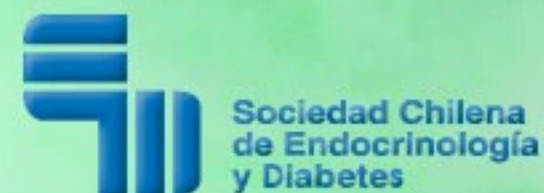


XXIII CONGRESO SOCHED

VALDIVIA 2012

Hotel Dreams
11 al 13 de octubre



Libro Resúmenes

XXIII CONGRESO SOCHED

Bienvenida	3	
Directorio SOCHED	4	
Invitados	5	
Plano Salón Exhibiciones	6	
Programa Científico	7	
Conferencias y Simposios	12	
Trabajos Libres Orales	80	
Trabajos Seleccionados para Posters	117	
Índice de Autores	248	
Agradecimientos	260	



BIENVENIDOS AL XXIII CONGRESO DE LA SOCIEDAD CHILENA DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETES (SOCHED)

Estimados colegas y amigos:

En nombre de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes queremos darles a todos los participantes en este XXIII Congreso SOCHED 2012 nuestra más cordial bienvenida. Una vez más nos reunimos, en torno al tema de la endocrinología y la diabetes, con el propósito de actualizar nuestros conocimientos, compartir experiencias profesionales y volver a reencontrarnos después de un año. En fin, para ponernos al día de lo ocurrido durante este tiempo.

En esta oportunidad nos acoge nuevamente la ciudad de Valdivia, que manteniendo su encanto de siempre luce renovada por la construcción de este moderno hotel, ubicado en las orillas de su mágico río y que probablemente será una estupenda sede para nuestro congreso.

Los expositores internacionales son invitados de primer nivel y nos enorgullece su visita. Revisaremos junto a ellos temas relacionados con la historia y proyecciones de la vitamina D, la fisiopatología de la Diabetes Mellitus y sus implicancias terapéuticas, el manejo actual de la Enfermedad de Graves, las alteraciones endocrinas en el desarrollo sexual y nuevas aplicaciones de la genética en el diagnóstico y manejo del cáncer de tiroides. Estas conferencias serán complementadas por simposios donde temas actuales de nuestra especialidad son revisados en forma amena y específica. Como en años anteriores, hemos recibido gran cantidad de contribuciones que se presentarán como trabajos libres y posters, donde quedará plasmado lo más significativo de la investigación y la actividad clínica que realizamos en el país.

¡No todo será trabajo!, hemos planeado algunas actividades sociales que nos sirvan de marco para compartir, divertirnos y conocer algo más del hermoso lugar que nos acoge. Esperamos que todos participen en el cóctel inaugural en el Hotel Naguilán, el paseo por el río Calle Calle y nuestro tradicional baile y cena de clausura.

La organización de este evento ha contado con el valioso apoyo del Directorio y la secretaría de nuestra sociedad, así como el de todos los socios que de una u otra forma nos han entregado su colaboración a lo largo de este año de preparación. También debemos mencionar el importante rol de la industria farmacéutica, que contribuye en forma esencial al desarrollo de este proyecto, y a la empresa Eventual que nos ha colaborado por varios años en su gestión.

Demos entonces por iniciada esta XXIII versión de nuestro tradicional congreso, ¡todos somos los protagonistas! Esperamos que sea un encuentro de gran interés científico, amistad y que nos sirva de impulso en nuestro futuro quehacer profesional.

Un gran saludo a todos,

Paula Rojas M.D.
Secretaria Ejecutiva
XXIII Congreso Chileno de Endocrinología y Diabetes

Dr. Néstor Soto I.
Presidente
Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes

DIRECTORIO SOCHED

Presidente	Dr. Néstor Soto I.	
Past Presidente	Dr. Nelson Wohlík G.	
Vicepresidente	Dr. Gilberto González V.	
Secretaria General	Dra. Carmen Carrasco M.	
Tesorera	Dra. Carmen Gloria Aylwin H.	
Directores	Dr. Sergio Brantes G.	(Representante Área Oriente)
	Dra. Raquel Burrows A.	(Representante Pediatría)
	Dr. Cristián Carvajal M.	(Representante Pontificia Universidad Católica de Chile)
	Dr. Francisco Cordero A.	(Representante Área Norte)
	Dr. Héctor Gajardo L.	(Representante Clínicas Privadas y Hospitales Privados)
	Dr. Renato González E.	(Representante Provincia No GES)
	Dr. Germán Iñiguez V.	(Representante Ciencias Fundamentales)
	Dra. Beatriz Jiménez R.	(Representante Área Occidente)
	Dra. Ximena Lioi C.	(Representante Área Centro-Sur)
Invitado	Dr. Carlos Stehr G.	(Representante GES)
	Dr. René Díaz T.	(Representante Becados)

COMITÉ ORGANIZADOR XXIII CONGRESO SOCHED

Presidente	Dr. Néstor Soto I.
Secretaria Ejecutiva	Dra. Paula Rojas G.

COMITÉ CIENTÍFICO SOCHED

Presidente	Dr. Carlos Fardella B.
Integrantes	Dra. Sylvia Asenjo M.
	Dr. Sergio Brantes G.
	Dr. Germán Iñiguez V.
	Dra. Soledad Hidalgo V.
	Dr. Claudio Liberman G.
	Dra. Virginia Pérez F.
	Dr. Francisco Pérez B.
	Dr. Jorge Sapunar Z.
	Dr. Nelson Wohlík G.

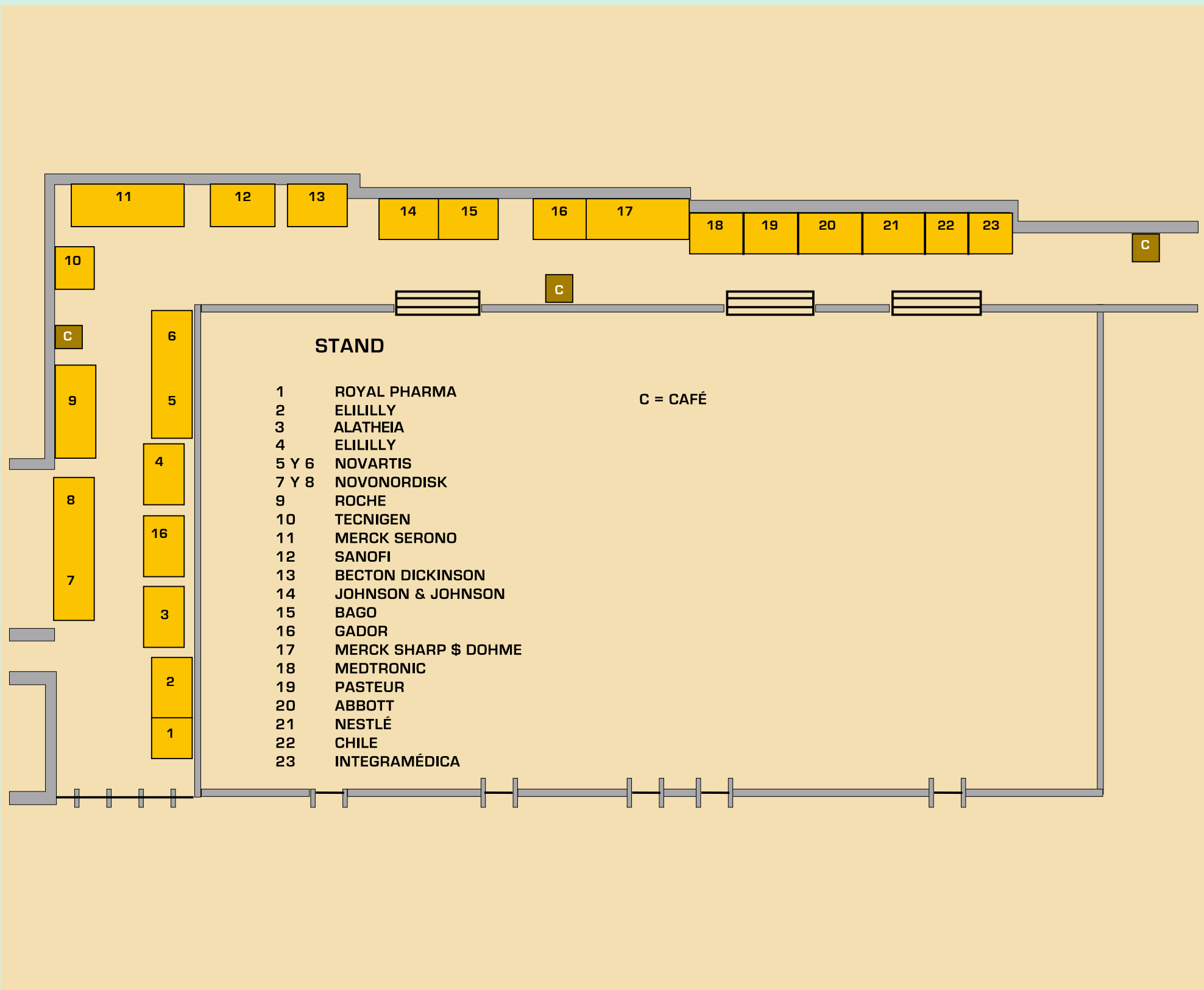
INVITADOS EXTRANJEROS

Rebecca Bahn M.D.,	Mayo Clinic USA
Erica Eugster M.D.,	Riley Hospital for Children, USA
James Fagin M.D.,	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, USA
Michael Holick M.D.,	Massachussets General Hospital, USA
Robert Rizza M.D.,	Mayo Clinic, USA

INVITADOS NACIONALES (CHILE)

Dra. Sylvia Asenjo	Universidad de Concepción
Dra. Marcela Barberán	Hospital Clínico Universidad de Chile
Dra. Raquel Burrows	INTA Universidad de Chile
Dr. Mauricio Cereceda	Hospital Clínico Universidad de Chile
Dra. Claudia Campusano	Pontificia Universidad Católica de Chile
Dra. Ada Cuevas	Clínica Las Condes
Dra. Patricia Gómez	Universidad de Chile
Dr. Fernando González	Hospital del Salvador
Dr. Germán Iñiguez	IDIMI Hospital Clínico San Borja Arriarán
Dr. José Manuel López	Pontificia Universidad Católica de Chile
Dr. Guillermo MacMillan	Servicio de Urología Hospital van Buren Valparaíso
Dr. Alejandro Martínez	Pontificia Universidad Católica de Chile
Dra. Paulina Merino	IDIMI, Universidad de Chile
Dr. Iván Quevedo	Universidad de Concepción
Dr. Rafael Ríos	Hospital San Borja Arriarán
Dra. Nina Rojas	Hospital Regional Concepción
Dr. Jorge Sapunar	Universidad de La Frontera
Dra. Patricia Tapia	Hospital Clínico Universidad de Chile
Dr. Juan Verdaguer	Fundación Oftalmológica Los Andes y Universidad de Los Andes
Dra. Paulina Villaseca	Pontificia Universidad Católica de Chile
Dr. Carlos Zavala	Clínica Las Condes

PLANO SALÓN EXHIBICIONES



PROGRAMA CIENTÍFICO



Jueves 11 de Octubre

Salón Río Valdivia

08:20-08:30

Inauguración

Dr. Néstor Soto, Presidente SOCHED

Presidente de Mesa: *Dr. Patricio Altamirano*

08:30-09:00

Talla Baja en adolescentes: ¿Tengo posibilidades de crecer más?

Dra. Maritza Vivanco, Hospital Roberto del Río

09:00-09:30

Diabetes Mellitus en adolescentes, prevención y diagnóstico diferencial

Dra. Alejandra Jara, Universidad de Chile

09:30-10:00

Densitometría ósea. Evaluación y diagnóstico de sus alteraciones

Dra. Loreto Reyes, Pontificia Universidad Católica de Chile

10:00-10:30

Tiroiditis de Hashimoto e hipotiroidismo. ¿Una patología frecuente en adolescentes chilenos?

Dra. Claudia Godoy, Pontificia Universidad Católica de Chile

10:30-11:00

Amenorrea secundaria ¿Qué evaluar, cuándo y cómo tratar?

Dra. Karina Sotomayor, Universidad Austral de Chile

11:00-11:30

CAFÉ

Moderadora: *Dra. Laura Campos*

11:30-12:45

SIMPOSIO: OVARIO POLIQUÍSTICO EN ADOLESCENTES

11:30-11:50

Consideraciones especiales en diagnóstico y tratamiento

Dra. Paulina Merino, IDIMI, Universidad de Chile

11:50-12:10

Anticoncepción ¿son conocidos todos los riesgos?

Dra. Andrea Schilling, Clínica Alemana

12:10-12:30

Obesidad y síndrome metabólico en SOP

Dra. Andrea Gleisner, Universidad de Concepción

12:30-12:45

Discusión

Jueves 11 de Octubre

13:00–14:15	XXIII Congreso SOCHED
Salón Río Valdivia	SIMPOSIOS ALMUERZO DE LA INDUSTRIA
Salón Río Cruces	Estandarizar Plan de Nutrición en diabetes <i>Dr. Gonzalo Godoy, Hospital del Salvador, Abbott Laboratorios de Chile Ltda.</i>
	Nuevos horizontes en el tratamiento de la Diabetes Tipo 2: ¿Es posible alcanzar un adecuado control metabólico y adherencia con la simplicidad de una dosis fija combinada?
	Moderador: <i>Dr. Pablo Fernández, Clínica Integramédica</i>
	<i>Dr. Jaime Díaz, Clínica Santa María</i> <i>Dr. Alberto Maiz, Pontificia Universidad Católica de Chile, Alianza AstraZeneca – Bristol Myers Squibb</i>
14:30–15:15	CONFERENCIAS SIMULTÁNEAS
Salón Río Valdivia	Presidente de Mesa: <i>Dr. Ricardo Silva</i>
	Patogenia de diabetes y prediabetes <i>Dr. Robert Rizza, Mayo Clinic, USA</i>
	Presidentes de Mesa: <i>Dr. Hernán Tala – Dr. Fernando Osorio</i>
Salón Río Cruces	Genética molecular en cáncer de tiroides <i>Dr. James Fagin, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York USA</i>
15:15–16:45	SIMPOSIOS SIMULTÁNEOS
Salón Río Valdivia	MANEJO EN PACIENTE DIABÉTICO HOSPITALIZADO
	Moderadores: <i>Dr. Patricio Davidoff – Dra. Carmen Gloria Bezanilla</i>
	Guías en paciente no crítico <i>Dra. Patricia Gómez, Universidad de Chile</i>
	Manejo en el paciente coronario agudo <i>Dr. Mauricio Cereceda, Hospital Clínico Universidad de Chile</i>
	Transplantes en pacientes con diabetes <i>Dr. Carlos Zavala, Clínica Las Condes</i>
	TÓPICOS EN PUBERTAD
Salón Río Cruces	Moderadoras: <i>Dra. Virginia Pérez – Dra. Carmen Castillo</i>
	Genes y mediadores en el inicio puberal <i>Dra. Paulina Merino, IDIMI, Universidad de Chile</i>
	Manejo actual del paciente con retraso puberal <i>Dr. Alejandro Martínez, Pontificia Universidad Católica de Chile</i>
	La pubertad temprana como predictora de riesgo cardiovascular <i>Dra. Raquel Burrows, INTA Universidad de Chile</i>
16:45–17:45	TRABAJOS LIBRES
	Salón Río Valdivia: DIABETES, TL1 al TL5
	Presidentes de Mesa: <i>Dra. Verónica Mujica – Dra. Cecilia Vargas</i>
	Salón Río Cruces: PEDIATRÍA, TL6 al TL10
	Presidentes de Mesa: <i>Dra. Isabel Torrealba - Dra. María Eugenia Willshaw</i>
17:45–18:15	CAFÉ
18:15–18:45	CONFERENCIA PLENARIA Presidente de Mesa: <i>Dr. Gilberto González</i>
Salón Río Valdivia	Historia de la vitamina D en Endocrinología
Salón Río Cruces	<i>Dr. Michael Holick, Massachussets General Hospital, USA</i>
18:45–19:15	INAUGURACIÓN Presidente de Mesa: <i>Dr. Néstor Soto</i>
Salón Río Valdivia	Homenaje a Socio Honorario Dr. Francisco Beas
Salón Río Cruces	<i>Dr. Germán Iñiguez, IDIMI Hospital Clínico San Borja Arriarán</i>
21:00	CÓCTEL DE INAUGURACIÓN
Hotel Naguilán	

