con diagnóstico de EBG e indicación quirúrgica (falla tratamiento, reacciones adversas, bocio gigante, síntomas compresivos). Se realizó una revisión retrospectiva de los datos clínicos.

Resultados: Del total de 56 pacientes, el 78% correspondió a mujeres. El promedio de edad fue 37 años. Se identificó 29 pacientes con nódulo(s) tiroideo(s) en la ecotomografía preoperatoria con una prevalencia de 29% (16/56 casos) de cáncer de tiroides en la biopsia final. La presencia de nódulos en pacientes con EBG e indicación quirúrgica establece un riesgo de cáncer de tiroides de 2,67 veces (RR 2,67; int conf. 1,7 – 4,2; p< 0,0001)(OR 27,8 – z=3.0; p< 0,005), con una Sensibilidad de 93%. Especificidad 65%, VPP 50% y VPN 96%. Además se observó que dentro del grupo de pacientes con EBG sin nódulos, sólo el 3.7% resultó con biopsia positiva para cáncer de tiroides (1/27), versus el grupo de pacientes con EBG y nódulo asociado, donde el 51.7% resultó con biopsia positiva para cáncer de tiroides (15/29) (p< 0,001 por x2). Un 50% de los pacientes presentó hipocalcemia transitoria. No hubo otras complicaciones, ni secuelas en esta serie.

Conclusiones: Los pacientes con EBG e indicación quirúrgica que tienen diagnosticado nódulos tiroideos por ecografía tienen casi 3 veces mayor riesgo de presentar cáncer papilar de tiroides. Esto debe ser considerado en la evaluación preoperatoria de los pacientes con EBG derivados a cirugía ya que un 30% de ellos pueden tener cáncer papilar de tiroides, siendo muy importante en la planificación quirúrgico-radiológica preoperatoria (etap. preoperatoria). Asociado a la baja morbilidad de la cirugía en grupos de alto volumen quirúrgico, la presencia de nódulos justifica la cirugía como tratamiento definitivo de elección en pacientes con EBG.

P 97 CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES EN QUISTE TIROGLOSO: REPORTE DE 8 CASOS

Patricio Cabané, Patricio Gac, Francisco Rodríguez, Marco Núñez, Juan Aldana, Ignacio Boza, Cristina Fernández y José Amat
Hospital Clínico Universidad de Chile.

Introducción: El Quiste del conducto tirogloso (QCT) es una alteración del desarrollo de la glándula tiroides muy frecuente. Por su parte un carcinoma en QCT es una situación infrecuente. 11-33% de los casos se encuentra asociado a carcinoma de la glándula tiroides, se trata de carcinoma primario de QCT un 1-2,5%. Hay invasión local en un 4% de los casos y metástasis ganglionares en un 11%. El tipo histológicos más frecuente fue el carcinoma papilar (80%).

Objetivos: Describir una serie de casos de cáncer papilar de quiste tirogloso.

Diseño experimental: Retrospectivo descriptivo.

Materiales y métodos: Recolección de datos estandarizados de pacientes operados entre 1999-2013, con sospecha preoperatoria de quiste tirogloso, con posterior diagnóstico por biopsia rápida y diferida de cáncer papilar de tiroides.

Resultados: De un total 130 cirugías por QCT entre 1999 y 2013 hay 8 pacientes con cáncer papilar en QCT (6,2%); 4 mujeres y 4 hombres, con una edad promedio al diagnóstico de 33,8 años (desv std 11,74); ninguno contaba con antecedentes familiares, y sólo uno con cáncer folicular de tiroides tratado. El tiempo promedio de evolución de los síntomas fue de 13,8 meses (desv std 51,75); siendo el más frecuente el aumento de volumen cervical en 6/8 pacientes, seguido por dolor en dos de los casos, con una estimación de tamaño mediante examen físico de 4,7 cm (desv std 3,6). La mitad de los pacientes tenían algún factor de sospecha ecográfico preoperatorio (componente sólido, vascularización, microcalcificaciones, infiltración, adenopatías). Con respecto al procedimiento quirúrgico, se utilizó la Técnica de Sistrunk en cinco pacientes; Sistrunk + tiroidectomía en dos casos y cirugía de Trotter en uno. Se acompañó de resección ganglionar en dos de los casos. Sólo un paciente presento una complicación, hipocalcemia, asociada a tiroidectomía realizada durante la cirugía. Cuatro de los pacientes requirió tratamiento complementario, siendo en tres radioyodoterapia (I131), en uno I131 + tiroidectomía. Hasta el momento, ningún paciente ha presentado recidiva o metástasis.

Conclusiones: El cáncer papilar de quiste tirogloso es una patología de baja incidencia, y de buen pronóstico, el tratamiento con I131 y Tiroidectomía debe ser evaluado en forma multidisciplinaria, según las características de tamaño, presentación clínica y características histológicas. No hay consenso sobre eltratamiento más adecuado en casos de cáncer papilar sobre QCT.

P 98

MARCADORES BIOQUÍMICOS DE INJURIA HEPÁTICA SE ASOCIAN A OBESIDAD, RESISTENCIA INSULINA Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Carolina Loureiro[1]*, Alejandro Martínez-Aguayo[1], Carmen Campino[2], Cristián Carvajal[2], Carlos Eduardo Fardella[2], Hernán García[1]

[1] *Unidad Endocrinología Pediátrica. División de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.*

[2] *Departamento de Endocrinología. Pontificia Universidad Católica de Chile.*

El hígado graso no alcohólico (HGNA) es una complicación frecuente en pacientes obesos y se correlaciona con insulino resistencia (IR) y diabetes tipo 2 (D2). Alanino aminotransferasa (ALT), se ha reconocido como un marcador bioquímico de injuria hepática y HGNA siendo utilizada para tamizaje de esta enfermedad.