Viernes 12 de Octubre

08:30–09:15	CONFERENCIAS SIMULTÁNEAS Presidentes de Mesa: <i>Dr. Héctor Gajardo - Dra. Marisol García</i>
Salón Río Valdivia	Vitamina D: Más allá del hueso y calcio <i>Dr. Michael Holick, Massachussets General Hospital, USA</i>
Salón Río Cruces	Presidentes de Mesa: <i>Dr. Alejandro Martínez – Dra. Karin Brinkmann</i> Hiperplasia suprarrenal congénita. Evolución y manejo en la infancia y adolescencia <i>Dra. Erica Eugster, Riley Hospital for Children, USA</i>
09:15–10:45	SIMPOSIOS SIMULTÁNEOS
Salón Río Valdivia	COMPLICACIONES EN DM. PUESTA AL DÍA Moderadores: <i>Dr. Jaime Díaz - Dra. Margarita Valenzuela</i> Pie diabético <i>Dra. Nina Rojas, Hospital Regional Concepción</i> Oftalmopatía diabética <i>Dr. Juan Verdaguer, Fundación Oftalmológica Los Andes y Universidad de Los Andes</i> Nefropatía diabética <i>Dr. Fernando González, Hospital del Salvador</i>
Salón Río Cruces	CALCIO Y METABOLISMO ÓSEO Moderadoras: <i>Dra. Sofía Oviedo – Dra. Pamela Trejo</i> Uso prolongado de bisfosfonatos riesgos/beneficios <i>Dra. Claudia Campusano, Pontificia Universidad Católica de Chile</i> Suplementación de calcio y riesgo cardiovascular <i>Dra. Marcela Barberán, Hospital Clínico Universidad de Chile</i> Osteoporosis en el hombre <i>Dr. Iván Quevedo, Universidad de Concepción</i>
10:45–11:15	CAFÉ
11:15–12:15	TRABAJOS LIBRES
Salón Río Valdivia	TIROIDES TL 11 al TL15 Presidentes de Mesa: <i>Dr. Fernando Munizaga- Dra. Lorena Ríos</i>
Salón Río Cruces	SUPRARRENAL TL16 al TL20 Presidentes de Mesa: <i>Dr. Nelson Wohllk - Dr. Julio Brito</i>
12:15–13:00	CONFERENCIAS SIMULTÁNEAS
Salón Río Valdivia	Presidentes de Mesa: <i>Dr. Pedro Pineda – Dr. René Díaz</i> Avances en oftalmopatía de Graves <i>Dra. Rebecca Bahn, Mayo Clinic USA</i>
Salón Río Cruces	Presidentes de Mesa: <i>Dr. Iván Solís - Dra. Macarena Arias</i> Cortisol en la patogenia DM2 <i>Dr. Robert Rizza, Mayo Clinic, USA</i>
13:15–14:30	SIMPOSIOS ALMUERZO DE LA INDUSTRIA
Salón Río Valdivia	Hacia un tratamiento más fisiopatológico de la diabetes Tipo 2 <i>Dr. León E. Litwak, Hospital Italiano Buenos Aires Alianza Eli Lilly – Boehringer Ingelheim</i>
Salón Río Cruces	Liraglutide: Una nueva opción de tratamiento en el manejo temprano de la diabetes mellitus tipo 2 <i>Dr. José Sapunar, Universidad de la Frontera Novonordisk</i>
14:30–15:30	VISITA DE POSTERS Salón Río Calle Calle
15:30–16:15	CONFERENCIAS SIMULTÁNEAS
Salón Río Valdivia	Presidentes de Mesa: <i>Dr. Claudio Liberman – Dr. Víctor García</i> Terapias de rediferenciación en Cáncer tiroideo refractario <i>Dr. James Fagin, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York</i>
Salón Río Cruces	Presidentes de Mesa: <i>Dra. Lidia Tellerías – Dra. Francisca Grob</i> Enfoque diagnóstico de los desórdenes del desarrollo sexual en la infancia <i>Dra. Erica Eugster, Riley Hospital for Children, USA</i>

Sábado 13 de Octubre

09:00–09:45 Salón Río Valdivia	CONFERENCIAS SIMULTÁNEAS Presidentes de Mesa: <i>Dra. Ximena Lioi – Dr. Patricio Salman</i> Guías clínicas en el manejo de enfermedad de Graves <i>Dra. Rebecca Bahn, Mayo Clinic, USA</i> Presidentes de Mesa: <i>Dra. Gloria López - Dra. Ana Luisa Bascur</i>
Salón Río Cruces	Rol del glucagón en diabetes <i>Dr. Robert Rizza, Mayo Clinic, USA</i>
10:00–11:00 Salón Río Valdivia	TRABAJOS LIBRES OBESIDAD Y METABOLISMO: TL21 al TL25 Presidentes de Mesa: <i>Dra. Verónica Irribarra – Dr. José Galgani</i>
Salón Río Cruces	MISCELÁNEOS: TL 26 al TL30 Presidentes de Mesa: <i>Dra. María Eugenia Bruzzone – Dra. Alejandra Lanas</i>
11:00–11:30	CAFÉ
11:30–12:30	VISITA DE POSTERS Salón Río Calle Calle
12:30–13:30	ASAMBLEA GENERAL DE SOCIOS Salón Río Valdivia
13:30–14:30 Salón Río Valdivia	TALLER ALMUERZO Moderador: <i>Dr. Eugenio Arteaga</i> Controversias en Menopausia. A 10 años del estudio WHI (Casos Clínicos) <i>Dra. Paulina Villaseca, Pontificia Universidad Católica de Chile</i> Moderadora: <i>Dra. Soledad Hidalgo</i>
Salón Río Cruces	Enfermedad de Graves (Casos Clínicos) <i>Dra. Rebecca Bahn, Mayo Clinic, USA</i>
14:30–16:00 Salón Río Valdivia	SIMPOSIOS SIMULTÁNEOS TRANSEXUALIDAD Moderador: <i>Dr. Enzo Devoto</i> Enfoque psiquiátrico <i>Dra. Patricia Tapia, Hospital Clínico Universidad de Chile</i> Manejo Endocrino: Revisión Guías Clínicas <i>Dr. Rafael Ríos, Hospital San Borja Arriarán</i> Quirúrgico: Recomendaciones y realidad en nuestro país <i>Dr. Guillermo MacMillan, Servicio de Urología Hospital van Buren Valparaíso</i>
Salón Río Cruces	LÍPIDOS Moderadoras: <i>Dra. Andrea Sepúlveda – Dra. Tatiana Vásquez</i> Manejo dislipidemia en niños y adolescentes <i>Dra. Sylvia Asenjo, Universidad de Concepción</i> Estatinas y riesgo de DM <i>Dr. Jorge Sapunar, Universidad de La Frontera</i> Hipertrigliceridemia severa <i>Dra. Ada Cuevas, Clínica Las Condes</i>
16:00–16:30	CAFÉ
16:30–17:00 Salón Río Valdivia	CONFERENCIA PLENARIA Presidente de Mesa: <i>Dra. Carmen Gloria Aylwin</i> Certificación y recertificación de especialidades médicas <i>Dr. José Manuel López, Pontificia Universidad Católica de Chile</i>
17:00–17:30 Salón Río Valdivia	CONFERENCIA MEJOR TRABAJO PUBLICADO 2011 Presidente de Mesa: <i>Dra. Cecilia Verdugo</i> Expresión génica y contenido proteico de la sub unidad ácido labil (ALS) en placentas humanas. Diferencias de acuerdo al peso de nacimiento <i>Dr. Germán Iñiguez, IDIMI Hospital Clínico San Borja Arriarán</i>
17:30 – 18:00 Salón Río Valdivia	PREMIACIÓN Y CLAUSURA Presidentes de Mesa: <i>Dr. Néstor Soto – Dra. Paula Rojas - Dra. Verónica Araya</i>
21:00	CENA DE CLAUSURA Salón Río Tornagaleones

CONFERENCIAS Y SIMPOSIOS



CONFERENCIA

Patogenia de diabetes y prediabetes

Dr. Robert Rizza, Mayo Clinic



CONFERENCIA

Genética molecular en cáncer de tiroides

Dr. James Fagin, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center



CONFERENCIA

Historia de la vitamina D en Endocrinología

Dr. Michael Holick, Massachusetts General Hospital



CONFERENCIA

Vitamina D: Más allá del hueso y calcio

Dr. Michael Holick, Massachusetts General Hospital



CONFERENCIA

Hiperplasia suprarrenal congénita. Evolución y manejo en la infancia y adolescencia

Dra. Erica Eugster, Riley Hospital for Children



CONFERENCIA

Avances en oftalmopatía de Graves

Dra. Rebecca Bahn, Mayo Clinic



CONFERENCIA

Cortisol en la patogenia DM2

Dr. Robert Rizza, Mayo Clinic



CONFERENCIA

Terapias de rediferenciación en Cáncer tiroideo refractario
Dr. James Fagin, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center



CONFERENCIA

Enfoque diagnóstico de los desórdenes del desarrollo sexual en la infancia
Dra. Erica Eugster, Riley Hospital for Children



CONFERENCIA

Guías clínicas en el manejo de enfermedad de Graves
Dra. Rebecca Bahn, Mayo Clinic



CONFERENCIA

Rol del glucagón en diabetes
Dr. Robert Rizza, Mayo Clinic



CONFERENCIA

Certificación y recertificación de especialidades médicas
Dr. José Manuel López, Pontificia Universidad Católica de Chile



CONFERENCIA

Mejor Trabajo Publicado 2011
Expresión génica y contenido proteico de la sub unidad ácido labil (ALS) en placentas humanas.
Diferencias de acuerdo al peso de nacimiento
Dr. Germán Iñiguez, IDIMI Hospital Clínico San Borja Arriarán



SIMPOSIO MANEJO EN PACIENTE DIABÉTICO HOSPITALIZADO

Guías en paciente no crítico

Dra. Patricia Gómez, Universidad de Chile



SIMPOSIO MANEJO EN PACIENTE DIABÉTICO HOSPITALIZADO

Transplantes en pacientes con diabetes

Dr. Carlos Zavala, Clínica Las Condes



SIMPOSIO TÓPICOS EN PUBERTAD

Genes y mediadores en el inicio puberal

Dra. Paulina Merino, IDIMI, Universidad de Chile



SIMPOSIO TÓPICOS EN PUBERTAD

Manejo actual del paciente con retraso puberal

Dr. Alejandro Martínez, Pontificia Universidad Católica de Chile



SIMPOSIO TÓPICOS EN PUBERTAD

La pubertad temprana como predictora de riesgo cardiovascular

Dra. Raquel Burrows, INTA Universidad de Chile



SIMPOSIO COMPLICACIONES EN DM. PUESTA AL DÍA

Pie diabético

Dra. Nina Rojas, Hospital Regional Concepción



SIMPOSIO COMPLICACIONES EN DM. PUESTA AL DÍA

Oftalmopatía diabética

Dr. Juan Verdaguer, Fundación Oftalmológica Los Andes y Universidad de Los Andes



SIMPOSIO COMPLICACIONES EN DM. PUESTA AL DÍA

Nefropatía diabética

Dr. Fernando González, Hospital del Salvador



SIMPOSIO CALCIO Y METABOLISMO ÓSEO

Uso prolongado de bisfosfonatos riesgos/beneficios

Dra. Claudia Campusano, Pontificia Universidad Católica de Chile



SIMPOSIO CALCIO Y METABOLISMO ÓSEO

Suplementación de calcio y riesgo cardiovascular

Dra. Marcela Barberán, Hospital Clínico Universidad de Chile



SIMPOSIO CALCIO Y METABOLISMO ÓSEO

Osteoporosis en el hombre

Dr. Iván Quevedo, Universidad de Concepción



SIMPOSIO TRANSEXUALIDAD

Enfoque psiquiátrico

Dra. Patricia Tapia, Hospital Clínico Universidad de Chile



SIMPOSIO TRANSEXUALIDAD

Manejo Endocrino: Revisión Guías Clínicas

Dr. Rafael Ríos, Hospital San Borja Arriarán



SIMPOSIO LÍPIDOS

Manejo dislipidemia en niños y adolescentes

Dra. Sylvia Asenjo, Universidad de Concepción



SIMPOSIO LÍPIDOS

Estatinas y riesgo de DM

Dr. Jorge Sapunar, Universidad de La Frontera



SIMPOSIO LÍPIDOS

Hipertrigliceridemia severa

Dra. Ada Cuevas, Clínica Las Conde



PATOGENIA DE DIABETES Y PREDIABETES**Beta cell function in type II diabetes: implications for therapy****Robert A. Rizza, M.D.***Professor of Medicine, Mayo Graduate School of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.*

People with type II diabetes have decreased and delayed insulin secretion. The magnitude of the decrease becomes progressively more severe as diabetes progresses. This results in fasting hyperglycemia and an excessive postprandial rise in glucose concentrations. People with diabetes also have both hepatic and extra hepatic insulin resistance. When considered in light of the prevailing degree of insulin resistance, the defect in insulin secretion becomes even more evident. Defects in insulin secretion are observed early in the evolution of diabetes being relatively intact in people with isolated impaired fasting glucose, but somewhat impaired in people with impaired glucose tolerance and markedly decreased with overt diabetes. While defects in insulin secretion and insulin action both contribute to postprandial hyperglycemia, a delay in insulin secretion causes an excessive postprandial rises in glucose, whereas a decrease in insulin action results in prolongation of hyperglycemia. The severity of hyperglycemia is particularly marked when both hepatic and extra hepatic insulin resistance are present. A reduction in beta cell mass occurs early in the evolution of diabetes. An approximate 50% decrease in beta cell mass is observed in people with impaired fasting glucose and a further decrease occurs in people with type II diabetes. The reduction in beta cell mass is associated with increased rates of beta cell death but no difference in either the rate of replication of existing islets or formation of new islets relative to people who are comparably obese but do not have diabetes.

In summary, insulin secretion is abnormal in people with either impaired glucose tolerance or diabetes. On the other hand, insulin secretion is normal in people with isolated fasting hyperglycemia. A delay in insulin secretion results in an excessive postprandial rise in glucose concentration, whereas a decrease in insulin action results in prolonged hyperglycemia which is particularly marked in the presence of combined hepatic and extra hepatic insulin resistance. Beta cell mass is decreased in people with a slight elevation in fasting glucose concentration and is further decreased in people with overt diabetes. The decrease in beta cell mass is likely due to an increase in the rate of beta cell death. Taken together, these data suggest that an ideal treatment for diabetes would stimulate glucose dependent insulin secretion, restore early post prandial insulin secretion and improve insulin action. The ideal therapy also would reduce beta cell death thereby possibly restoring beta cell mass to normal. Novel therapies are currently being developed which have one or more of these attributes.

MOLECULAR GENETICS OF THYROID CANCER: CLINICAL IMPLICATIONS

James A. Fagin MD.

Department of Medicine and Human Oncology and Pathogenesis Program, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY 10065.

Benign and malignant thyroid neoplasms consist of clonal cell populations [1,2]. This indicates their derivation from single precursor cells, with the initial step in tumor development involving the acquisition of a somatic mutation that alters the structure of a gene that confers cells with a growth advantage. Many of the genes involved in the pathogenesis of thyroid tumors have been identified, and found to be preferentially associated with certain tumor types, and with the biology of the cancers. Molecules acting at multiple steps along growth signaling pathways can function as oncogenes when their structure is disrupted. In thyroid cancer, many oncogenic mutations lead to the activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) and PI3K signaling pathways, which are crucial for tumor initiation and progression. In addition, loss-of-function mutations of genes encoding growth inhibitory proteins involved in signaling pathways, cell cycle checkpoints or cell survival contribute significantly to tumorigenesis. Common mechanisms of gene mutations in cancer are point mutations and chromosomal rearrangements. In thyroid cancer, each of these mutational mechanisms appears to be linked to specific etiologic factors.

HISTORICAL PERSPECTIVE ON VITAMIN D

Michael F. Holick, Ph.D., M.D.

Professor of Medicine, Physiology and Biophysics., Director, Vitamin D, Skin and Bone Research Laboratory, Boston University School of Medicine, Boston Massachusetts USA

Vitamin D is one of the oldest hormones, being made in phytoplankton more than 500 million years ago. It is thought that the photosynthesis of vitamin D played an important role in calcium transport in these early life forms. In human history the story begins with the industrialization of Northern Europe when it was realized that children were developing growth retardation and skeletal abnormalities especially of their legs, rib cages and wrists. Thus rickets was born and continued to plague children throughout Northern Europe and Northeastern United States until the early 1900s. Huldschinsky was the first to demonstrate that exposing rachitic children to a mercury arc lamp resulted in the healing of their rachitic lesions. This was quickly followed by the observation of the Hess and Unger who demonstrated that exposure to sunlight was effective for treating and preventing rickets. This led to the concept by Steenbock to irradiate foods with ultraviolet radiation to impart antirachitic activity. This initially resulted in exposing milk that was fortified with ergosterol to ultraviolet radiation. Once vitamin D could be made in large quantities inexpensively it was added to milk directly. This simple fortification resulted in the eradication of rickets not only in the United States but also in Europe where vitamin D fortification of foods was widely practiced.

However in the early 1950s an outbreak of hypercalcemia in neonates was thought due to the over-fortification of milk with vitamin D and as a result all forms of vitamin D fortification in foods and other products was banned throughout Europe. As it turns out it is likely that these children had Williams syndrome. It is now known that patients with Williams syndrome are sensitive to vitamin D that can result in hypercalcemia. Unfortunately even to this day most European countries and other countries around the world still do not fortify milk or dairy products with vitamin D. However Sweden and Finland now permit milk and other dairy products to be fortified with vitamin D.

It was known before 1970 that when vitamin D was given to vitamin D deficient rats and chickens it took approximately 24 hours to increase intestinal calcium absorption to its maximum. In 1970 25-hydroxyvitamin D₃ was identified from the blood of pigs who had received pharmacologic doses of vitamin D₃ by Blunt and Deluca. There was skepticism however as to whether 25-hydroxyvitamin D₃ was produced in humans. As a graduate student I was given approximately 600 mL of human blood from a patient who had suffered from hypoparathyroidism and had received 1.5 mg vitamin D₃ daily to maintain his serum calcium in the normal range. Following the procedure that was used for purifying 25-hydroxyvitamin D₃ from pig blood I was able to remove most of the lipid contaminants but not all of them making it impossible to identify the human metabolite. In November 1969 I developed a novel liquid-gel chromatography system using Sephadex LH-20 with 50% chloroform in hexane. Four hours later I had successfully purified and identified with Dr. Schnoes and Dr. DeLuca the major circulating form of vitamin D₃ in human blood as 25-hydroxyvitamin D₃.

25-hydroxyvitamin D₃ increased intestinal calcium absorption in rats more quickly than vitamin D₃ and the maximum response was observed by 8 hours. Radioactive 25-hydroxyvitamin D₃ was found to be rapidly metabolized to a more polar compound that appeared in the small intestine within 1 hour. This polar metabolite was found by Haussler and Norman to be more efficient in increasing intestinal calcium absorption which was maximized after 4 hours. Thus it was clear that 25-hydroxyvitamin D₃ was not a biologically active form of vitamin D₃ but instead this more polar metabolite found in the small intestine was considered to be the active form. Since the small intestine was the target tissue for vitamin D₃ it was initially assumed that the small intestine made the active form of vitamin D₃ and then used it to increase intestinal calcium absorption. Thus various strategies were tried to isolate enough of this polar metabolite from the small intestine so that it could be identified. The first strategy was to give pigs pharmacologic doses of vitamin D₃ and then to obtain their intestines and perform a variety of lipid extractions followed by multiple chromatographies. The strategy failed because there was too much lipid and it was unknown how much active vitamin D was present and therefore it was abandoned. It was concluded that it was likely the body tightly controlled the synthesis of the active form of vitamin D₃ and that it would be better to obtain intestines from animals who received a normal amount of vitamin D₃ from their diet. It was decided to obtain intestines from recently slaughtered chickens. Dr. Cousins, Dr. Suda and I collected 400 pounds of chicken intestines as they were flowing down a trough of a chicken slaughterhouse. These intestines were extracted with 100s of gallons of methanol and chloroform

Historical Perspective on Vitamin D

followed by multiple chromatographies. The amount of lipid was so great that it was clear that the strategy would also fail. I reasoned that in order to unequivocally know how much active vitamin D₃ compound was present in the intestine it would make more sense to give a physiologic dose of radiolabeled vitamin D₃ [³H-vitamin D₃] intravenously to vitamin D deficient chickens and then to collect the small intestine 24 hours later. It was estimated that 1500 chicken intestines would contain 10 mcg of the active form of vitamin D₃. Therefore 500 chickens at a time were fed a vitamin D deficient diet for 4 weeks. Dr. Omdahl injected each chicken in the wing vein with 10 IU of ³H-vitamin D₃. 24 hours later the chickens were sacrificed and the small intestine collected. This began in September 1970 and every 4 weeks this was repeated until 1500 chicken intestines were collected by November 1970. I used the Sephadex LH 20 column system that separated most of the lipid contaminants from the active vitamin D₃. After developing additional novel chromatography systems including Biobeads chromatography all had finally been exhausted and there was still too much lipid contamination to structurally identify the active compound. At the same time in Cambridge, England on the BBC it was announced that our competitor Dr. Kodicek's laboratory had made a major discovery in the vitamin D field but didn't say what it was and we were left hanging as to whether we had been scooped. By December 1970 all chromatography systems had been exhausted and it appeared we had failed. At the end of December I decided to derivatize the active vitamin D₃ metabolite with trimethylsilyl ether to neutralize the hydroxyl functions and then to partially dederivatize the metabolite by gentle acid hydrolysis. I reasoned that it would change the polarity of the metabolite and thus should separate from the lipid contaminants by Sephadex LH-20 chromatography. This procedure separated the partially derivatized polar metabolite from other lipid contaminants resulting in the identification of the active form of vitamin D as 1,25-dihydroxyvitamin D₃ during the first week in January 1971. It was revealed in December 1970 that the major discovery by Dr. Kodicek's group was that the kidneys not the small intestine was the organ responsible for converting 25-hydroxyvitamin D₃ into 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Within a few months after our discovery Dr. Kodicek's group and Dr. Norman's group also reported the structural identification of the active form of vitamin D₃ as 1,25-dihydroxyvitamin D₃ thus confirming our structural identification.

There was a great interest in wanting to synthesize 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Eric Semmler, a graduate student of Dr. Schnoes, and I, now a post-doctoral fellow with Dr. DeLuca, embarked on a 21 step synthesis to produce milligram quantities of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ for clinical evaluation. Eric was responsible for the first half of the synthesis and I was responsible for the last 10 synthetic steps. After much trial and error twelve months later we successfully made ~2 mg of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. This material was used in the earliest clinical trials demonstrating their therapeutic efficacy in treating renal osteodystrophy, pseudo-vitamin D resistant rickets and hypoparathyroidism.

In the 1980s it was observed by my laboratory and others that keratinocytes had a vitamin D receptor. We went on to demonstrate that 1,25-dihydroxyvitamin D₃ was a potent inhibitor of keratinocytes proliferation. We reasoned that this biologic phenomenon could be practically applied by using topically applied 1,25-dihydroxyvitamin D₃ to treat the hyper proliferative skin disorder psoriasis. In the late 1980s we reported for the first time that topical 1,25-dihydroxyvitamin D₃ was safe and effective for treating psoriasis. Since this observation several 1,25-dihydroxyvitamin D₃ analogs have been developed for the treatment of psoriasis and this therapy is a first line therapy for this enigmatic disease.

REFERENCES:

1. Holick MF, DeLuca HF. A new chromatographic system for vitamin D₃ and its metabolites: Resolution of a new vitamin D₃ metabolite. J. Lipid Res. 1971. 12:460-465.
2. Holick MF, Schnoes HK, DeLuca HF. Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a form of vitamin D₃ metabolically active in the intestine. Proc Natl Acad Sci. USA. 1971. 68:803-804.
3. Holick MF, Schnoes HK, DeLuca HF, Suda T, Cousins RF. Isolation and identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine. Biochemistry. 1971. 10:2799-2804.
4. Holick MF, DeLuca HF, Avioli LV. Isolation and identification of 25-hydroxycholecalciferol from human plasma. Arch Intern Med. 1972. 129:56-61.

Historical Perspective on Vitamin D

5. Holick MF, Garabedian M, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxycholecalciferol: Metabolite of vitamin D3 active on bone in anephric rats. Science. 1972. 176:1146-1147.
6. Semmler EJ, Holick MF, Schnoes HK, DeLuca HF. The synthesis of 1 α ,25-dihydroxycholecalciferol - A metabolically active form of vitamin D3. Tetrahedron Lett. 1972. 40:4147-4150.
7. Fraser D, Kooh SW, Kind JP, Holick MF, Tanaka Y, DeLuca HF. Pathogenesis of hereditary vitamin D-dependent rickets. An inborn error of vitamin D metabolism involving defective conversion of 25-hydroxyvitamin D to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. N Engl J Med. 1973. 289(16):817-822.
8. Holick MF, Semmler EJ, Schnoes HK, DeLuca HF. 1 α -Hydroxy derivative of vitamin D3: A highly potent analog of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. Science. 1973. 180:190-191.
9. Holick, M.F., Smith, E.L., and Pincus S. Skin as the site of vitamin D3 synthesis and target tissue for 1,25-dihydroxycholecalciferol. Use of calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol) for treatment of psoriasis. Arch Dermatol. 1987. 123:1677a-1683a.
10. Smith E, Walworth NC, and Holick MF. Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 on the morphological and biochemical differentiation of cultured human epidermal keratinocytes grown under serum-free conditions. J Invest Dermatol. 1986. 86:709-714.
11. Lawson, DEM, Wilson, PW and Kodicek, E. New Vitamin D Metabolite localized in Intestinal Cell Nuclei. Nature. 1969. 222:171-172.
12. Lawson, DEM, Fraser, DR, Kodicek, E, Morris, HR, and Williams, DH. Identification of 1,25-Dihydroxycholecalciferol, a New Kidney Hormone controlling Calcium Metabolism. Nature. 1971. 230:228-230.

VITAMIN D: ITS ROLE BEYOND BONE AND CALCIUM METABOLISM**Michael F. Holick, Ph.D., M.D.***Professor of Medicine, Physiology and Biophysics., Director, Vitamin D, Skin and Bone Research Laboratory, Boston University School of Medicine, Boston Massachusetts USA*

Adequate vitamin D nutrition is associated with the prevention of rickets in children and therefore, little thought is given about the consequences of vitamin D deficiency in adults. However, it is now becoming clear that vitamin D plays an important role in maintaining bone health from birth until death. Of equal importance is that vitamin D has a multitude of other biologic functions in the body that may be important for the prevention of common cancers, hypertension, type 1 diabetes, as well as a host of other common maladies that afflict elders.

Unlike most fat soluble and water soluble vitamins that are plentiful in a healthy diet, very few foods naturally contain vitamin D. Consumption of oily fish, such as salmon or mackerel, three to four times a week or ingestion of cod liver oil on a daily basis are natural sources as is UV irradiated mushrooms. Some foods in the US such as milk, orange juice and some breads and cereals and UV irradiated mushrooms are also fortified with vitamin D. However, the vitamin D content in milk in the past has found to be highly variable and in some cases, absent. It is not appreciated that most of our vitamin D requirement, i.e. 80-100%, comes from our exposure to sunlight.

The body has a huge capacity to produce vitamin D₃. A person in a bathing suit exposed to sunlight or ultraviolet B radiation for an amount that would cause a light pinkness to the skin (1 minimal erythema dose; 1 MED) will raise the blood levels of vitamin D₃ to the same degree as if the individual took between 10,000 and 25,000 IU of vitamin D. Anything that alters the amount of ultraviolet B radiation that penetrates into the skin will have a dramatic influence on the cutaneous production of vitamin D. Increase in skin pigmentation, use of sunscreens, increase in latitude, increase in the Zenith angle of the sun due to seasonal changes, aging and covering the skin with clothing all dramatically influence the cutaneous production of vitamin D₃. The topical application of a sunscreen with an SPF of 30 will reduce the cutaneous production of vitamin D₃ by 95-99%.

Vitamin D deficiency is extremely common in children and adults worldwide. More than 50% of free living and institutionalized elders have been reported to be vitamin D deficient. It has been assumed that young and middle-aged adults are not at risk for vitamin D deficiency. However, the lifestyle of the young and middle-aged adults is such that they are constantly working indoors and when outdoors they wear a sunscreen because of their concern of sun exposure and risk of skin cancer. A study in Boston reported that 32% of medical students and residents aged 18-29 years were vitamin D deficient at the end of the winter. The NHANES III study reported that 41% of African American women of child bearing age (15-49 years) were found to be vitamin D deficient at the end of the winter. Recently a study from NHANES III revealed that 50 and 70% of children aged 1-5 years and 6-11 years were vitamin D insufficient.

Indeed vitamin D deficiency is not only common in the US, Canada and Europe but is a global health issue. Reports from Brazil, Australia, India, New Zealand, Middle East, Far East and Africa have documented that both children and adults were at high risk for vitamin D deficiency.

Chronic vitamin D deficiency has subtle and insidious consequences for both bone health and overall health and well-being for children and adults. Vitamin D deficiency can precipitate and exacerbate osteoporosis due to the accompanying secondary hyperparathyroidism. Vitamin D deficiency also causes osteomalacia or rickets, which is often associated with muscle pain, weakness, bone pain and increased risk of fracture in adults and growth retardation and skeletal deformities in children.

Vitamin D is biologically inert and is metabolized in the liver to its major circulating form 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D]. 25(OH)D is converted in the kidney to 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] that is responsible for regulating intestinal calcium absorption and stimulating osteoclastogenesis. Vitamin D receptors (VDR) are present in most tissues and immune cells in the body. 1,25(OH)₂D is one of the most potent inhibitors of cellular growth. In addition, 1,25(OH)₂D alters both activated T and B lymphocyte function and macrophage killing activity of TB. VDR is present in most tissues and cells in the body.

It is now recognized that the kidney is not the sole source for the production of 1,25(OH)₂D. Many other organ systems, including colon, prostate, breast, and skin have the enzymatic machinery to produce 1,25(OH)₂D locally. This may be the explanation for why chronic vitamin D deficiency, often associated with living at higher

Vitamin D: Its Role Beyond Bone and Calcium Metabolism

latitudes, is associated with increased risk of dying from colon, prostate, breast, and ovarian cancer. Exposure to ultraviolet B radiation was effective in treating moderate hypertension. In animal models 1,25(OH)₂D treatment was effective in preventing multiple sclerosis-like disease and type 1 diabetes. The observation that vitamin D supplementation of children resulted in a decreased risk of type 1 diabetes by 8% is noteworthy.

There is a great need to increase our awareness of vitamin D nutritional status and its health implications. The only method to determine vitamin D status is to measure circulating concentrations of 25(OH)D. It is now estimated that 1,000 IU of vitamin D a day is required for children and 2000 IU a day for adults to satisfy the body's needs and maintain circulating concentrations of 25(OH)D at least 30 ng/ml, which is thought to be important to maximize bone health and cellular health.

REFERENCES:

- Nesby-O'Dell, S., Scanlon, K.S., Cogswell, M.E., Gillespie, C., Hollis, B.W., Looker, A.C., Allen, C., Dougherty, C., Gunter, E.W., Bowman, B.A. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002, 76:187-192
- Garland, C.F., Garland, F.C., Gorham, E.D. Can colon cancer incidence and death rates be reduced with calcium and vitamin D? *Am J Clin Nutr* 1991, 54:193S-201S
- Grant, W.B.. An ecologic study of dietary and solar ultraviolet-B links to breast carcinoma mortality rates. *American Cancer Society* 2002, 94:272-281
- Li, Y.C., Kong, J., Wei, M., Chen, Z.F., Liu, S.Q., Cao, L.P. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002, 110:229-238
- Holick, M.F. Vitamin D: Importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:362-371.
- Holick, MF. *The Vitamin D Solution: A 3-Step Strategy to Cure Our Most Common Health Problem*. Hudson Street Press: New York. 2010.
- Holick, M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006. 116(8):2062-2072.
- Holick, M.F. Vitamin D Deficiency. *New Engl. J. Med*. 2007. 357:266-81.
- Holick, MF. Vitamin D and Health: Evolution, Biologic Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D. *Clinic Rev Bone Miner Metab*. 2009. 7:2-19.
- Holick, MF. The D-Lightful Vitamin D for Child Health. *J Parenter Enteral Nutr*. 2012. 36:9S-19S.
- Bikle, DD. Nonclassic actions of Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009. 94(1):26-34.
- Adams, JS and Hewison, M. Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010. 95(2):471-478.
- Holick, MF. D-iabetes and D-eath D-efying Vitamin D. 2012. *Natur Rev Endocrinol*. 8:388-390.
- Holick, MF, Binkley, NC, Bischoff-Ferrari, HA, Gordon, CM, Hanley, DA, Heaney, RP, Murad, MH and Weaver, CM. Evaluation, Treatment & Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. 96(7):1911-1930.

CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA: EVALUATION AND MANAGEMENT DURING CHILDHOOD AND ADOLESCENCE**Erica A. Eugster, MD***Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA.*

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) refers to a group of autosomal recessive disorders characterized by a defect in cortisol biosynthesis. This block results in attenuation of cortisol negative feedback, resulting in a compensatory outpouring of ACTH and subsequent hyperplasia of the adrenal glands along with adrenal androgen excess. Although several different forms of CAH exist, the vast majority of cases (>95%) are due to a deficiency of the 21-hydroxylase (21-OHase) enzyme, which is also present in the mineralocorticoid pathway and is encoded for by the CYP21 gene located on chromosome #6. This will be the only form of CAH considered here. More than 100 different CYP21 gene mutations have been identified, each of which confers a different degree of enzymatic activity. Approximately 80% of patients are compound heterozygotes and one case of CAH due to uniparental disomy has also been reported. Additionally, a subset of patients has been found to harbor multiple mutations, which are referred to as a "cluster". Thus, the molecular genetics of CAH are extremely heterogeneous, resulting in a broad spectrum of phenotypic severity. This ranges from mild mutations associated with nonclassic CAH to the classic forms of which 2/3rds of affected individuals have overt salt-wasting. Despite its high degree of genetic complexity, however, excellent genotype-phenotype correlation exists. Although the pathophysiology and genetic basis of 21-OHase deficiency is well delineated, several aspects of clinical management of classic CAH during childhood and adolescence present ongoing challenges and areas of controversy. These include issues pertaining to linear growth, glucocorticoid therapy, genital surgery in girls, psychosocial consequences of prenatal androgen exposure, and transition to adulthood. Each of these areas as well as relevant findings from the 2010 Endocrine Society Practice Guidelines will be discussed below.

Growth: It has long been recognized that pediatric endocrinologists must "walk a fine line" between under and overtreatment of CAH in order to promote normal growth in pediatric patients. The nonphysiologic nature of exogenous glucocorticoid treatment and the need to suppress the adrenals in order to avoid hyperandrogenism contribute to this problem. In fact, until fairly recently it was believed that adult height outcomes were invariably poor in individuals with classic CAH. Within the last decade, however, a multitude of studies including two meta-analyses have been conducted throughout the world that investigated final height data in cohorts of patients with CAH. Cumulatively, these studies indicate that the average final height SDS in adults with CAH is just below -1. Thus, the majority of affected individuals end up well within the normal range and only slightly below their target height. It is recommended that the use of growth promoting therapies in children with CAH, such as growth hormone, be limited to experimental trials.

Glucocorticoids: Hydrocortisone is typically recommended in pediatric patients due to concerns regarding deleterious effects of more potent glucocorticoids in growing children. However, limitations to its use include the need for TID dosing and the lack of a stable liquid preparation for infants. Thus, some patients with CAH are treated with prednisone, prednisolone or even dexamethasone. Although the relative hydrocortisone equivalencies of different glucocorticoids are unclear, most clinicians favor using a 1:5 ratio for prednisone and a 1:50 ratio for dexamethasone. The more difficult problem is that tremendous individual variation in sensitivity to glucocorticoids exists, rendering a "one size fits all" pharmacologic approach to treatment highly unrealistic. One ongoing prospective study comparing different glucocorticoids in prepubertal children with CAH has documented completely disparate glucocorticoid pharmacokinetics in every one of the subjects studied thus far (unpublished data). Glucocorticoid therapy has also been implicated in the high rate of overweight among children with CAH, which is reported to be present in 50% of this population.

Feminizing genitoplasty in girls with CAH: Whether and when to perform genital surgery in girls with CAH has long been an issue of debate. Unfortunately, there are no randomized controlled trials that can help to inform clinical management. Although surgical techniques have changed significantly, data on long-term psychosexual and functional outcomes are lacking. Thus, clinicians are faced with guiding parents through a decision-making process that is fraught with unknowns. Despite these inherent uncertainties, most women with CAH surveyed favor early genital surgery and current recommendations advocate that these procedures be performed by experienced surgeons at tertiary care centers. Although prenatal dexamethasone has been shown to ameliorate the degree of virilization in affected girls, serious

Congenital Adrenal Hyperplasia: evaluation and management during childhood and adolescence

concerns related to its use exist. Thus, it is considered experimental and should only be undertaken in the context of clinical trials with appropriate institutional oversight.

Psychosocial issues in girls with CAH: An increase in boy-typical activities has been a consistent finding in behavioral studies involving girls with CAH. These include a preference for stereotypically boy-typical toys as well as increased rates of aggression and interest in more classically masculine occupations and hobbies. Interestingly, enhanced visuospatial abilities have also been found in girls with CAH as compared to their unaffected sisters, which has also been attributed to prenatal androgen exposure. In contrast to these behavioral characteristics, core gender identity in early-diagnosed girls with CAH is typically preserved, and there is little evidence to suggest increased rates of gender dysphoria. Thus, a female sex of rearing is almost always recommended.

Transition to adulthood: As is the case for most chronic conditions in children, a well-orchestrated and effective strategy for successful transition to adulthood in CAH is sorely lacking. While multidisciplinary clinics are considered ideal, these are present in a distinct minority of pediatric centers. Specific recommendations at the time of transition in adolescents with CAH include testicular ultrasounds in males and gynecologic exams in females, along with fertility counseling for both. A proposed model for integrated clinical care, research and education throughout the lifespan may be found in the form of Guidelines for Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia as put forth by the CARES Foundation in 2011.

REFERENCES

1. Finkelstein et al. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with CAH due to 21 hydroxylase deficiency. JCEM 2011;96
2. Speiser P, White P. Congenital adrenal hyperplasia. N Eng J Med 2003;349
3. Speiser P et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21 hydroxylase deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2010;95
4. Eugster EA et al. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21 hydroxylase deficiency: a meta-analysis. J Pediatr 2001;138
5. Nebesio TD, Eugster EA. Growth and reproductive outcomes in congenital adrenal hyperplasia. Int J Pediatr Endocrinol 2010
6. Berenbaum S, Bailey M. Effects on gender identity of prenatal androgen exposure and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. JCEM 2003;88
7. Auchus R et al. Guidelines for the development of comprehensive care centers for congenital adrenal hyperplasia: Guidance from the Cares Foundation initiative. Int J Pediatr Endocrinol 2010.

ADVANCES IN GRAVES' OPHTHALMOPATHY

Rebecca S. Bahn M.D.

Professor of Medicine, Mayo Graduate School of Medicine, Mayo Clinic , Rochester, MN, USA.

Graves' ophthalmopathy (GO) is an inflammatory disorder of the orbit that occurs in association with autoimmune thyroid disease. While the majority of patients with GO have a history of Graves' disease with hyperthyroidism, some are euthyroid with no such history or have hypothyroidism primarily due to Hashimoto's thyroiditis. The overall incidence of GO varies depending on the diagnostic criteria and geographic area; the annual adjusted incidence rate of clinically significant GO in Olmsted County, Minnesota is 16 women and 3 men per 100,000 population. A bi-modal age distribution is followed with peak incidence in women occurring between 40 to 44 years and 60 to 64 years and in men between 45 to 49 years and 65 to 69 years. A close temporal relationship exists between the onset of Graves' hyperthyroidism and the onset of eye involvement; regardless of which condition occurs first, the other condition develops within 18 months' time in 80% of patients, although GO may occasionally precede or follow hyperthyroidism by many years. The natural history of the disease is characterized by fairly steady deterioration over 3-6 months' time, followed by a plateau phase of often between 1-3 years, and then gradual improvement toward the baseline. While the inflammatory signs and symptoms generally resolve over time, proptosis, lid retraction and extraocular dysfunction may persist. A cohort of patients with GO followed for a median of 12 month's time showed spontaneous improvement in ocular manifestations in approximately two-thirds, stability in 20% and worsening in 14%.

Pathophysiology

From a mechanical standpoint, the signs and symptoms of GO can be explained by enlargement of the extraocular muscles and adipose tissues within the orbit. This increase in volume leads to higher orbital pressures which may cause anterior displacement of the globe, or proptosis. Other signs and symptoms of GO similarly stem in part from mechanical pressures within the noncompliant bony orbit, impairing venous and lymphatic outflow. This results in chemosis, periorbital edema and increased inflammation, the latter likely secondary to impaired drainage of inflammatory mediators from the orbit. Examination of the enlarged extraocular muscles reveals muscle fibers that are largely intact, but widely separated by edematous material. This substance is primarily hydrophilic hyaluronic acid (HA) and is produced by the perimysial fibroblasts. In some patients, expansion of the orbital connective tissues is also evident and results from new fat cell development (adipogenesis) by orbital preadipocyte fibroblasts results. In addition, much of the clinical inflammation is derived from inflammatory cytokines, including interleukin-6 and interferon- γ , secreted by infiltrating macrophages and T lymphocytes.

Circulating autoantibodies directed against TSHR (TRAb) in patients with Graves' hyperthyroidism are heterogeneous in both potency and affinity. TRAb activate adenyl cyclase/cAMP signaling in thyrocytes, resulting in the over production of thyroid hormones. TSHR is also expressed on orbital fibroblasts and in tissues from both normal individuals and patients with GO, with significantly higher levels are measurable in GO tissues. Further, orbital adipose tissues from patients with active GO express higher levels of the receptor than do tissues obtained from GO patients with inactive disease. Hyaluronic acid (HA) accumulation, expansion of orbital adipose tissues and local inflammation appear to be the salient histologic features of the disease. Treatment of orbital fibroblast cultures with monoclonal TRAb has been shown to stimulate the cells to increase their production of HA and enhances adipogenesis in a subset of these cells. The phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling cascade appears to be the primary effector pathway activated by TRAb in orbital fibroblasts, with input from adenyl cyclase/cAMP and other signaling cascades. IGF-1 and other growth factors present in the GO orbit may act in an autocrine or paracrine fashion to impact TSHR signaling.

Clinical Evaluation

The clinical evaluation and management of GO, as well as any accompanying hyperthyroidism, is optimally carried out in a multidisciplinary clinic having both endocrine and ophthalmologic expertise in the condition and access to ancillary specialties. The severity of disease can be classified as mild, moderate-to-severe, or sight threatening following quantitative assessment of lid aperture width, proptosis measurement, diplopia score (1=intermittent (i.e. when tired or upon awakening); 2=inconstant (i.e. only at extremes of gaze); 3= constant), degrees of duction in eye muscle movement and examination of the cornea for evidence of exposure keratitis or ulceration and assessment of optic nerve function. The activity of GO can be graded using a clinical activity score (CAS) that ranges from 0 to 10 and predicts response to anti-inflammatory therapies. The CAS is generated by the addition of 1 point for the presence of each the following features: chemosis, eyelid swelling, eyelid erythema,

Advances in Graves' Ophthalmopathy

conjunctival erythema, caruncular swelling, pain in primary gaze, and pain with ocular movement. In addition, if the patient was examined within the 3 months prior, additional points may be given for decreased visual acuity, worsened diplopia and increased proptosis compared with that visit. GO is considered active in patients with a CAS $\geq 3/7$ (if no previous assessment is available) or 4/10 on the complete scale.

Immunomodulatory Therapy

Patients with active moderate to severe GO who do not have sight-threatening disease (optic neuropathy or corneal involvement) are generally offered therapy aimed at decreasing the autoimmune response in the orbit. While oral glucocorticoids (GC) have long been the mainstay of treatment (often in starting doses of between 40-100 mg/day with tapering over 10-24 weeks for a cumulative dose of 2-6 g), more recent evidence suggests that the intravenous (IV) route is more effective. In the largest trial comparing the 2 modes of GC administration, 70 patients with severe and active GO were randomized to receive either prednisolone (starting at 100 mg/daily and tapered by 10 mg daily at weekly intervals for a total dose of 4.0 g) or IV methylprednisolone (500 mg weekly x 6 weeks then 250 mg weekly x 6 weeks for a total dose of 4.5 g). After 3 months, the composite outcome (improvement in 3 or more of the following: proptosis, intraocular pressure, diplopia, muscle size, lid fissure width and visual acuity) was met in 77% of patients treated with IV GCs and in 51% of those treated with oral GC. More importantly, the use of IVGC was associated with improved quality of life and less need for subsequent surgery. Mild side-effects were observed in 17% in the IVGC group and included palpitations (the most common), weight gain, GI distress and sleeplessness. In contrast, more significant side-effects were reported with the use of oral GC and included cushingoid features, secondary adrenal insufficiency, weight gain, hypertension, myalgias, hirsutism, depression, hyperglycemia and osteoporosis. Of concern is that fatal acute hepatotoxicity has been reported in 4 GO patients treated with IVGC. Severe hepatotoxicity appears to be dose dependent as it occurs only in patients receiving a cumulative dose $> 8\text{g}$ of methylprednisolone. In light of these reports, it has been suggested that the total dose not exceed 8g, that patients being considered for IV GC therapy be screened for chronic viral infections, and preexistent hepatic abnormalities, and that liver function be followed during therapy.

Rituximab is an anti-CD20 chimeric monoclonal antibody that induces transient B-cell depletion, blocks early B cell activation and differentiation, and inhibits cytokine secretion, antigen presentation and T cell activation. This agent has been identified in case series to have a potentially beneficial effect on Graves' disease and GO. In these case series with a total of 17 patients, rituximab treatment was associated with a decrease in CAS of 3-4 points on average. However, as no randomized control trial of rituximab treatment in GO has yet been completed, its true efficacy is unknown. Given its side-effect profile (potential for infections, worsening HTN, serum sickness etc.) and high cost, use of this agent in GO is currently best limited to centers performing randomized control trials.

ROLE OF CORTISOL IN THE PATHOGENESIS OF DIABETES

Robert A. Rizza, M.D.

Professor of Medicine, Mayo Graduate School of Medicine, Mayo Clinic , Rochester, MN, USA.

It has long been known that the liver of people with diabetes releases too much glucose both before and after meals. Since cortisol can impair insulin action, it has been speculated that excessive cortisol may contribute to hepatic insulin resistance. However, circulating cortisol concentrations consistently have been found to be normal in people with diabetes. Recently, it has been realized that 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) type 1, an enzyme that can convert inactive cortisone to cortisol within specific tissues, potentially can result in high local glucocorticoid concentrations. 11 β -HSD type 1 is found in a variety of tissues including muscle and fat, with particularly high enzymatic activity being present in the liver. Recent studies using cortisol tracers have established that cortisol production occurs within the splanchnic bed at rates that approximate or exceed cortisol production by the adrenals. Studies using the portal venous catheterization method have established that virtually all of splanchnic cortisol production occurs within the liver of both in dogs and humans with little or no cortisol being produced by visceral fat. In contrast to what was predicted by many investigators, splanchnic cortisol production does not differ in lean and obese non-diabetic humans or obese people with type II diabetes. However, splanchnic cortisol uptake is increased by both obesity and diabetes suggesting the potential for high local hepatic cortisol concentrations. Consistent with this possibility, short term inhibition of 11 β -HSD type 1 in animals results in a decrease in hepatic glucose production but no change in extra hepatic glucose utilization. Furthermore, treatment of people with type II diabetes with 11 β -HSD type 1 inhibitors for 12 weeks results in a ~0.5-0.6 % decrease in HbA1c.

In summary, excess cortisol can cause both hepatic and extra hepatic insulin resistance. Splanchnic cortisol production occurs in humans at rates that approximate that produced by the adrenals. While splanchnic cortisol production is not increased by obesity or type II diabetes, splanchnic cortisol uptake is increased. The liver accounts for virtually all splanchnic cortisol production in both dogs and humans. Inhibition of 11 β -HSD type 1 decreases hepatic glucose production in dogs and lowers in HbA1c in humans. These studies suggest that 11 β -HSD type 1 inhibitors may be useful in the treatment of type II diabetes.

REDIFFERENTIATION THERAPY FOR RADIOIODINE REFRACTORY THYROID CANCER**James A. Fagin MD.***Department of Medicine and Human Oncology and Pathogenesis Program, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY 10065.*

Most cases of thyroid cancer can be treated effectively with total thyroidectomy, in some cases followed by adjuvant radioactive iodine (RAI) therapy. Mortality is primarily associated with metastatic disease, especially when RAI avidity is lost. There have been many efforts to develop therapies to restore the ability of RAI-refractory thyroid cancers to trap iodide and respond to this treatment. Retinoids, peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) agonists, histone deacetylase (HDAC) inhibitors, and DNA demethylating agents have shown some activity to restore RAI uptake in vitro. However, clinical trials with these agents have shown, at best, mixed results. Papillary thyroid cancers (PTC) are associated with mutually exclusive mutations of oncogenes encoding effectors of the mitogen activated protein kinase (MAPK) signaling pathway. The activated BRAFv600E mutation is the most frequent genetic alteration in PTC, and confers patients with a poor prognosis. Inhibitors of the MAPK pathway, such as MEK inhibitors, have been shown to restore sodium iodine symporter (NIS) expression and iodide uptake in vitro and in mouse models, and are currently undergoing clinical trials with promising results.