Objetivos: ¿Se asocia ALT y AST a obesidad abdominal, insulino resistencia y marcadores biouimicos de inflamación en población pediátrica? Sujetos y Métodos: Se estudiaron 348 sujetos (52,7% mujeres), con edades entre los 4,9 y 15,6 años. Se realizó antropometría y determinación sérica de: Aspartato aminotransferasa (AST), ALT, glicemia, insulina, perfil lipídico, PCR us, TNF-α, IL-6 y adiponectina. Se calculó el HOMA-IR. Las variables fueron transformadas Log10 previo estudio con correlación de Pearson. Resultados: ALT se correlacionó positivamente con: IMC- puntaje z (z-IMC), razón cintura / talla, insulina, HOMA-IR, TG /HDL-Col, PCR us y negativamente con adiponectina. No fueron significativas las correlaciones de ALT con glicemia, TNF-α e IL-6.

	ALT		AST	
	r	P	r	P
Variables Antropométricas				
z-IMC	0.335	<0.0001	0.0005	0.69
Relación cintura/talla	0.358	<0.0001	0.0168	0.01
Insulino resistencia				
Glicemia	0.1	0.6	0.0036	0.26
Insulinemia	0.33	<0.0001	0.0007	0.61
HOMA-IR	0.33	<0.0001	0.0013	0.50
TG /HDL-Col	0.2	<0.0001	0.010	0.07
Marcadores Inflamatorios				
PCR us	0.3	<0.0001	0.008	0.09
TNF-α	0.78	0.14	0.01	0.50
IL-6	0.012	0.82	0.001	0.50
Adiponectina	-0.113	0.03	0.011	0.047

Conclusión: En este estudio demostramos que ALT, pero no AST, se correlacionó significativamente con insulino resistencia y marcadores de inflamación, todos ellos son reconocidos como factores de riesgo para pre-diabetes. Creemos que ALT debe ser parte de la evaluación de todo niño obeso, especialmente en aquellos con otros riesgos cardiometabólicos, dado que podría predecir desarrollo posterior de DM2. Estudio de imágenes son necesarios para confirmar presencia de hígado graso no alcohólico en esta población.

Este estudio cuenta con financiamiento: FONDECYT 1130427, FONDEF CA12i10150, IMII P09/016-F.

* CL cuenta con la beca SOCHED 2012 para residentes de Endocrinología.

P 99 IMPACTO DE LA OBESIDAD PREGESTACIONAL SOBRE LA INCIDENCIA DE FETOS GRANDES PARA SU EDAD GESTACIONAL EN UN MODELO EXPERIMENTAL EN RATONES

Berkowitz L[1], Martelo G[1], Salas F[1], Busso D[1], Rigotti A[1,2] y Olmos P[1]

Departamentos de 1Nutrición, Diabetes y Metabolismo y 2Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago.

Introducción: La proporción de fetos grandes para su edad gestacional constituye un problema médico, no solo durante el parto, sino también en la vida futura del recién nacido. La causa más conocida es la Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), sin embargo el estricto control glicémico parece no ser suficiente para prevenirla. Existen evidencias que indican que el sobrepeso de las madres antes del embarazo podría estar involucrado en el desarrollo de macrosomía fetal.

Objetivo: Evaluar si la obesidad pregestacional influye en el desarrollo de macrosomía fetal en ausencia o presencia de DMG.

Diseño experimental/metodología: Utilizamos ratones C57BL/6 silvestres y ratones leprdb/+ (heterocigotos para una mutación en el gen del receptor de leptina), los cuales desarrollan espontáneamente diabetes gestacional. Para estudiar el impacto de la obesidad pregestacional sobre la macrosomía fetal, ratonas silvestres y leprdb/+ se alimentaron por 9 semanas previas a la concepción con una dieta rica en grasas (HF: 60% de calorías en grasa) o con una dieta control (C: 10% de calorías de grasa). Se analizaron los pesos de las madres durante la gestación y se eutanasiaron en E18.5 para analizar el metabolismo materno y el desarrollo fetal.

Resultados: La dieta HF indujo un aumento promedio del 30% del peso corporal en ambas cepas. Sin embargo, este sobrepeso fue desapareciendo gradualmente durante el embarazo. En hembras leprdb/+ alimentadas con dieta HF, se observó un número mayor de reabsorciones en comparación a los otros grupos. Independiente de la dieta pregestacional, las ratonas leprdb/+ mostraron alterada la tolerancia a la glucosa en comparación a las ratonas silvestres, tal como había sido reportado. Los fetos de madres leprdb/+ alimentadas tanto con dieta C como HF presentaron pesos promedio mayores a los de ratonas silvestres alimentadas con la dieta C (p=0,0007). Si bien los pesos promedios de los fetos de ratonas silvestres o leprdb/+ alimentadas con dieta HF no fueron mayores a los de sus grupos controles correspondientes, el porcentaje de fetos cuyos pesos se encontraban por encima del percentil 90 del control, aumentó tanto en el grupo silvestre con obesidad pregestacional (27,12%) como en los grupos leprdb/+ con dieta control (28,85%) o HF (45%).

Conclusión: Los resultados demuestran que la obesidad pregestacional, asociado o no a DMG, estaría relacionada a una mayor incidencia de fetos grandes para su edad gestacional.