DISORDERS OF SEX DEVELOPMENT: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT**Erica A. Eugster, MD***Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana, USA*

Disorders of sex development (DSD) are congenital conditions in which the development of chromosomal, gonadal or anatomic sex is atypical. By definition, the term is inclusive and may be applied to situations in which the genitalia are ambiguous or phenotypically normal. In 2006, an international consensus conference on Intersex was convened in Chicago, Illinois. As part of the proceedings, a proposed new schematic for the classification of DSDs was developed due to concerns that the nomenclature currently in use might be perceived as offensive or pejorative by patients. This system relies on karyotype and consists of three classification categories, the differential diagnosis of which is outlined briefly below.

46, XX disorders of sex development: The most common cause of 46, XX DSD is congenital adrenal hyperplasia (CAH) which is usually due to 21 hydroxylase deficiency. Additional potential sources of virilization of a female fetus include placental aromatase deficiency, maternal/fetal androgen secreting tumor or exogenous exposure. Ovotesticular DSD (previously termed true hermaphroditism) and congenital anomalies/syndromes are other rare causes.

46, XY disorders of sex development: The differential diagnosis for this category is particularly broad. A defect in testosterone or dihydrotestosterone biosynthesis may occur as a result of a number of enzymatic deficiencies including 3-beta hydroxysteroid dehydrogenase, 17-ketosteroid reductase or 5-alpha reductase. Receptor abnormalities include androgen insensitivity syndrome which may be partial (PAIS) or complete (CAIS), and loss of function of the LH receptor leading to Leydig cell hypoplasia. Partial gonadal dysgenesis or testicular regression is also a potential cause. Additional entities in this category include syndromes, congenital anomalies, cloacal exstrophy (CE) and congenital aphallia. It is noteworthy that ~50% of cases of 46, XY DSDs are idiopathic.

Sex chromosome disorders of sex development: 45X/46XY mixed gonadal dysgenesis (MGD) is one of the most frequently diagnosed causes of ambiguous genitalia and is typified by marked asymmetry of the external genitalia. Klinefelter syndrome (47,XXY) and Turner syndrome (45,X) are other examples of sex chromosome DSDs. Lastly, although extremely rare, chimerism would also be included in this group.

The initial evaluation of an infant with ambiguous genitalia should take place at a tertiary care children's hospital and includes a comprehensive family and pregnancy history and a meticulous physical examination. Care must be taken to describe the findings in a gender neutral fashion so as to avoid prematurely implying a preferred sex of rearing. A pelvic ultrasound gives immediate information about the presence or absence of uterus, while a rapid karyotype will establish which category of DSD the baby belongs in. Laboratory tests, depending on the individual situation, may include androgens, 17OHP, electrolytes, gonadotropins and Mullerian Inhibiting Substance. Serial values may be useful. Second tier testing may include an ACTH stimulation test, a β HCG stimulation test, gonadal biopsy or molecular genetic analysis. It invariably requires several days to arrive at a final diagnosis, and often takes longer. During this time, hospital staff are instructed to omit references to gender when referring to the child until sufficient information is available to allow the parents to make an informed decision regarding the sex assignment of their infant.

Although significant strides have been made in elucidating the molecular and hormonal events involved in sex development, substantial questions remain regarding the optimal management of affected patients. Compounding these areas of uncertainty is the relative rarity of many of the associated conditions, the lack of a systematic approach to clinical care and a paucity of long-term outcome data. Highly publicized negative patient experiences, ethical concerns and the intrinsically emotionally laden nature of DSDs further complicate the goal of adhering to dispassionate evidenced-based practice. The most frequently encountered areas of controversy in the management of patients with DSDs are reviewed below.

What is the optimum sex assignment? Decisions regarding sex of rearing should be made only after expert evaluation and in consideration of a number of factors including diagnosis, genital appearance, surgical options and potential for fertility, need for lifelong replacement therapy and family and cultural beliefs. All patients

Disorders of Sex Development: diagnosis and management

should receive a sex assignment. Enough information exists in some forms of DSD that there is relative unanimity in terms of the recommended sex of rearing. In others, however, the rarity or heterogeneity of the condition precludes an obvious choice. Examples of the first include raising 46, XY individuals with CAIS and 46,XX individuals with CAH as girls, and raising 46, XY individuals with micropenis as boys. In contrast, highly individualized decisions are necessary in infants with MGD, 46,XY CE, PAIS and idiopathic cases.

Should early genital surgery be performed? Genital surgery should only be undertaken by surgeons with special expertise in this area and with the goal of preserving neurovascular innervation and function. There is no evidence that early surgery relieves parental anxiety or promotes attachment and it thus continues to be an area of controversy. While surgical techniques have changed and presumably improved, longterm outcome data on psychosexual function, continence and other indices are sorely lacking. Thus, the option of forgoing genital surgery for cosmetic purposes alone (such as clitoral reduction) should always be offered.

What is the ideal context of care? Many practitioners are proponents of a multidisciplinary clinic for diagnosis and follow-up of patients with DSD. In reality, few Children's Hospitals have such a program in place. Whether good rapport and a trusting relationship with a primary treating physician and availability of other subspecialty services, rather than a static group of individuals devoted to DSD will lead to comparably positive outcomes in these patients is unknown.

How and when should children with DSD be informed of their condition? Disclosure is an incremental and an ongoing process that should be discussed with the parents beginning at diagnosis. It often requires a delicate balance between the patient's autonomy, the parent's wishes and the child's developmental maturity level. The door should always be left open for future communication at the time of transfer from the pediatric clinic, as is not unusual for young adults to re-emerge at a later date with questions about their DSD diagnosis and medical history.

REFERENCES

1. Lee PA et al. Consensus statement on management of intersex disorders. Pediatrics 2007;e488
2. Mendonca BB et al. 46, XY Disorders of sex development (DSD).Clinical Endocrinology 2009;173
3. Parisi M et al. A gender assessment team: experience with 250 patients over a period of 25 years. Genetics in Medicine 2007;348.
4. Bertelloni S. Disorders of sex development: hormonal management in adolescence. Gynecological Endocrinology 2008;341

GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF GRAVES' DISEASE FROM THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION AND THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS

Rebecca S. Bahn M.D.

Professor of Medicine, Mayo Graduate School of Medicine, Mayo Clinic Rochester, MN, USA.

Evidence-based practice guidelines for the management of patients with hyperthyroidism and other forms of thyrotoxicosis were recently developed by a task force of expert clinicians jointly appointed by the American Thyroid Association (ATA) and the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). The guidelines, consisting of 100 recommendations, the supporting evidence, and a rating of the quality of the evidence and the strength of each recommendation, were published simultaneously in the journals of the two associations (Bahn et al. *Thyroid* 21; 593-654, 2011 and Bahn, et al. *Endocrine Practice* 17; 456-520, 2011). The guidelines are also available on the websites of the 2 associations.

Clinical topics addressed in the guidelines include the initial evaluation and management of thyrotoxicosis; management of Graves' hyperthyroidism using radioactive iodine, antithyroid drugs, or surgery; management of toxic multinodular goiter or toxic adenoma using radioactive iodine or surgery; Graves' disease in children, adolescents, or pregnant patients; subclinical hyperthyroidism; hyperthyroidism in patients with Graves' ophthalmopathy (GO); and management of other miscellaneous causes of thyrotoxicosis.

The recommendations concerning treatment of Graves' disease center on the patient and her/his individual needs and preferences. To this end, no general recommendation to use one particular treatment option (e.g. radioactive iodine (RAI), thyroidectomy or antithyroid medication) over the others is given. Rather, the guidelines state that patients with overt Graves' hyperthyroidism "should be treated" with one of the 3 modalities. The treating physician and patient "should discuss each of the treatment options, including the logistics, benefits, expected speed of recovery, drawbacks, potential side effects and cost." This sets the stage for the physician to incorporate clinical judgment relative to that particular patient and allows the final decision to include the Patients' personal values and preferences. This recommendation is followed by a detailed section describing the medical factors that favor each modality, the contraindications to each, and the factors that may impact patient preference of one modality over another (see Table below).

Treatment	Advantages/Preferences	Disadvantages
Radioactive iodine ablation	Definitive treatment May be preferred for patients with increased surgical risk or previously operated necks Simplifies management of future pregnancy	Requires life-long thyroid hormone replacement Risk of worsening active GO
Thyroidectomy (when performed by high-volume thyroid surgeon)	Definitive treatment and rapid resolution of hyperthyroidism Preferred in patients with documented or suspected thyroid malignancy or co-existing hyperparathyroidism requiring surgery Simplifies management of future pregnancy Preferred in patients with moderate to severe active GO	Inherent surgical risks Requires life-long thyroid hormone replacement
Anti-thyroid medication (methimazole)	May induce remission May be preferred for patients with increased surgical risk, previously operated necks or limited life expectancy Preferred in patients with moderate to severe active GO	Potential serious hepatic dysfunction and agranulocytosis Possibility of disease recurrence

An area where the guidelines are more proscriptive is concerning the particular antithyroid drug to be used. In the past, both methimazole (MMI) and propylthiouracil (PTU) were thought to be appropriate as first-line therapy for Graves' disease. However, recent evidence has come to light that PTU can cause fulminant hepatic necrosis

Guidelines for Management of Graves' Disease from the American Thyroid Association and the American Association of Clinical Endocrinologists

that may be fatal. Liver transplantation has been necessary in some patients taking PTU. For this reason, the guidelines state that "MMI should be used in virtually every patient who chooses antithyroid drug therapy for Graves' disease, except during the first trimester of pregnancy when PTU is preferred, in the treatment of thyroid storm, and in patients with minor reactions to MMI who refuse RAI or surgery." Because the onset of PTU-induced hepatotoxicity is rare, and may be acute and rapidly progressive, routine monitoring of liver function in all patients taking this medication has not been found to prevent severe hepatotoxicity. Both MMI and PTU can produce transient cholestatic abnormalities with the latter causing elevations of serum transaminases in up to one-third of patients and hyperthyroidism can itself cause mildly abnormal liver function tests. Therefore, "a liver profile including bilirubin and transaminases should be measured prior to initiating either drug" and "liver function and hepatocellular integrity should be assessed in patients taking PTU who experience pruritic rash, jaundice, light colored stool or dark urine, joint pain, abdominal pain or bloating, anorexia, nausea, or fatigue." Similarly, because routine monitoring of white blood cell counts is not likely to identify cases of agranulocytosis associated with either medication, routine monitoring of white blood counts is not recommended. However, because patients are typically symptomatic, "a differential white blood cell count should be obtained during febrile illness and at the onset of pharyngitis in all patients taking antithyroid medication." This approach is of course predicated upon the recommendation that patients be informed of side effects of antithyroid drugs and alerted to stop the medication immediately and call their physician should they note symptoms suggestive of either hepatic injury or agranulocytosis.

Specific recommendations are given in the guidelines regarding prevention of GO and the treatment of hyperthyroidism in patients with established GO. The choice of treatment modality for Graves' hyperthyroidism, and decisions concerning prophylactic corticosteroids when radioactive iodine is used, have important bearing on disease outcome. In addition, the avoidance of hypothyroidism at any point in the course of the disease is an important clinical goal. Because smoking is a significant risk factor for GO, the guidelines emphasize that "smokers with Graves' disease should be advised to stop smoking and be referred to a structured smoking cessation program." In patients who have no clinically apparent GO and do not smoke, the guidelines state that "RAI, MMI or thyroidectomy are equally acceptable therapeutic options." In contrast, "patients with mild active GO who choose RAI should be considered for concurrent treatment with corticosteroids", depending upon the risk-benefit ratio relative to the patient's overall health. This recommendation is based on several studies showing that RAI therapy is a risk factor for progressive disease in patients with established mild active GO, a risk that can be essentially negated by the concurrent use of oral corticosteroids. However, if the patient with mild active GO is a smoker, "RAI should not be given without concurrent corticosteroids." Finally, the guidelines assert that "patients with active moderate-to-severe or sight-threatening GO should not be treated with RAI, but should instead either receive MMI or undergo surgery."

ROLE OF GLUCAGON IN THE PATHOGENESES OF TYPE II DIABETES

Robert A. Rizza, M.D.

Professor of Medicine, Mayo Graduate School of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.

People with Type II Diabetes secrete too much glucagon and not enough insulin. Glucagon concentrations are increased in the fasting state and do not suppress following food ingestion. The lack of postprandial suppression of glucagon leads to excessive release of glucose from the liver. If insulin concentrations are able to increase sufficiently (as commonly observed in people who do not have diabetes or are early in the course of their diabetes) then relatively normal postprandial glucose concentrations can be maintained. On the other hand, if insulin secretion is either decreased or delayed and glucagon secretion is excessive, then postprandial hyperglycemia ensues. While it has been speculated that people with type II diabetes have increased sensitivity to glucagon just as have they have impaired insulin action, careful studies have shown this is not the case. The problem is that people with type II diabetes cannot secrete sufficient insulin to compensate for the prevailing glucagon concentration. Common therapies for type II diabetes either have no effect on glucagon release (e.g. metformin) or may have a mild stimulatory effect on glucagon release (e.g. sulfonylureas). Newer therapies such as the GLP-1 agonists, both increase insulin secretion and suppress glucagon concentrations. This results in a glucose-dependent lowering of glucose concentrations that is greater than would have been observed if only insulin secretion was stimulated or if only glucagon secretion had been inhibited. DPP-4 inhibitors by delaying the degradation of GLP1, result in modest increases in GLP1 concentrations. While DPP-4 inhibitors increase insulin concentrations, they do not suppress glucagon. On the other hand, DPP-4 inhibitors appear to increase the ability of insulin to suppress suppression, perhaps, modestly contributing to improved glycemic control.

In summary, glucagon concentrations are inappropriately elevated in both the fasting and postprandial state in people with diabetes. Elevated glucagon concentrations result in excessive glucose release from the liver following food ingestion. Intermittent increases in glucagon can cause sustained hyperglycemia if insulin secretion cannot compensate. Type II diabetes does not alter glucagon sensitivity but is associated with delayed and decreased insulin secretion. This combined with in appropriately elevated glucagon concentrations causes prandial hyperglycemia. Therefore, inhibition of glucagon lowers fasting glucose concentration and improves postprandial glycemic control. Taken together, these data indicate that glucagon is an important regulator of glucose metabolism in people with diabetes and suggest that agents that lower glucagon concentration may be useful in the treatments of diabetes.

CERTIFICACIÓN Y RECERTIFICACIÓN DE ESPECIALISTAS. UNA MIRADA DESDE CONACEM

Dr. José Manuel López Moreno

Presidente de CONACEM

La certificación de especialistas médicos, y más recientemente la recertificación de los mismos son temas de gran actualidad y en pleno desarrollo. En este campo, la Corporación Nacional de Certificación de Especialidades Médicas (CONACEM) ha jugado un papel preponderante. Hasta 1984 solo existía el reconocimiento de médico especialista por parte de las Universidades que tenían programas de formación acreditados por la Asociación de Facultades de Medicina de Chile (ASOFAMECH). A partir de 1984 esta responsabilidad quedó en manos de CONACEM, corporación privada autónoma, fundada ese año. Ella está constituida por representantes de la Academia de Medicina del Instituto de Chile, Asociación de Facultades de Medicina de Chile, Colegio Médico de Chile A.G. y Asociación de Sociedades Científicas Médicas de Chile (ASOCIMED). Estos organismos están representados en el directorio de la Corporación en proporción de 4 delegados cada cual, a excepción de la Academia de Medicina que tiene uno. El Ministerio de Salud aporta un representante con derecho a voz y existe un Secretario Ejecutivo. En apoyo del Directorio trabajan 54 Comités de Especialidades con 7 miembros cada uno, con la misma proporción de representación. A este total de 377 médicos se agregan los profesores examinadores de las especialidades a certificar, lo que significa un total de más de 500 médicos aportando su mejor saber, con mística encomiable, y sin remuneración o estipendio alguno. Toda la actividad de CONACEM es transparente y puede ser consultada sin restricciones en la página web correspondiente (www.conacem.cl).