P100 FUNCIONALIDAD ANTIOXIDANTE DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (HDL) EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Camila Mendoza[1], Susana Contreras[1], Paz Espinoza[2], Fernanda Awad[1], Dolores Busso[1], Gonzalo Martínez[2], Ramón Corbalán[2], Attilio Rigotti[1]

[1]Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo y [2]División de Enfermedades Cardiovasculares, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Numerosos estudios han demostrado que existe una relación inversa entre los niveles de colesterol transportado en las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y el riesgo cardiovascular, principalmente debido al papel que juegan estas lipoproteínas en el transporte reverso de colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado. Sin embargo, las partículas de HDL tienen otros importantes efectos fisiológicosantiaterogénicos, incluyendo acción antiinflamatoria, antiagregante plaquetaria y antioxidante y de preservación de la función endotelial. Debido a esta amplia actividad biológica, actualmente se plantea la necesidad de la medición de la funcionalidad de estas lipoproteínas en diferentes condiciones patológicas, más allá de la simple determinación de los niveles de HDL-C. El objetivo específico de este estudio fue evaluar eventuales cambios en la actividad antioxidante de las lipoproteínas HDL durante la evolución de pacientes que cursaban con síndrome coronario agudo.

Metodología: Se reclutaron pacientescon síndrome coronario agudo ingresados a la Unidad Coronaria del Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica. Se obtuvo muestras de sangre de estos pacientes al momento del ingreso, 6 h después de la hospitalización y en el momento de alta desde la Unidad Coronaria. Las partículas de HDL fueron aisladas del plasma mediante cromatografía de filtración y la capacidad antioxidante de las mismas se evaluóa través de un ensayo fluorimétrico que mide la oxidación de dihidrorodamina. Resultados:Las características basales de los pacientes estudiados se resumen en la tabla. La muestra analizada presentó parámetros demográficos y clínicos habituales para pacientes con síndrome coronario agudo.No se encontraron diferencias significativasen la funcionalidad antioxidante de HDLentre el momento de ingreso, luego de la estabilización y al alta de los pacientes (test ANOVA para muestras pareadas).

Conclusión:La función antioxidante de las partículas de HDL no se modifica durante un síndrome coronario agudo. Sin embargo, no se puede descartar que otras propiedades funcionales de las HDL se afecten y modulen el pronóstico de esta condición clínica aguda.

Características basales de pacientes con síndrome coronario agudo. Las variables continuas se expresan como media ± DE y las cualitativas como %.

Parámetro de muestra de estudio	Valores
Número de pacientes	9
Edad, años	59 ± 7
Género masculino, n (%)	6 (67%)
Hipertensión arterial, n (%)	6 (67%)
Diabetes, n (%)	3 (34%)
Dislipidemia, n (%)	5 (56%)
Tabaquismo, n (%)	4 (44%)
Colesterol total, mg/dL	203 ± 46
Colesterol HDL, mg/dL	54 ± 21
Colesterol LDL, mg/dL	130 ± 40
Uso previo de estatinas, n (%)	5 (56%)
IAM sin SDT	6 (67%)
IAM con SDT	2 (22%)

Proyecto FONDECYT 1110712

P101 EL DISPOSITIVO ENDOSCÓPICO DUODENAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD GRADO I

Fernando Muñoz, César Muñoz, Fernando Pimentel, Allan Sharp, EU. Dannae Turiel, Sergio Guzmán, Alex Escalona
Departamento de Cirugía Digestiva, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

INTRODUCCIÓN: El dispositivo endoscópico duodenal (EndoBarrier®, GI Dynamics Inc, Lexington, MA, EEUU) ha demostrado ser un tratamiento efectivo en pacientes obesos mórbidos y diabéticos de tipo 2. El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad y la baja de peso en pacientes con obesidad de grado I implantados con el dispositivo EndoBarrier®.

MATERIALES Y MÉTODOS: Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución, todos los pacientes incluidos en él, firmaron un documento de consentimiento informado para el uso de su información. Se registraron los datos de pacientes implantados con el dispositivo EndoBarrier® entre noviembre de 2010 a marzo de 2013, con un IMC entre 30 a 34,9 kg/m2 Analizando datos demográficos, peso, IMC, comorbilidades, complicaciones y perdida de peso.

RESULTADOS: En el período de estudio, un total de 28 pacientes con obesidad grado I fueron implantados con el dispositivo EndoBarrier, el 62% de los pacientes correspondió a sexo femenino, con una mediana de edad al momento del implante de 42 años (21-70). La mediana de peso fue de 91 kg (71 – 114) con una mediana de IMC de 32kg/m2 previo al implante. El 20,7% de los pacientes presentó diabetes tipo 2 como comorbilidad, un 34,5% insulino resistencia y un 34,5% hipertensión arterial. Un paciente tenía el antecedente de una gastrectomía vertical previa. Hubo 2 explantes precoces, uno por desplazamiento del dispositivo y el otro por hemorragia digestiva alta leve. Ningún paciente presentó alguna complicación severa. En pacientes que completaron un año de tratamiento con el dispositivo EndoBarrier, la mediana de IMC después de seis meses de implantado fue de 29 kg/m2 y al año de tratamiento de 27,3 kg/m2 (23 - 30), con un porcentaje de perdida de exceso de peso de 40,53% ($p<0,027$).

CONCLUSION: El dispositivo endoscópico duodenal es una alternativa efectiva y segura para el tratamiento de la obesidad en pacientes con obesidad grado I.

P102 EJERCICIO FÍSICO PROGRAMADO EN ADOLESCENTES CHILENOS DE CLASE MEDIA BAJA: ASOCIACIÓN CON EL RIESGO METABÓLICO Y CARDIOVASCULAR

P. Correa[1], R. Burrows [2], M. Reyes[2], E. Blanco [3], S. Gahagan[3]

[1]Universidad Rey Juan Carlos (España); [2]Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile (Chile); Universidad de California, San Diego (EEUU).

Introducción: La falta de ejercicio programado es un fuerte determinante de riesgo cardiovascular y metabólico. El 60% de los escolares chilenos tiene 4 h/semana). Se utilizó análisis bivariante y multivariante para modelar la relación entre ejercicio programado y riesgo biológico.