Las definiciones señaladas anteriormente trasuntan una serie de características dignas de destacar para una institución que aspira a ser entidad certificadora de acuerdo a la legislación en curso. 1) Representatividad. CONACEM desde su nacimiento representa en forma directa los estamentos más señeros y prestigiados de la Medicina chilena en todos sus ámbitos: academia, docencia, ciencia, desarrollo, asistencia y aspectos gremiales. 2) Experiencia. Su ya larga trayectoria para un país en desarrollo, 28 años, avala la posesión del necesario conocimiento y experiencia para que el proceso de certificación sea estable, justo y de alta calidad. 3) Reconocimiento. CONACEM ha certificado hasta la fecha 12.100 especialistas lo que sustenta el prestigio que prestadores de salud individuales e institucionales le otorgan, quienes solicitan directamente, los médicos, o indirectamente, las instituciones, su veredicto. 4) Mística. El hecho que 500 médicos trabajen por CONACEM estimulados sólo por la íntima satisfacción moral de sentirse apoyando a la medicina chilena y a los pacientes, es un galardón difícil de encontrar en los tiempos que corren. 5) Transparencia. Los datos que genera la acción certificadora son todos obtenibles electrónicamente y también comunicados a la Intendencia de Prestadores Médicos. 6) Independencia. La labor de CONACEM ha sido, es y será ajena a consideraciones de tipo político, gubernamental, religiosas u otras.

¿Qué define a una especialidad y a un especialista médico? Especialidad es un campo del saber médico que comprende el conocimiento, las patologías y tratamientos que constituyen un cuerpo común entre ellos. Especialista es aquel profesional médico que domina el conocimiento, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades de una disciplina reconocida como especialidad. En esta última definición el vocablo "domina" marca el sentido profundo de lo que es un especialista.

¿Qué tipos de especialidades se reconocen? Existen especialidades: a) Primarias, que son aquellas a las cuales se puede acceder desde el inicio de la vida profesional, con el único requisito de ser médico cirujano. CONACEM certifica 25 especialidades primarias. b) Derivadas que requieren de la certificación previa como especialista en la disciplina primaria de la cual nacen. CONACEM reconoce 31 especialidades derivadas.

¿Cuáles son las vías para lograr la certificación en CONACEM? Existen 3 maneras de alcanzar el reconocimiento: 1) Haber completado y aprobado un programa universitario de formación, que inicialmente era acreditado por ASOFAMECH, pero que desde el 2009 en adelante lo hace la Agencia de Acreditación de Programas y Centros formadores de Especialistas (APICE). 2) Tener formación en el extranjero. Este mecanismo requiere el análisis de homologación por el Comité de Especialidad entre el programa cursado en el extranjero, y los aprobados en Chile. Si hay concordancia el candidato deberá someterse al examen teórico y práctico correspondiente. 3) Por adiestramiento en práctica. Esta vía necesita que el postulante haya ejercido la especialidad un mínimo de 5 años, en jornada mínima de 22 horas semanales, en centros de complejidad acorde con la disciplina y que tengan al menos 2 especialistas certificados. Cada especialidad tiene requisitos adicionales específicos. Los candidatos deben rendir un examen teórico y otro práctico ante CONACEM.

Certificación y Recertificación de Especialistas. Una mirada desde CONACEM

¿Cuál es la situación legal del reconocimiento de especialistas? Hasta 1984 sólo existía el reconocimiento de especialidad en base a las universidades que tenían programas acreditados. Desde 1984 CONACEM inicia el proceso de certificación de especialistas. En Febrero 2004 se dicta la ley 19937 de Autoridad sanitaria que norma al respecto. En ella se establece un sistema de certificación de especialistas y encomienda a los Ministerios de Salud y de Educación confeccionar un reglamento para determinar las entidades examinadoras y las condiciones para que ellas sean autorizadas. El de 6 Noviembre 2008 se dicta el decreto Supremo n° 57 que responde a esa ordenanza y define 24 especialidades médicas y 18 subespecialidades, fija los requisitos y procedimientos, señala las modalidades para otorgar la certificación, y valida la vigencia de la certificación en un período entre 5 y 10 años. Además, crea un registro público de prestadores individuales. En atención a que el trabajo organizativo sufría retraso un nuevo Decreto Supremo, dictado el 2010 prorrogó hasta el año 2012 ciertos aspectos transitorios del Decreto Supremo n°57 y que tenían relación con las entidades certificadoras, las que podrían registrarse e iniciar sus actividades en ese tiempo de prórroga. Además, reconocía que las certificaciones vigentes a la fecha (2008) serían válidas por un plazo de 7 años. En ello incluía las certificaciones de las universidades, las de CONACEM, y los reconocimientos de desempeño en práctica de la especialidad y los incluidos en los convenios de especialidad con FONASA. El hecho práctico y substantivo de ese mandato legal es que a partir de Enero 2013 todas las certificaciones y reconocimientos caducan. A la fecha de esta presentación todavía no hay una respuesta legal a esta grave situación.

¿Qué es certificar y recertificar? Según la Real Academia de la Lengua Española certificar es asegurar, afirmar y dar por cierto algo, en este caso la calidad de especialista. También es hacer constar por escrito una realidad de hecho por quien tenga fe pública o atribución para ello. No se aparta de esta definición la que hace el Decreto Supremo n°57 que señala que es un "proceso en virtud del cual se reconoce que un prestador individual domina un cuerpo de conocimientos y /o experiencias relevantes en un determinado ámbito del trabajo asistencial, para el otorgamiento del correspondiente certificado. Recertificar es refrendar la certificación de modo que las constataciones hechas inicialmente mantengan su valor y actualidad.

De las definiciones expuestas se desprende que la recertificación requiere de una certificación previa y que por lo tanto aquellas categorías reconocidas por la ley (desempeño en práctica, convenio con FONASA), requieren, como primera instancia, certificarse.

¿Cuál es la vigencia de las certificaciones? Las universidades, cuando otorgaron el título de especialista, lo consideraron vitalicio. Para CONACEM las certificaciones hechas antes de 2008 eran permanentes; después, en atención a que la ley pretendía establecer plazos de vigencia, se iniciaron certificaciones por 10 años en primera instancia, para que las renovaciones posteriores lo fueran por 7 años.

¿Cuáles son las razones que avalan una política de recertificación? Ellas son variadas: a) Complejidad creciente y acelerada de los conocimientos, tecnologías, destrezas médicas, y fuentes de información, con aparición de nuevos campos del saber y del actuar médico que deben acotarse. b) Rápida obsolescencia del conocimiento médico y de sus paradigmas. c) Divulgación amplia e instantánea de los avances mundiales en medicina, tecnología y terapéutica. d) Demanda de los usuarios por contar con medicina del más alto nivel y efectividad. e) Requerimiento ético de asegurar la calidad de las prestaciones médicas por parte de las instituciones prestadoras de salud, los pacientes, y los propios médicos en los concursos de oposición. f) La creciente judicialización de las acciones médicas requiere clarificar ámbitos y responsabilidades para responder al concepto jurídico de "temeridad médica". g) Cumplir con las Garantías Legales Explícitas de Calidad en la atención a los usuarios.

¿Cómo tiene diseñado CONACEM el proceso de Recertificación? La recertificación tiene requisitos generales comunes a todas las especialidades que son: a) Estar certificado como especialista por CONACEM. b) Estar ejerciendo activamente la especialidad. c) Detentar una trayectoria intachable desde el punto de vista ético. d) Completar al menos 100 puntos (créditos) de la escala confeccionada por CONACEM, la cual considera: Actividades asistenciales con un valor máximo de 50%; Actividades académicas con un tope de 50%, Educación Continua hasta un máximo de 70%, pero con un mínimo obligatorio de 40%. Existe un grupo de Otras actividades, que podrán ponderar hasta un 40% del puntaje.

Este reglamento hace énfasis en la Educación Continua, pero requiere que ella se haga en un nivel de calidad demostrable, y con actividades controladas en su asistencia y evaluadas formalmente.

Certificación y Recertificación de Especialistas. Una mirada desde CONACEM

Los candidatos que no tengan puntaje o no deseen presentar la documentación solicitada, tendrán derecho a pedir ser evaluados formalmente en forma teórica y práctica.

El proceso de recertificación está por empezar y dada la complejidad y magnitud del universo de postulantes se requerirá de un esfuerzo mancomunado de todas las instancias de la Medicina Nacional para que lo apoyen y de CONACEM para que lo lleve a afecto.

EXPRESIÓN GÉNICA Y CONTENIDO PROTEICO DE LA SUB UNIDAD ÁCIDO LÁBIL (ALS) EN PLACENTAS HUMANAS. DIFERENCIAS DE ACUERDO AL PESO DE NACIMIENTO

Germán Iñiguez, Felipe Argandoña, Pablo Medina, Carolina González, Sebastián San Martín, Elena Kakarieka, M. Cecilia Johnson and Fernando Cassorla.

Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Universidad de Chile.

El crecimiento embrionario y fetal comienza con la proliferación, organización y diferenciación del embrión, para luego continuar con el crecimiento y la maduración funcional de los distintos tejidos y órganos fetales. Este proceso depende tanto de la carga genética del embrión como de la unidad materno-feto-placentaria responsable de aportar el oxígeno y los nutrientes necesarios para el desarrollo fetal. Alrededor del 85% de los recién nacidos tienen un peso de nacimiento dentro de rangos normales, 2500 – 4000 g, (niños nacidos adecuados para su edad gestacional [AEG]) considerando gestaciones de término (37-41 semanas). Alrededor de un 7- 8% de los recién nacidos tienen un peso por debajo de lo esperado para su edad gestacional (pequeños para la edad gestacional [PEG]), es decir bajo el percentil 10 (< 2500 g. en gestaciones de término). Por otro lado, alrededor de un 8 % de los recién nacidos tienen un peso de nacimiento mayor al percentil 90 (grandes para la edad gestacional [GEG], >4000g en gestaciones de término). Las alteraciones en el crecimiento fetal conducen al nacimiento de niños PEG o GEG, los que pueden exhibir un aumento en su morbilidad y mortalidad neonatal, así también con un aumento en el riesgo de patologías en la vida adulta, tales como enfermedades cardiovasculares, obesidad y diabetes tipo 2.

El eje somatotrófico está conformado por la hormona del crecimiento y su factor liberador hipotalámico, así como por los factores de crecimiento similares a insulina (IGF-I e IGF-II), los que median acciones tanto mitogénicas como metabólicas. Los IGFs circulan unidos a proteínas ligantes de IGFs (IGFBPs), las que regulan la vida media y las acciones biológicas de los IGFs. Posnatalmente estas proteínas son producidas principalmente por el hígado, siendo también producidas localmente por el riñón, hueso y tejido adiposo, entre otros órganos. Hasta el momento se han caracterizado seis IGFBPs (IGFBP-1 a IGFBP-6), siendo la IGFBP-3 la más abundante. Esta proteína se une con similar afinidad a IGF-I e IGF-II. Por otro lado, la subunidad ácido lábil (ALS) es una glicoproteína de alrededor de 85 kDa que se produce fundamentalmente en el hígado. Su principal acción es permitir la formación de un complejo ternario con IGF-I e IGFBP-3, lo que permite prolongar la vida media de IGF-I de algunos minutos a varias horas.

Recientemente diversas mutaciones han sido reportadas en pacientes que presentaron una disminución en el crecimiento prenatal, sin embargo no está claro si el crecimiento prenatal es afectado por un defecto en la expresión génica de ALS, ya que hasta el momento son pocos los datos que se disponen de peso y talla de nacimiento de los pacientes afectados.

Por otro lado, la placenta es un órgano fetal ubicado en la interfase de la circulación materno-fetal. La placenta puede actuar como un sustituto de los órganos fetales, cuando éstos no hayan alcanzado su plena madurez, con el propósito de mantener el desarrollo fetal. Una de las principales funciones de la placenta es el transporte de nutrientes maternos al feto, modulando la transferencia de casi todos los nutrientes y gases entre la madre y el feto. Además es capaz de producir una gran variedad de hormonas y factores de crecimiento, ya que diversos componentes del eje somatotrófico son expresados por la placenta humana.

Hasta el momento de nuestro trabajo, no había trabajos que mostraran si la placenta humana era capaz de expresar y producir ALS. Es por esto que el objetivo de nuestro trabajo fue evaluar si en la placenta se expresa el mRNA y la proteína para ALS e investigar posibles diferencias de estos parámetros entre placentas de recién nacidos PEG y AEG.

Estudiamos en placentas de 47 recién nacidos AEG y en 42 de recién nacidos PEG la expresión y el contenido placentario de ALS, clasificados de acuerdo a las tablas de peso de nacimiento vigentes en Chile. Las placentas recolectadas se procesaron dentro de una hora y se obtuvieron trozos de la placa basal (materna) y de la placa coriónica (fetal). La expresión génica fue estudiada en las placentas mediante RT-PCR encontrando que la expresión placentaria del mRNA para ALS fue mayor en las placentas PEG (0.15 ± 0.01 unidades arbitrarias (UA)) en comparación a la encontrada en las placentas AEG (0.12 ± 0.01 UA, $p < 0.05$). La identidad del producto

Expresión Génica y Contenido Proteico de la Sub Unidad Ácido Lábil (ALS) en Placentas Humanas. Diferencias de acuerdo al peso de nacimiento

amplificado para el gen de ALS fue confirmado por secuenciación del producto de PCR, la homología fue del 100% con ALS humano.

Por otro lado, el contenido proteico para ALS fue mayor en las placentas PEG en comparación al encontrado en las placentas AEG (31.7 vs 22.1 pmol/g de placenta, $p < 0.05$). Adicionalmente, detectamos la presencia de la proteína ALS por inmunohistoquímica y Western blot en el citoplasma de las células del cito y sinciotrofoblasto.

En resumen, hemos descrito por primera vez que la placenta humana es capaz de expresar el mRNA para ALS. Encontrando que el contenido proteico placentario de ALS en concordancia a lo encontrado para su mRNA, es mayor tanto en la placa coriónica como basal de las placentas PEG respecto a las placentas AEG .

Los resultados de nuestros estudios demuestran que la placenta humana expresa el mRNA y la proteína para diversos componentes del eje somatotrófico. Nuestros resultados demuestran que ALS, al igual que IGF-I e IGF-IR tiene una mayor expresión y contenido en las placentas PEG en comparación a las placentas AEG, particularmente en su placa coriónica. Esto nos permite postular que variaciones en la expresión y contenido de los componentes del eje somatotrófico podrían representar un mecanismo compensatorio de la placenta en respuesta a una restricción del crecimiento fetal. Este mecanismo compensatorio se podría traducir en un aumento de la captación de glucosa y un incremento en el transporte de aminoácidos para el feto con crecimiento inadecuado.

REFERENCIAS

- 1.- Z. Ergaz, M. Avgil, A. Ornoy Intrauterine growth restriction; etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models. Reprod Toxicol. 2005, 20: 301–322
- 2.- Ornoy A. Prenatal origin of obesity and their complications: Gestational diabetes, maternal overweight and the paradoxical effects of fetal growth restriction and macrosomia. Reprod Toxicol. 2011, 32:205-212.
- 3.- Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease.Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care. 2011, 41:158-176.
- 4.- Domené HM, Hwa V, Jasper HG, Rosenfeld RG.Acid-labile subunit (ALS) deficiency. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011, 25:101-113
- 5.- Desoye G, Gauster M, Wadsack C Placental transport in pregnancy pathologies. Am J Clin Nutr. 2011, 94(6 Suppl):1896S-1902S
- 6.- Han VK, Bassett N, Walton J, Challis JR. The expression of insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein (IGFBP) genes in the human placenta and membranes: evidence for IGF-IGFBP interactions at the feto-maternal interface. J Clin Endocrinol Metab. 1996, 81:2680-2693
- 7.-González RP, Gómez RM, Castro RS, Nien JK, Merino PO, Etchegaray AB, Carstens MR, Medina LH, Viviani PG, Rojas IT Curva nacional de distribución de peso al nacer según edad gestacional: Chile, 1993 a 2000. Rev Med Chile 2004, 132: 1155-1165.
- 8.-Iñiguez G, González CA, Argandoña F, Kakarieka E, Johnson MC, Cassorla F Expression and protein content of IGF-I and IGF-I receptor (IGF-IR) in placentas from small, adequate and large for gestational age newborns. Horm Res Paediatr 2010, 73:320 -327
- 9.-Iñiguez G, Argandoña F, Medina P, González C, San Martín S, Kakarieka E, Johnson MC, Cassorla F. Acid-labile subunit (ALS) gene expression and protein content in human placentas: differences according to birth weight. J Clin Endocrinol Metab. 2011, 96:187-191.