Resultados: Hubo una asociación significativa e inversa entre las horas semanales de ejercicio y los niveles de triglicéridos (TG), colesterol total (CT), insulina y HOMA-IR. En los adolescentes inactivos, aumentó significativamente el riesgo de obesidad (IMC≥ 95 p) (OR: 2.7 CI: 1.3-5.5), hiperinsulinismo (Ins Basal ≥ 15.2 iUI/ml) (OR: 4.1 CI: 1.2-13.9), insulino-resistencia (HOMA ≥ 2.6) (OR: 3.9 CI: 1.3-11.4), hipertrigliceridemia (TG ≥ 150 mg/dl) (OR: 6.8 CI: 2.0-22.5) y colesterol elevado (CT ≥ p 90 LCR) (OR: 2.8 CI: 1.1-7.0), al compararlos con físicamente activos.

Conclusiones: La inactividad física aumenta el riesgo cardiovascular y metabólico en adolescentes.

P103 PARÁLISIS PERIÓDICA HIPOPOTASÉMICA TIROTÓXICA EN PEDIATRÍA: REPORTE DE UN CASO

Patricia Godoy ([1,2]). Ana Lucía Osorio ([1,3]). Carolina Valdés ([1]). Ximena Gaete ([1,4,5]). María Isabel Hernández ([1,5,6]). Nancy Unuane ([1,5,6])

[1] Instituto de Investigación Materno Infantil. Facultad de Medicina, Universidad de Chile.2 Hospital Base Osorno.

[3] Hospital Pediátrico Dr. H. Notti, Mendoza. 4 Clínica Alemana. 5 Hospital Clínico San Borja Arriarán. 6 Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes.

INTRODUCCIÓN: La parálisis periódica hipoptasémica tirotoxicócica (PPHT) se caracteriza por parálisis muscular súbita y reversible, hipokalemia y tirotoxicosis, asociado a factores gatillantes. Es muy poco frecuente en pediatría y existen muy pocos casos reportados en menores de 15 años. Se ha descrito mayor incidencia en población asiática y latina. Del punto de vista fisiopatológico se describe un aumento de la actividad de la bomba Na-K ATPasa inducida directamente por hormonas tiroideas e indirectamente por la actividad hiperadrenérgica, hiperinsulinemia, testosterona y asociado a mutaciones en Kir2.6, conlleva a pérdida de la excitablidad y parálisis muscular.

CASO CLÍNICO: Varón, 13 años 7 meses, sin antecedentes perinatales ni mórbidos relevantes. Historia familiar de hipertiroidismo en tío paterno. A los 10 años por cuadro de hiperactividad, hiperfagia, baja de peso y tras estudio hormonal se diagnostica enfermedad de Graves iniciando tratamiento con tiamazol y propranolol. Mantiene controles y tratamiento de forma irregular. Consulta a los 13 años por historia de 3 semanas de evolución caracterizado por diarrea, fiebre, mialgias, palpitaciones e hiperfagia, sin variaciones de peso, agregándose súbitamente en la madrugada tetraparesia progresiva, que impide la marcha. Ingresa a servicio de urgencia, se describe en regulares condiciones generales, deshidratado, somnoliento, debilidad muscular, sin vencer gravedad en extremidades inferiores, afebril, hemodinamicamente estable, bocio discreto, temblor y fasciculaciones linguales, sin oftalmopatía. Talla 172 cm (1.87 DS), IMC 25.7 Kg/m2 (1.62 DS). Exámenes: TSH < 0.008 uUI/ml, T4 18.8 ug/dl, T4 libre 4,16 ng/dl, T3 413 ng/dl, Kalemia 2.6 mEq/l, glicemia, calcemia, fosfemia, cortisol, Gases venosos en rango normal. Se maneja con infusión de potasio, metimazol y betabloqueadores con buena respuesta.

CONCLUSIÓN: Aunque la PPHT se presenta con la baja frecuencia en el grupo pediátrico, frente a niños y adolescentes hipertiroideos que presenten la triada clínica se debe sospechar este diagnóstico en forma oportuna, lo que permitirá un tratamiento rápido y efectivo.

P104 TORMENTA TIROIDEA POST SUSPENSIÓN DE FÁRMACO ANTITIROIDEO: REPORTE DE UN CASO

Cruz Navea Rodrigo, Obregón Montoya Jaime, Martínez Cuneo Carolina, De La Cruz García Isidora, Pelayo Varela Carolina
Hospital DIPRECA, Santiago de Chile.

Introducción: La tormenta tiroidea corresponde a una tirotoxicosis severa, cuya presentación clínica es poco frecuente pero potencialmente mortal. Se presenta en pacientes con hipertiroidismo, principalmente en enfermedad de Basedow-Graves, y habitualmente está asociada a un factor precipitante como cirugía, trauma, infecciones, etc.

Caso Clínico: Mujer de 27 años con diagnóstico de hipertiroidismo por enfermedad de Basedow-Graves, que al cabo de un mes de suspensión programada de tiamazol (20 mg/día) presentó clínica de tirotoxicosis severa, siendo hospitalizada para su compensación (T3: 7.81 ng/mL; TSH: 0.01 uUI/mL). Tras 24 horas del ingreso cursó con alteración de conciencia, fiebre (39.8°C), taquicardia y otros hallazgos clínicos altamente sugerentes de tormenta tiroidea (escala de Wartofsky: 45 puntos), requiriendo manejo en unidad de tratamiento intermedio (β-bloqueo, corticoides, amiodarona y antitiroideos) con lo que evolucionó favorablemente (T3: 1.31 ng/mL), tras lo que se le indicó tiroidectomía total (efectuada posteriormente y sin incidentes).

Discusión: Presentamos este caso por varias razones, destacando entre ellas su baja incidencia descrita (1-2% de los ingresos hospitalarios), su forma de presentación (gatillada por suspensión de fármaco antitiroideo), así como su respuesta satisfactoria al manejo señalado (a pesar de su conocida letalidad). Por todo lo anterior concluimos que la tormenta tiroidea representa una temible complicación, requiriendo una alta y pronta sospecha clínica que permita un manejo oportuno y acorde a su gravedad.