MANEJO EN PACIENTE DIABÉTICO HOSPITALIZADO

GUÍAS EN PACIENTE NO CRÍTICO

Dra. Patricia Gómez G.

Diabetología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

La prevalencia de diabetes en el mundo ha aumentado en estas últimos años, esta misma realidad se observa también a nivel nacional con un progresivo aumento de 6,3% el año 2003 a 9,4% según resultados de ENS 2010. (1)

Pacientes con diabetes tienen 3 veces mas probabilidad de ser hospitalizados comparados con aquellos sin diabetes (2). Aproximadamente 1 de cada 4 pacientes ingresados al hospital tienen este diagnostico(3). Sin embargo cuando hablamos de hiperglicemia este porcentaje aumenta, ya que no solo incluye pacientes con diagnóstico de diabetes conocida, sino también a pacientes con diabetes subdiagnosticada e hiperglicemia de estrés. La hiperglicemia en el hospital es definida como cualquier valor de glicemia sobre 140mg/dl (4)

La prevalencia exacta de hiperglicemia en el hospital no es bien conocida, los estudios varían en su definición y la población estudiada. En trabajos observacionales la prevalencia de hiperglicemia varia entre 32% a 38%(3,5), aumentando este valor hasta incluso 80% si el grupo estudiado corresponde a pacientes cursando periodo perioperatorio de cirugía cardiovascular.(6) Los efectos fisiológicos adversos de hiperglicemia aguda están bien establecidos y varios estudios publicados han relacionado hiperglicemia en pacientes hospitalizados (con o sin diabetes) con un pobre pronostico clínico, aumentando el tiempo de estadía hospitalaria, mayor numero de infecciones, mayor deterioro renal y de complicaciones en general.(3,9)

Numerosas recomendaciones han sido publicadas por diversos grupos a nivel internacional, relacionando la importancia del control glicemico en el continuo cuidado del paciente hospitalizado e incentivando la necesidad de implementar protocolos para identificar y tratar en forma segura y oportuna disglucemias en pacientes no críticos; según las metas glicemicas recomendadas (4,7,9)

Recientemente ha sido publicada la guía clínica para el manejo de hiperglicemias en paciente hospitalizado en no critico, guía encabezada por G.Umpierrez MD que representa la opinión de varias sociedades y asociaciones, tanto americanas como europeas, luego de una exhaustiva revisión de literatura y opinión de expertos (8)

Se hace especial referencia al manejo multidisciplinario y los deberes de cada institución para realizar un adecuado y exitoso manejo de hiperglicemia en paciente hospitalizado no critico

Toda guía clínica implementada en el hospital debe tener como objetivo:

- Identificar las mejores practicas para el diagnostico y reconocimiento de hiperglicemia y diabetes en el ámbito hospitalario.
- Identificar los objetivos glicemicos adecuados y la justificación para la modificación de estos
- Determinar cual es la mejor forma de alcanzar los objetivos glicemicos de forma segura

Así también incluir aspectos específicos del manejo hospitalario como son:

- Reconocer y tratar periodos de transición del cuidado, tanto domiciliario como hospitalario
- Identificar e incorporar los cambios que conlleva la terapia de nutrición médica
- Involucrar la glicemia al tratamiento farmacológico general del paciente
- Reconocimiento y manejo de la hipoglicemia

E incluir el manejo de hiperglicemia es situaciones especiales que incluyen: - La nutrición enteral y parenteral, tratamiento con esteroides y manejo perioperatorio

Guías en paciente no crítico

En nuestra experiencia, en el Hospital Clínico Universidad de Chile, a mediados del año 2011 se incorpora una guía clínica de hiperglicemia en salas de Medicina Interna, siendo su primera evaluación exitosa en relación a cumplimiento, eficacia, seguridad y satisfacción por parte del personal que aplicó esta guía. Actualmente su aplicación se extiende a otras secciones del hospital, demostrando que una guía simple, que cumple los requerimientos y sugerencias internacionales puede ser aplicada en forma exitosa en Chile

Bibliografía

1. Encuesta Nacional de Salud ENS 2009-2010. Prevalencia Diabetes. Ministerio de Salud. Chile
2. Jiang HJ, Stryer D, Friedman B, et al. Multiple hospitalizations for patients with diabetes. Diabetes Care 2003;26(5):1421-6
3. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: na independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(3):978-82
4. Moghissi ES, Korytkowsji MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beige F, Kirrkman MS, Umpierrez GE. American Association of Clinical Endocrinologist and american Diabetes Association Consensus Statement on inpatient glycemic control. Endocr Pract 2009 15:353-369
5. Cook CB, Kongable GL, Potter DJ, et al. Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 U.S hospitals. J Hosp Med 2009;4(9): E7-14
6. Schmeltz LR, DeSantis AJ, Thiyagarajan V, et al. Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing cardiac surgery with a combined intravenous and subcutaneous insulin glucose management strategy. Diabetes Care 2007;30(4):823-8
7. Moghissi ES, Korytkowsji MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologist and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009;32(6):1119-31
8. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski M, Maynard G, Montori V, Seley J, Van den Berghe G. Management of Hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: Na Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrin Metab 97:16-38,2012
9. McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. Endocrinol Metab Clin Am 41 (2012) 175-201

TRANSPLANTE EN DIABÉTICOS: MANEJO DE LA HIPERGLICEMIA EN EL PACIENTE TRANSPLANTADO HOSPITALIZADO**Dr. Carlos Zavala***Profesor Asociado Universidad de Chile, Sede Oriente. Hospital del Salvador, Unidad de Diabetes, Clínica Las Condes.*

La hiperglicemia del paciente hospitalizado es un indicador de mal pronóstico que debe ser diagnosticado y tratado, siguiendo las normas para el diagnóstico de prediabetes y diabetes. Cuando el trastorno metabólico sobreviene después de un transplante de órganos y la glicemia es compatible con diabetes mellitus, se denomina Diabetes de Novo. Es una complicación metabólica relativamente frecuente que disminuye la función y la sobrevida del injerto y del paciente. La evidencia acumulada sobre hiperglicemia postrasplante señala que hay que enfrentarla con prontitud y energía. El estado actual su prevalencia, fisiopatología, complicaciones y manejo no está completamente aclarado. Revisaremos los múltiples mecanismos que la determinan, algunos vinculados con la herencia, otros derivados del tratamiento inmunosupresor y otras enfermedades intercurrentes. Los cambios metabólicos predominantes son insulinoresistencia, secreción defectuosa de insulina o ambos, muy semejantes a los que acompañan a la diabetes mellitus de tipo 2. Existen factores de riesgo que es posible identificar antes del transplante y que determinan una mayor prevalencia del trastorno, destacando los antecedentes familiares de diabetes mellitus, alteraciones previas de la glicemia, diabetes gestacional, síndrome metabólico, y obesidad los cuales deben pesquisarse previo al trasplante mediante una prueba de tolerancia a la glucosa y luego del mismo con monitoreo glicémico incluyendo a todos los pacientes transplantados. Es importante en los pacientes con riesgo escoger un régimen inmunosupresor no diabetogénico. La presencia de hiperglicemia aguda obliga al tratamiento inmediato con insulino terapia intensiva para evitar complicaciones mayores. La hiperglicemia crónica va a requerir ajustes de terapia inmunosupresora, planificación de alimentación, y antidiabéticos desde insulino terapia a fármacos orales si estos últimos no están contraindicados. Las metas terapéuticas se rigen por los consensos actuales en términos de A1c, y glicemia en pacientes críticos y no críticos hospitalizados.

Quienes realizan y escogen el tratamiento inmuno supresor debe evaluar la conservación del injerto y la sobrevida del paciente ante el riesgo de agregar una nueva enfermedad como la diabetes y es necesario la integración del diabetólogo en el equipo multidisciplinario que debe tratar a estos paciente durante la hospitalización y más tarde en el seguimiento.

Bibliografía

- 1- Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diab Care 2012; 35: S64 – S71
- 2.- Wilkinson A, Davidson J, Dotta F et al. Guidelines for the treatment and Management of new – Onset diabetes after transplantation. ClinTransplant 2005;19: 291- 298
- 3.- Dong M, Parsaik A. K, Eberhardt N. L, et al. Cellular and physiological mechanisms of new-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. Diabet. Med. 2012; 29: e1–e12
- 4.- Standards of Medical Care in Diabetes 2012. Diab Care 2012; 35: S 19 – S63

GENES Y MEDIADORES EN EL INICIO PUBERAL**Dra. Paulina M Merino Osorio***Departamento de Pediatría e 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 a la pérdida del tono inhibitorio intrínseco que existe sobre el hipotálamo y al comienzo de la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) (,). El inicio de esta pulsatilidad estimula la secreción de las gonadotrofinas hipofisarias, hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH), las cuales estimulan la producción de esteroides sexuales. La producción de estrógeno por el ovario y de testosterona por el testículo determina, a su vez, la aparición de caracteres sexuales secundarios, como es el botón mamario o la telarquía en la mujer y el crecimiento de los genitales externos en el varón.

El “tempo” de la pubertad está determinado en un 60-80% por la genética y en un 20-40% por el ambiente (). 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 (,).

Respecto a la importancia del ambiente, existen variables nutricionales y psicosociales que pueden influir positiva o negativamente en el inicio puberal. Es importante recordar que se requiere de un estado nutricional adecuado para el inicio de ésta, lo cual está regulado por neuropéptidos, como la leptina, Ghrelina y Neuropéptido Y (NPY), entre otros (,).

La pubertad normal se inicia con el crecimiento testicular y aparición de los caracteres sexuales secundarios en el hombre (entre los 9 y 14 años), y en las mujeres con la telarquía en un 85% de las niñas. La aparición del botón mamario ocurre en promedio a los 8,88 años en Chile y la menarquia, en general, sobreviene 2 a 3 años después de la telarquía, ocurriendo en nuestro país a los 12,7 años, edad similar a la observada en países de Europa y Estados Unidos (). La tendencia secular observada desde los años 1840 a 1960, respondió principalmente a los cambios nutricionales observados en los países desarrollados. Este adelanto en la edad de la menarquia ha permanecido estable en las últimas décadas, incluso en nuestro país.

Los trastornos de la pubertad se producen por que ésta comienza antes, lo que se denomina pubertad precoz, o porque sucede en forma más tardía, lo que se conoce como pubertad retrasada.

En los pacientes con pubertad retrasada o ausente de causa central, también conocido como hipogonadismo hipogonadotropo idiopático (HHI), se han estudiado los genes que intervienen en la secreción y acción de la GnRH.

El HHI 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 15 genes en la actualidad ().

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

Los principales genes identificados son:

- a) KAL, que codifica para una proteína homóloga a las moléculas de adhesión celular neuronal (ubicado en cromosoma X).
- b) DAX1, que codifica para un receptor nuclear huérfano involucrado en el desarrollo de la hipófisis, las glándulas suprarrenales y gónadas.
- c) El gen del receptor de GnRH o GnRHR, que causa anomalías en la unión de la GnRH y en la señalización intracelular.
- d) 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.

Genes y mediadores en el inicio puberal

d) 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.

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

El tiempo de la pubertad por tanto puede ser variable en estos pacientes y sus familias, lo que puede ser explicado por la afección de diversos genes, por mutaciones digénias, así como por factores ambientales y fenómenos epigenéticos que pueden a su vez modificar la expresión del genotipo () (,).

Bibliografía

- 1- Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diab Care 2012; 35: S64 – S71
- 2.- Wilkinson A, Davidson J, Dotta F et al. Guidelines for the treatment and Management of new – Honest diabetes alter transplantation. ClinTransplant 2005;19: 291- 298
- 3.- Dong M, Parsaik A. K, Eberhardt N. L, et al. Cellular and physiological mechanisms of new-onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. Diabet. Med. 2012; 29: e1–e12
- 4.- Standards of Medical Care in Diabetes 2012. Diab Care 2012; 35: S 19 – S63

MANEJO ACTUAL DEL PACIENTE CON RETRASO PUBERAL**Dr. Alejandro Martínez Aguayo***Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Durante los últimos años han surgido nuevas evidencias y controversias que tienen impacto en el diagnóstico y manejo del paciente con retraso del desarrollo puberal:

- 1) La importancia de las determinaciones de algunas hormonas como la Inhibina-B (Inh-B) y anti-müllereana (AMH) en el diagnóstico diferencial entre hipogonadismo hipogonadotrófico congénito (HHC) y el retraso constitucional del desarrollo (RCD);
- 2) La necesidad de contar con estudio genético para aclarar la etiología, tratamientos específicos y consejo genético cuando corresponda;
- 3) El tratamiento precoz con FSH y betagonadotrofina coriónica (β -hCG) para optimizar la función tubular y fertilidad en algunos casos de HHC.

El diagnóstico diferencial entre RCD e HHC es difícil, se han tratado de buscar marcadores hormonales que sean útiles en distinguir estas dos entidades. Algunos candidatos fueron la DHEA-S, la testosterona posterior al estímulo con β -hCG (1, 2) y la prueba con GnRH; pero las respuestas de estas hormonas es altamente variable y dependerá del grado de deficiencia de gonadotrofinas (3, 4).

La función de las células de Sertoli se puede estimar mediante las concentraciones séricas de AMH e Inh-B. La AMH es producida por la células de Sertoli estimulada por la FSH e inhibida por la testosterona; en la medida que el receptor de andrógeno se expresa y aumentan las concentraciones de testosterona la producción de AMH disminuye. La Inh-B se encuentra en altas concentraciones durante los primeros años de vida, luego disminuye parcialmente para aumentar nuevamente durante la pubertad. Algunos investigadores han sugerido que el hipogonadismo podría ser estudiado utilizando estos marcadores y sin la necesidad de un estímulo con GnRH o β -hCG (5, 6). La Inh-B se correlaciona con el volumen testicular y con la severidad del HHC (7-9). La AMH e Inh-B son no detectables en el suero de sujetos con anorquia y en hipogonadismo primario o central que afecten en forma severa todos los compartimentos de la gónada. Si sólo existe compromiso de las células de Leydig, la AMH e Inh-B estarán normales (10). Aún hay controversia en los puntos de corte propuestos de AMH e Inh-B y la utilidad de un solo marcador hormonal en distinguir entre RCD e HHC.

En los casos de HHC, la resonancia nuclear magnética es necesaria para investigar no solo la presencia de una lesión infiltrativa, inflamatoria o tumoral en la región hipotálamo hipofisaria, sino también debe incluir cortes complementarios de los surcos y bulbos olfatorios (3, 11, 12). La ecotomografía testicular es útil para determinar y seguir el volumen testicular, esto es un factor pronóstico para la fertilidad futura, testículos pequeños antes de comenzar la inducción puberal, se asocian a mayor dificultad en lograr un volumen satisfactorio, normalizar el conteo espermático y fertilidad. El incremento del volumen testicular durante el tratamiento con testosterona puede predecir que el HHC ha revertido (13). La ecotomografía renal es útil para descartar malformaciones que pueden asociarse a Síndrome de Kallmann ligado al X. En los sujetos con Síndrome de Kallmann, además se ha sugerido realizar una radiografía panorámica de la dentadura y TAC de cráneo en búsqueda de lesiones del cráneo o defectos de los dientes que se asocian al mutaciones en el FGFR1 (14-16).

La lista de genes asociados a HHC continúa creciendo. El mismo genotipo puede tener diferentes fenotipos, incluso en miembros de la misma familia. Además, defectos en diferentes genes pueden co-existir en un mismo individuo. La identificación y caracterización de estas mutaciones entregan importante información en relación con el eje reproductivo en el humano, permitiendo desarrollar nuevas alternativas de tratamiento y consejería genética para los sujetos con problemas de infertilidad.

El tratamiento de un sujeto con HHC debe tener como objetivos inducir el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y psicológicos. Recientemente, se ha planteado que el tratamiento debe incluir estímulo de las células de Sertoli para lograr mejores expectativas de fertilidad. Si el HHC es de origen hipotalámico, el uso de GnRH (17) o la combinación de FSH humana recombinante con β -hCG (18) pueden inducir la secreción de testosterona o estradiol. En aquellos sujetos con antecedentes de criptorquia y micropene, con un volumen testicular reducido, el uso precoz de una combinación de gonadotrofinas durante la época de mini-pubertad o durante el

Manejo Actual del Paciente con Retraso Puberal

periodo de pubertad normal (19-22) permitiría modular la diferenciación de las células de Sertoli, mejorando el volumen testicular y el pronóstico de fertilidad futura, pero este tipo de intervención aún es controvertido, poco práctico y debe ser evaluado a largo plazo.