	1 mes previo ingreso	Ingreso a hospital	24 hrs. post- ingreso (traslado a UTI)	96 hrs. post- ingreso
T3 (0.97 - 1.69 ng/mL)	>800	7.81	-	1.31
T4 (5.53 - 10.96 ug/dL)	-	24.9	-	24.9
TSH (0.46 - 4.68 uUI/mL)	0.004	0.0150	0.0150	-
T4 libre (0.78 - 2.19 ng/dL)	10.18	6.99	6.63	6.00

P105 BOCIO OLVIDADO

P. Hernández[1], C. Pereira[1], J. Moran[2], M. Marino [2], G. Donoso[3], C. Hernández [4], N. Crisosto[1], E. Díaz[1], F. Vásquez [1], A. Ladrón de Guevara [1], B. Jiménez [1], G. Pérez[1], M. Domínguez[1]

[1]Unidad de Endocrinología Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile, Sede Occidente. [2]Servicio de Cirugía, Cabeza y Cuello, Hospital San Juan de Dios. [3]Unidad de Medicina Nuclear, Hospital San Juan de Dios [4] Servicio de Radiología, Hospital San Juan de Dios.

Introducción: El bocio olvidado se define como una masa tiroidea mediastinica que se encuentra después una tiroidectomía total. En la mayoría de los casos es la consecuencia de la eliminación incompleta de un bocio con extensión endotoracica, aunque a veces se puede tratar de un bocio mediastínico no reconocido que no está conectado a la tiroides. Varón de 65 años con antecedente de HTA. Portador de BMN, nódulo de mayor tamaño de 5 cm, PAAF: benigna, se realizó tiroidectomía total. Biopsia definitiva: microcarcinoma papilar 0,5 mm intratiroideo izquierdo. Permeaciones tumorales vasculares y perineurales (-),bajo riesgo de recurrencia por lo que no se indica radioyodo. Control 2 meses post operatorio destaca: TSH 0,53 mU/l .Tg 173 ng/ml, anti TG (-) recibiendo Levotiroxina 100ug. Se repite Tg al mes en otro centro Tg 203 ng/ml, Anti Tg (-). Se complementa estudio con ecografía cervical que no evidencia recidiva locoregional. Por ello se realiza: Captación de yodo a las 24 hrs 23,2 % Cintigrama tiroideo: marcada acumulación del trazador en región intratorácica retroesternal Rastreo sistémico a bajas dosis: intensa concentración anormal del RI en región torácica alta retroesternal con menor intensidad en región cervical inferior línea media. TAC de cuello y tórax: en mediastino superior entre tráquea y cuerpos vertebrales masa de 7,1 x 5,8 x 4,6 cm. Se realiza resección de remanente por vía cervical encontrándose masa tiroidea grande de 6 x 5 x 5 cm retroesofágico muy bajo, en contacto con aorta. Biopsia diferida: hiperplasia nodular tiroidea con focos de fibrosis, metaplasia de células de Hurhtle. Exámenes post operatorios: TSH 65,4mU/L Tg 3, 34 ng/ml y anti Tg (-).

Discusión: El bocio olvidado es una condición poco frecuente que puede prevenirse si se presta especial atención a la imagen previa y al manejo intraoperatorio durante la primera operación. Debe sospecharse en pacientes que cursan con tirotoxicosis al implementar la terapia de reemplazo con Levotiroxina , en la mayoría es un hallazgo incidental y menos frecuentemente pueden cursar con síndrome mediastinico. El tratamiento quirúrgico para el bocio olvidado, cuando se realiza en centros especializados, se asocia con una baja morbilidad, la resección es habitualmente por vía cervical.

A

Acevedo I P 20
Aglony M TL 10, P 66
Aguayo J P 88
Águila V P 63
Aguilera G TL 4, P 75
Alamos B P 26
Alarcón T P 30
Albala C P 7
Alburquerque J P 39
Aldana J P 96, P 97
Allende F TL 6, TL 23, TL 37, TL 38, TL 40, P 66
Álvarez C P 23
Álvarez M P 63
Amat J P 96, 97
Amigo L TL 24
Andrews M P 20, P 29
Apablaza P P 32
Arancibia M TL 21
Araneda S P 26
Araya V P 25, P 67
Argandoña F TL 29, TL 30
Arias M P 10, P 40
Arias T TL 1
Arredondo M P 9, P 20, P 29
Arriaza M TL 2, P 77
Arteaga E P 48, P 76
Arteaga MC TL 43
Asenjo A P 59
Atkinson M P 10, P 40
Ávalos C TL 21
Ávalos N P 80, P 83
Ávila A TL 5, TL 34, P 33, P 44
Ávila D P 14, P 16, P 18, P 19
Avilés C P 4
Awad F P 100
Ayala MJ TL 20
Azócar M TL 35, P 2

B

Báez MS P 39, P 41
Baeza S P 41, P 56
Bancalari R TL 6
Barberán M P 38, P 79
Barrera A TL 20, P 6
Barría C P 69
Bastías MJ P 12

Baudrand R TL 38
Bello F P 10, P 78
Bencina F P 96
Berdeja J P 80, P 83
Berkowitz L P 62, P 99
Bermúdez C P 4
Blanco A TL 2
Blanco E P 7, P 102
Bollmann J P 50
Boza I P 97
Bravo M P 88
Brinkmann K TL 42
Burrows R P 7, P 102
Busso D P 60, P 62, P 99, P 100
Bustos P P 59

C

Cabané P P 79, P 96, P 97
Cagnacci EA P 21, P 22
Camacho P TL 45
Camargo CA TL 41
Campino C TL 6, TL 8, TL 10, TL 16, TL 21, TL 23, TL 36, TL 37, TL 38, TL 40, P 66, P 98
Campusano C TL 31
Candia M P 10, P 32, P 40
Cano F TL 35, P 2
Carbia C P 21, P22
Cárcamo G TL 4, P 75
Cárdenas F P 12
Carmona K TL 7
Carrasco C TL 6, TL 10, TL 16, TL 21, TL 36, P 66
Carrillo D P 89
Carrillo H P 10, P 78
Carvajal C TL 6, TL 8, TL 10, TL16, TL 21, TL 23, TL 36, TL 37, TL 38, TL 40, P 36, P 66, P 98
Carvajal R TL 13
Cassorla F TL 3, TL 15, TL 18, TL 19, TL 43
Castillo V TL 17
Castro A TL 3, TL 15, TL 29, TL 30, P 81
Castro JJ TL 18
Castro M P 34
Cavada G TL 5, TL 20, TL 41, P 11
Ceballos ML TL 35, P 2
Chávez E TL 34
Cid MP TL 32, P 38, P 73, P 93
Cifuentes M TL 25, TL 40, P55
Clavel A P 50
Codner C P 85
Codner E TL 3, TL 5, TL 12, TL 14, TL 15, TL 26, TL 28, TL 45, P 5, P 45, P 47
Contreras C P 38

Contreras O P 71
Contreras S P 100
Contreras-Duarte S P 60
Corbalán R P 100
Cordero C TL 32
Cordero F P 68, P 73, P 96
Correa P P 7, P 102
Cortés F P 3
Cortés S P 25
Corvalán C P 1
Crisosto N P 45, P 46, P 50, P 87, P 91, P 105
Cruz F TL 1
Cruz R P 104
Csendes A P 25
Cuadra L P 59

D

D´Espessailles A TL 9, P 24
De La Cruz I P 104
Delgado I P 2, P 48, P 76
Delgado J TL 16
Dellepiane P P 52
Delucchi A P 2
Devoto L TL 11
Díaz E P 23, P 25, P 87, P 91, P 105
Díaz R TL 2, P 37, P 90
Domínguez JM TL 31
Domínguez M P 87, P 91, P 105
Domínguez R P 10
Donoso G P 105
Dossi C TL 9, P 24
Durruty P P 32

E

Ebensperger M TL 29, TL 30
Echiburú B P 45, P 46, P 50
Escalona A P 61, P 101
Escobar C P 59
Escobar RG TL 41
Espinosa M P 56
Espinoza C P 68
Espinoza P P 100
Eugenin D P 14, P 16, P 18, P 19, P 44

F

Fabre B P 21, P 22
Fardella C TL 6, TL 8, TL 10, TL 16, TL 21, TL 23, TL 36, TL 37, TL 38, TL 40, P 66, P 98
Farías C P 12
Fernández C P 69
Fernández C P 96, P 97
Fernández I P 57
Ferrada C TL 10, TL 36, TL 40, P 52
Ferreira P P 57
Fischer M P 95
Florenzano P TL 31
Flores C TL 14, TL 26
Flores-Ramírez C TL 45
Flórez M TL 29
Friso S TL 23
Fuentes C TL 6, TL 8, TL 16, TL 23, TL 25, TL 37, TL 38, TL 40, P 55, P 66
Fuentes F TL 27, TL 39
Fuentes L P 63

G

Gac P P 73, P 96, P 97
Gaete X P 5, P 27, P 43, P 47, P 85, P 103
Gahagan S P 7, P 102
Galgani J P 46
Gallardo V TL 20, P 6
Gallego C P 11
Galleguillos B P 1
García D TL 14, TL 26, TL 45
García H TL 6, TL 8, TL 10, TL 16, TL 21, TL 23, TL 36, P 4, P 43, P 66, P 94, P 98
García L TL 36
García M TL 18, TL 19, P 15, P 37
García P P 87
García R P 5, P 34
García-Díaz DF TL 27, TL 39
Garfias C TL 20, P 6, P 42
Garmendia ML P 1
Garrido B P 12
Garrote V P 56
Gerding M P 57
Giaveno L P 63
Glasinovic JC P 28
Godoy A TL 11
Godoy C TL 44, P 26, P 42, P 65
Godoy G P 31
Godoy J P 41
Godoy P P 8, P 47, P 103
Gómez P P 25, P 32
González A P 32

González G TL 44, P 17, P 71
González H TL 1, P 76, P 95
González L P 1
Granzotto C P 82
Grob F TL 21, TL 22, P 43, P 65, P 89
Guajardo A TL 7
Guarda F TL 31
Gutiérrez V P 31
Guzmán S P 101

H

Hernández C P 105
Hernández M P 94
Hernández MI TL 5, TL 34, TL 41, TL 43, P 33, P 34, P 47, P 74, P 85, P 103
Hernández P P 45, P 87, P 91, P 105
Herrera C P 77
Hidalgo MS P 51
Hill C TL 6, TL 10
Horvath E P 81, P 84
Huenchullan C P 82

I

Ibacache MJ P 2
Ibáñez P TL 34
Illanes F P 73, P 79
Iñiguez G TL 3, TL 5, TL 12, TL 15, TL 18, TL 19, TL 20, TL 28, TL 33, TL 34, TL 35, TL 42, TL 43, P 34
Irarrázabal C P 2
Irigoyen D P 95
Irribarra V P 61
Iturrieta V TL 4, P 75, P 82

J

Jaimovich R TL 31
Jensen D P 12
Jiménez B P 87, P 91, P 105
Jiménez M TL 4, P 13, P 75, P 82
Jiménez P TL 27, TL 39
Johnson C TL 18, TL 19

K

Kain J P 1
Kalergis A TL 40
Kohen P TL 11
Kuschel J P 28

L

Lacourt P P 53
Ladrón de Guevara A P 45, P 50, P 87, P 91, P 105
Lagos C TL 6, TL 16, TL 37, TL 38, TL 40, P 66
Lagos M TL 22, P 65
Lanas A TL 32, P 68, P 73, P 93
Lanzarini E P 25
Lardo M P 21, P 22
Lardone M TL 30
Lardone C TL 29
Lavanderos S TL 36
Leiva E P 9
Leiva P TL 9
Lemp M P 67
Lepe S P 88
Liberman C P 38, P 79
Liberon B P 69
Lillo A P 2
Linares J TL 5, P 1, P 27, P 43
Lioi X P 51
Llanos M TL 7, TL 17
Llanos R P 64
Llaría J P 54, P 58
Loaiza S TL 42
Lombardo FM P 21, P 22
López G P 32
López JM P 36
López P TL 3, TL 12, TL 15, TL 28
Lorenzo C TL 39
Loureiro C TL 10, TL 16, TL 21, TL 36, P 26, P 52, P 53, P 98

M

Majlis S P 81, P 84
Maldonado M P 59
Maldonado Y P 30, P 49
Mancilla G TL 14, TL 26, TL 45
Mancilla R P 23
Mandujano R P 69
Marín L P 25
Marino M P 105
Martelo G P 99
Martínez A P 17
Martínez C P 104
Martínez D TL 3, TL 15, TL 28
Martínez G P 100
Martínez R TL 1, P 95

Martínez-Aguayo A TL 6, TL 8, TL 10, TL 16, TL 21, TL 22, TL 23, TL 36, P 65, P 66, P 89, P 98
McNerney E P 70
Medina E P 35
Mendoza C TL 22, TL24, TL 36, P 65, P 66, P 94, P 100
Meneses P P 57
Mericq V TL 18, TL 19, P 1, P 34, P 85
Merino P TL 3, TL 5, TL 12, TL 15
Meza F TL 32
Millar E P 15, P 37, P 90
Miquel JF P 61
Molina M TL 41
Montecinos M P 35
Montesinos M P 31
Montt D P 25
Morales B P 80, P 83
Morales R TL 39
Moran J P 105
Moreno D P 30, P 49
Moreno R TL 5
Moreno RD P 62
Mosso L P 89
Mujica V P 9
Müller H P 78
Munita J TL 20
Munizaga C P 51, P 92
Munizaga F P 51, P 86, P 92
Muñoz A TL 11, TL 29
Muñoz C P 101
Muñoz F P 61, P 101
Muñoz R P 61
Muñoz T P 54, P 58

N

Nicolaides I P 89
Novik V P 56, P 57
Núñez M P 97

O

Obregón J P 104
Olguín P P 25
Olivares M P 29
Olivari D P 72
Olmos P P 99
Onate S P 70
Orge F TL 11

Orias J P 59
Orphanopoulos D P 48
Orrego R P 9
Ortiz E P 82
Ortiz V P 21, P 22
Osorio AL P 3, P 47, P 103
Ossandón C TL 39
Ovalle-Marín A TL 27, TL 39
Owen G TL 8, TL 23, TL 38
Oyarce V TL 5

P

Páez F P 45
Paladines P P 80, P 83
Palma C P 63
Palma H P 70
Pandolfo M P 21, P 22
Pantoja D P 70
Papapietro K P 25
Parada-Bustamante A TL 30
Pelayo C P 104
Peña B P 39
Pereira C P 45, P 87, P 91, P 105
Pérez F P 54, P 58, P 72
Pérez G P 87, P 91, P 105
Pérez M P 8
Pérez-Bravo F TL 3, TL 14, TL 26, TL 45, P 46
Perone MJ P 21, P 22
Pimentel F P 61, P 101
Pineda P P 93
Pinochet C TL 36, P 26, P 52, P 53
Piottante A TL 29, TL 30
Pizarro C TL 14, TL 26, TL 45
Plaza-Parrochia F TL 13
Poblete C TL 13
Poggi H TL 22, P 65
Ponce R P 51
Ponzano P TL 17
Preisler J P 45, P 50
Provoste A P 64
Puchulu FM P 21, P 22

Q

Quevedo I P 54, P 58, P 72
Quintanilla K P 39
Quiñones V TL 24
Quitral V TL 27, TL 39

R

Reissig F P 21, P 22
Repetto G P 53
Rettig F P 28
Reyes M TL 25, P 7, P 46, P 55, P 102
Reyes ML TL 41, P 52
Reyes-Farías M TL 27, TL 39
Riedel C P 95
Riffo A P 25
Riffo C P 94
Rigotti A TL 24, P 60, P 62, P 99, P 100
Rinaldi S P 84
Riquelme J TL 28, P 3, P 5, P 8, P 27, P 43, P 47
Riquelme P P 26
Rivas C P 46
Roa JC P 82
Roa N P 80, P 83
Robles C P 54, P 58
Rocha A TL 28
Rocha G P 55
Rodríguez F TL 33, P 67, P 96, P 97
Rodríguez J P 10, P 78
Rodríguez P P 32
Rojas D P 15, P 37
Rojas J P 25
Rojo A P 2
Romeo E TL 22
Romero C TL 13
Romero P P 43
Ronco AM TL 7, TL 17
Rubio C P 49
Ruedi D P 28
Ruiz R P 80, P 83
Rumie H P 26, P 53

S

Saavedra S P 13
Saba J P 6
Sáez K P 59
Saint-Jean C P 50
Salas M P 30
Salas-Pérez F P 62, P 99
Salazar V P 96
Saldías N TL 32
Salinas A TL 11
Samtani S P 28
Sánchez C TL 34
Sánchez N P 84

Sandoval M P 25
Sanhueza F P 26
Sanhueza L P 30, P 49
Santapau D TL 20
Sanzana MG P 32
Sapunar J P 23, P 59, P 82
Schifferli I P 23
Schweitzer F P 72
Sepúlveda A P 14, P 16, P 18, P 19, P 44
Sepúlveda C P 6
Sharp A P 61, P 101
Silva C P 84
Silva P TL 5, TL 17
Sir-Petermann T TL 12, P 45, P 46, P 50
Skoknic V P 81
Solar A TL 1, TL 31, P 89
Solari F P 39
Solari S TL 6, TL 23, TL 37, TL 38, TL 40
Soto N TL 28, P 20
Spencer L P 64
Stehr C P 64
Strodthoff P P 28
Suárez C P 38
Suazo C TL 35

T

Tala H P 84
Talesnik E P 94
Tapia A TL 8, TL10, TL 23, TL 33, TL 37, P 36, P 66
Tapia G TL 9, P 24
Tapia V P 93
Tapia-Castillo A TL 6, TL 38, TL 40
Taverna MJ P 21, P 22
Tobar C P 12
Tobar N TL 25
Torres G TL 39
Torres P P 23
Trejo P TL 16
Turiel D P 61, P 101

U

Ugarte F TL 20, TL 35, P 2, P 6
Unanue N P 3, P 8, P 27, P 33, P 34, P85, P 103
Urra S TL 1, P 95
Utreras C P 15, P 37, P 90

V

Valderas JP	P 11
Valdés C	TL 43, P 33, P 34, P 47, P 74, P 103
Valdés P	TL 4
Valdivia C	TL 6, TL 8, TL 10, TL 16, TL 21, TL 23, TL 36, TL 37, TL 38, TL 40, P 66
Valenzuela F	P 36
Valenzuela R	P 87
Valeria C	P 20
Valladares L	TL 13
Vallejos N	TL 5
Vallejos V	P 51, P 86, P 92
Vantman N	P 46
Vargas P	P 28
Vargas R	P 32
Vargas S	TL 1
Vásquez L	P 34
Vásquez F	P 87, P 91, P 105
Vásquez K	TL 27, TL 39
Vásquez T	P 13
Vecchiola A	TL 6, TL 8, TL 16, TL 23, TL 37, TL 38, TL 40, P 66
Vega A	P 2
Vega M	TL 13
Véliz J	TL 2, P 37, P 95
Vigorena P	P 91
Villagrán M	P 70
Villanueva S	TL 20, P 6
Villarroel C	TL 12
Villarroel P	TL 25
Vuskovic Y	P 56

W

Wohllk N	TL 2, P 15, P 37, P 90

Y

Yáñez N	TL 9
Yenez A	P 31
Yizmeyián A	TL 20, P 6
Yumha MJ	P 85

Z

Zambrano P	TL 44
Zapata A	P 71, P 76
Zoroquain P	P 89
Zúñiga F	P 24

ACTIVIDADES SOCIALES

Jueves 7 de noviembre
19:40 horas

Cóctel Inaugural
Terraza Hotel Sheraton Miramar

Sábado 9 de noviembre
21:00 horas

Cena de Clausura
Salones Hotel Sheraton Miramar

La organización del XXIV Congreso SOCHED agradece a sus auspiciadores y patrocinadores quienes han contribuido efectivamente a la realización de este Evento.

Auspiciadores

ABBOTT LABORATORIES DE CHILE | ALATHEIA MEDICAL
ALIANZA ASTRAZENECA & BRISTOL MYERS SQUIBB
ALIANZA ELI LILLY & BOEHRINGER INGELHEIM
ELI LILLY INTERAMERICA INC | ENDOBARRIER THERAPY
GLAXOSMITHKLINE | JOHNSON & JOHNSON
LABORATORIO BAGÓ DE CHILE S.A. | LABORATORIO CHILE
LABORATORIO PASTEUR S.A. | MERCK SERONO
MERCK SHARP & DOHME | NOVARTIS CHILE S.A.
NOVONORDISK | ROCHE CHILE LTDA.
ROYAL PHARMA | SANOFI | SP MEDICAL-MEDTRONIC

Patrocinadores

CONACEM (Créditos para Recertificación)
SOCIEDAD MÉDICA DE SANTIAGO
UNIVERSIDAD DE CHILE | PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CHILE
UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN | UNIVERSIDAD AUSTRAL DE CHILE
UNIVERSIDAD DE LA FRONTERA | UNIVERSIDAD DE ANTOFAGASTA
UNIVERSIDAD DE VALPARAÍSO | UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
UNIVERSIDAD ANDRÉS BELLO | MINISTERIO DE SALUD

PLANO SALÓN EXHIBICIONES

LABORATORIO	STAND
Abbott	14a y 14b
Alatheia	1
Alianza Astrazeneca-Bristol Myers Squibb	7 Y 9
Bagó	17
Chile	8a
Eli Lilly	12
Eli Lilly - Boehringer Ingelheim	21
Endobarrier Therapy	13
Glaxosmithkline	15
Johnson & Johnson	8b
Merck Serono	22
Merck Sharp & Dohme	5 y 6
Novartis	20
Novonordisk	19
Pasteur	4
Roche	2 y 3
Royal Pharma	18
Sanofi	11
SP Medical	10
SOCHED	16

AUSPICIADORES

Abbott

Alatheia medical

Lilly Boehringer Ingelheim

ADVANCING DIABETES CARE
Bristol-Myers Squibb AstraZeneca

Lilly

Diabetes Control Weight Loss endobarrier®

Bagó

gsk

Johnson & Johnson MEDICAL

LABORATORIO CHILE
Producto de tu confianza

Merck Serono
Living science, transforming lives

MSD

NOVARTIS

novo nordisk®

PASTEUR

Roche
Innovación para la Salud

Royal Pharma
CALIDAD SUPERIOR

SANOFI

SP MEDICAL

Medtronic