Referencias

1. De Luca F, Argente J, Cavallo L, Crowne E, Delemarre-Van de Waal HA, De Sanctis C, et al. Management of puberty in constitutional delay of growth and puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2001 Jul;14 Suppl 2:953-7.
2. Segal TY, Mehta A, Anazodo A, Hindmarsh PC, Dattani MT. Role of gonadotropin-releasing hormone and human chorionic gonadotropin stimulation tests in differentiating patients with hypogonadotropic hypogonadism from those with constitutional delay of growth and puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):780-5.
3. 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 May;162(5):835-51.
4. Barkan AL, Reame NE, Kelch RP, Marshall JC. Idiopathic hypogonadotropic hypogonadism in men: dependence of the hormone responses to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) on the magnitude of the endogenous GnRH secretory defect. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Dec;61(6):1118-25.
5. Coutant R, Biette-Demeneix E, Bouvattier C, Bouhours-Nouet N, Gatelais F, Dufresne S, et al. Baseline inhibin B and anti-Müllerian hormone measurements for diagnosis of hypogonadotropic hypogonadism (HH) in boys with delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Dec;95(12):5225-32.
6. Grinspon RP, Ropelato MG, Gottlieb S, Keselman A, Martinez A, Ballerini MG, et al. Basal follicle-stimulating hormone and peak gonadotropin levels after gonadotropin-releasing hormone infusion show high diagnostic accuracy in boys with suspicion of hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jun;95(6):2811-8.
7. Pitteloud N, Hayes FJ, Boepple PA, DeCruz S, Seminara SB, MacLaughlin DT, et al. The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jan;87(1):152-60.
8. Salenave S, Chanson P, Bry H, Pugeat M, Cabrol S, Carel JC, et al. Kallmann's syndrome: a comparison of the reproductive phenotypes in men carrying KAL1 and FGFR1/KAL2 mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):758-63.
9. Sarfati J, Guiochon-Mantel A, Rondard P, Arnulf I, Garcia-Pinero A, Wolczynski S, et al. A comparative phenotypic study of kallmann syndrome patients carrying monoallelic and biallelic mutations in the prokineticin 2 or prokineticin receptor 2 genes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb;95(2):659-69.
10. Grinspon RP, Loreti N, Braslavsky D, Bedecarras P, Ambao V, Gottlieb S, et al. Sertoli cell markers in the diagnosis of paediatric male hypogonadism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(1-2):3-11.
11. Fideleff HL, Boquete HR, Suarez MG, Azaretzky M. Prolactinoma in children and adolescents. *Horm Res.* 2009;72(4):197-205.
12. Jagannathan J, Dumont AS, Jane JA, Jr. Diagnosis and management of pediatric sellar lesions. *Front Horm Res.* 2006;34:83-104.
13. Liu PY, Baker HW, Jayadev V, Zacharin M, Conway AJ, Handelsman DJ. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):801-8.
14. Bailleul-Forestier I, Gros C, Zenaty D, Bennaceur S, Leger J, de Roux N. Dental agenesis in Kallmann syndrome individuals with FGFR1 mutations. *Int J Paediatr Dent.* 2010 Jul;20(4):305-12.
15. Sato N, Ohyama K, Fukami M, Okada M, Ogata T. Kallmann syndrome: somatic and germline mutations of the fibroblast growth factor receptor 1 gene in a mother and the son. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Apr;91(4):1415-8.

Manejo Actual del Paciente con Retraso Puberal

16. Quinton R, Duke VM, Robertson A, Kirk JM, Matfin G, de Zoysa PA, et al. Idiopathic gonadotrophin deficiency: genetic questions addressed through phenotypic characterization. Clin Endocrinol (Oxf). 2001 Aug;55(2):163-74.
17. Delemarre-van de Waal HA. Application of gonadotropin releasing hormone in hypogonadotropic hypogonadism--diagnostic and therapeutic aspects. Eur J Endocrinol. 2004 Nov;151 Suppl 3:U89-94.
18. Bouvattier C, Tauber M, Jouret B, Chaussain JL, Rochiccioli P. Gonadotropin treatment of hypogonadotropic hypogonadal adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab. 1999 Apr;12 Suppl 1:339-44.
19. Bouvattier C, Maione L, Bouligand J, Dode C, Guiochon-Mantel A, Young J. Neonatal gonadotropin therapy in male congenital hypogonadotropic hypogonadism. Nat Rev Endocrinol. 2012 Mar;8(3):172-82.
20. Raivio T, Wikstrom AM, Dunkel L. Treatment of gonadotropin-deficient boys with recombinant human FSH: long-term observation and outcome. Eur J Endocrinol. 2007 Jan;156(1):105-11.
21. Main KM, Schmidt IM, Toppari J, Skakkebaek NE. Early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with recombinant human FSH and LH. Eur J Endocrinol. 2002 Jan;146(1):75-9.
22. Bougneres P, Francois M, Pantalone L, Rodrigue D, Bouvattier C, Demesteere E, et al. Effects of an early postnatal treatment of hypogonadotropic hypogonadism with a continuous subcutaneous infusion of recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jun;93(6):2202-5.

PUBERTAD TEMPRANA: ASOCIACIÓN CON OBESIDAD Y RIESGO CARDIOVASCULAR Y METABÓLICO.**Dra. Raquel Burrows A.***Profesora Asociada. Programa Clínico de Obesidad Infantil. INTA.U. de Chile.*

Hasta mediado del siglo 20, la tendencia secular hacia una pubertad más temprana se asociaba a una mejor estatura final, en tanto que en los últimos 40 años, el cambio secular, se acompaña de un aumento del peso corporal, sin cambios en la estatura. 1,2 Factores genéticos (migraciones y mezclas raciales) y ambientales (nutrición pre y postnatal, actividad física y ciertos disruptores endocrinos), estarían explicando el cambio de los últimos 50 años. 3,4 La obesidad se asocia a una madurez biológica acelerada y esta podría estar reflejando el proceso de envejecimiento acelerado relacionado con el estado inflamatorio crónico y la mayor producción de radicales libres propios de la insulinoresistencia (IR).

En Chile, hay un significativo adelanto de la partida de la pubertad en los últimos 30 años especialmente en las mujeres, en estrecha asociación con el aumento del sobrepeso y la obesidad (4.5% a 18% entre los años 1985 y 2000) de la población infantil. 5 Un estudio en escolares chilenos, mostró que en el año 1986, el 64.7% de las niñas de 10 años aún no partía su pubertad (M1) en tanto que en el año 2001 sólo el 16.8% está en M1 a esa edad. En los varones, el 45.5% de los niños de 12 años era prepúber (G1) en 1986, en tanto que en el año 2001 sólo el 19.3% está en G1. 6

Evolutivamente, el mayor depósito de grasa constituyó una clara ventaja para la sobrevivencia y especialmente para enfrentar un embarazo, por lo que sería una señal para activar tempranamente el gonadostato hipotalámico. 7 Diferentes señales metabólicas que incluyen leptina, insulina y glucosa, modulan el eje hipotálamo-hipófisis-gónada y su aumento, secundario al aumento de la grasa corporal, sería responsable de una estimulación más temprana del gonadostato hipotalámico. 8 Estas mismas hormonas, están involucradas en los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades crónicas asociadas a la obesidad y propias de la postransición. Es interesante señalar que la DM2, las enfermedades cardiovasculares isquémicas y varios cánceres, están incluidos dentro de las consecuencias de una pubertad temprana. 9 En las mujeres, la adrenarquia temprana está asociada a la obesidad y es un claro indicador de riesgo de Síndrome metabólico y de SOP, ambos relacionados con la IR, la DM2 y el riesgo cardiovascular temprano. 9,10 En población americana, la menarquia antes de los 12 años, se asocia a un mayor riesgo de obesidad, hiperinsulinemia y presión arterial elevada en la adultez joven. 11 En población Polaca, la maduración puberal temprana, se asocia a un mayor peso corporal en la pubertad y a los 50 años y es un predictor independiente de hipertensión arterial en la adultez. 12 Niñas con pubertad precoz, muestran un perfil lipídico más aterogénico (triglicéridos y LDL elevados y HDL bajo) y mayores niveles de insulina e IR que sus controles, después de ajustar por edad, pubertad y grasa corporal y la sensibilidad insulínica no mejora con la frenación puberal. 13 El retraso puberal en cambio, se ha visto asociado a un mayor bienestar cardiovascular y metabólico en la vida adulta. Así, el estudio longitudinal de FELS mostró que los adultos con antecedente de pubertad temprana tenían un significativo mayor IMC, circunferencia de cintura y grasa corporal y un perfil cardiovascular de riesgo, al compararlos con los adultos que habían tenido una pubertad tardía. 14 De esta forma, la evidencia científica es coincidente en mostrar que la pubertad temprana, especialmente en la mujer, estaría asociada a un mayor riesgo cardiovascular y metabólico en la vida futura y el sobrepeso y el hiperandrogenismo, estarían jugando un rol importante.

Referencias.-

- 1.- Cole TJ. The secular trend in human physical growth: a biological view. *Econ and Human Biol* 2003; 161-168
- 2.- Karlberg J. Secular trends in pubertal development *Horm Res* 2002;57(2): 19-30
- 3.-Parent AS,Teilmann G, Juul A, et al. The timing of normal puberty and the Age limits of sexual precocity.*Endocrine Rev* 2003; 24:668-693

Pubertad temprana: Asociación con Obesidad y Riesgo cardiovascular y metabólico.

- 4.- Buck Louis G, Gray LE, Marcus M, Ojeda SR et al. Environmental factors and puberty timing :Expert panel research needs. Pediatrics 2008;121(3): 192-207
- 5.- Muzzo S,Burrows R,Cordero J,Ramírez I. Trends in nutritional status and stature among school-age children in Chile. Nutrition 2004;20: 867-872
- 6.- Burrows R, Ceballos X, Burgueño M.,Ramírez I, Muzzo S. Cambio secular de la pubertad en escolares de region metropolitana (RM) : mayor “tiempo” de pubertad y dimorfismo sexual en la estatura. Rev Med Chile 2010;138:15-21
- 7.- Wells JCK. The evolution of human fatness and susceptibility to obesity: an ethiological approach. Biol Rev 2006; 81: 183-205
- 8.- Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boy. Reproduction 2010; 140: 399-410.
- 9.- Golub MS, Collman GW, Foster PM,Kimmel CA et al. Public health implications of altered puberty timming. Pediatrics 2008;121(3): 218-230.
- 10.- Idkowiak JI, Lavery GG, Dhir V, Barret TG, et al. Premature adrenarche: novel lesson from early onset androgen excess. Eur J Endocrinol 2011; 165: 189-207.
- 11.- Frontini MG, Srinivasan SR, Berenson GS. Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic syndrome X from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche.:The Bogalusa HEARTH Study. Int J Obes Relat Metab Disord 2003; 27(11): 1398-1404
- 12.- Hulanicka B, Lipowicz A, Koziel S, Kowalisko A. Relationship between early puberty and risk of hypertension and overweight at age 50: Evidence for a modified Barker hypothesis among Polish youth. Econ Hum Biol 2007; 5: 48-60.
- 13.- Sorensen K,Mouritsen A, Mogensen SS, Aksglaede L, Juul A. Insulin sensitivity and lipid profiles in girl with central precocious Puberty before and during gonadal suppression. JCEM 2010; 95: 3736- 3744.
- 14.- Sun SS, Schubert CM. Prolonged juvenile states and delay of cardiovascular and metabolic risk factors:LELS study. J Pediatr 2009; 155(3): S7. doi:10.1016.

COMPLICACIONES EN DM. PUESTA AL DÍA

PIE DIABÉTICO

Dra. Nina Rojas Soto

*Representante del Grupo Latinoamericano de Diabetes de ALAD (GLEPED). Representante del Grupo Internacional de Estudio de Pie Diabético de la IDF (IWGDF)
Coordinadora de la Unidad de Pie Diabético, Hospital Clínico Regional, Concepción.*

El llamado Pie diabético es una grave complicación del paciente diabético, que se inicia por cambios estructurales del Pie como el pie plano anterior, seguido con dedos en garra y apoyo del arco anterior, hasta avanzar a la ulcera y amputación.

Un 15% de los pacientes diabéticos, van a presentar una ulcera en el transcurso de su enfermedad.

Además de la Discapacidad que causa en los pacientes, es esta una complicación de la Diabetes que consume enorme cantidad de recursos económicos y Técnicos de Salud del país.

Según datos nuestros, la edad de ulceración de nuestros pacientes ha sido durante la última década 62,4 años con un diagnostico anterior de Diabetes promedio 12 años. La incidencia de ulceraciones se triplica en clases carentes de recursos comparados con los que si pueden contar con estos

Epidemiología**Puntos Claves:**

- Los datos relacionados con la epidemiología del pie diabético en Latinoamérica son escasos y diversos, no obstante la complicación es causa frecuente de internación y origina un alto nivel de ocupación de las camas hospitalarias.
- En Chile la Diabetes y la Curación Avanzada de Heridas están garantizadas por el Plan AUGE en tanto los elementos de ayuda técnicas para el Pie Diabético, como son Zapatos extraprofundos, órtesis y prótesis, deberán por ahora seguir la Ley 19.284 de SENADIS, en espera que sea esta incluida en AUGE.
- En Chile en un período de observación de 5,5 años encontramos Incidencia acumulativa de problemas ulcerativos de 25 % con un rango de ulceración de 4,5 úlceras/año/100 pacientes (1)
- El rango acumulativo de amputación en estos mismos 5,5 años fue de 15%
- El rango de amputación por 100.000 habitantes aumentó de 7,2 el año 2002 a 10,5 el año 2009 (2).
- Todo paciente diabético deberá recibir un completo examen de los pies al menos una vez al año, para pesquisar polineuropatía diabética (PND) y enfermedad arterial periférica (EAP). Si ya presenta insensibilidad medida por diapasón 128HZ y Monofilamento 5,07 (10grs) debe hacerse el examen cada 3 meses y si ha presentado una ulcera, cada vez que el Equipo de Salud lo considere necesario.
- La polineuropatía diabética es la principal causa de problemas en los pies de los diabéticos.
- La neuropatía sensitiva se comporta como el desencadenante de las lesiones a través de un traumatismo externo, que el paciente no identifica, debido a la falta de las sensaciones protectoras. (ejemplo: bolsa de agua caliente, caminar descalzo, zapato inadecuado.)
- Los apósitos no son en forma alguna, la solución de el problema de las úlceras por sí solos, sino medidas coadyuvantes junto al debridamiento y las medidas de descarga: Zapato, bota de descarga o yeso de contacto total, es decir la zona ulcerada o con callo, no debe recibir peso
- El zapato extraprofundo para el diabético le protege de injurias como las deformidades del pie, tanto como mantiene el pie dentro en una posición Fisiológica
- Las úlceras que se mantienen en el tiempo sin resolverse deben ser evaluadas por un medico especialista competente, particularmente un diabetólogo (a) en conjunto

Pie diabético

con un cirujano vascular, dada la alta probabilidad de beneficiarse con una revascularización pero seguirá siendo un pie neuropático.

Screening del Pie de un paciente diabético

Los factores de riesgo clínicos independientes y validados de aparición de pie diabético (ulceras y/o amputaciones)son:

1. Antecedente clínico de Úlcera o Amputación previa
2. Presencia de neuropatía diabética
3. Compromiso vascular periférico de extremidades inferiores
4. Deformidad de los pies
5. Sexo Masculino
6. Pie asintomático no significa pie sano

EVALUACIÓN CLÍNICA DEL PIE

Equipo:

- Personal: Médico, Enfermera, Podólogo, Auxiliar paramédico, Fisiatra
- Lugar: Clínica podológica o Consulta médica.
- Monofilamento Semmes Weinstein 5,07 (10 gr) Diapasón 128 Hz.

Preparación paciente:

- Informar al paciente acerca del procedimiento
- Retirar zapatos, calcetines y/o medias de cada pie
- Recostar al paciente en camilla para el examen

Preguntar:

- Antecedente de úlcera o amputación actual o previa
- Cambios o síntomas neurológicos o de isquemia en los pies como puntadas en los pies, calor en los pies, cambios de coloración) (2)

Examinar:

- a) Inspección General Pies: Buscar presencia onicomycosis, callos, zonas roce, características de piel y fanéreos, temperatura.
- b) Evaluación neurológica:

- a) Neuropatía: Aplicación de Monofilamento de Semmes Weinstein de 5.07 (10 g) en 3 puntos plantares. La ausencia de sensibilidad en un punto indica riesgo.

El monofilamento debe ser validado de (10 grs) 5,07 y usar no mas de 200 veces en cada Clínica, Hospital o Consultorio

Pie diabético

Figura: Aplicación del monofilamento
Semmes Weinstein



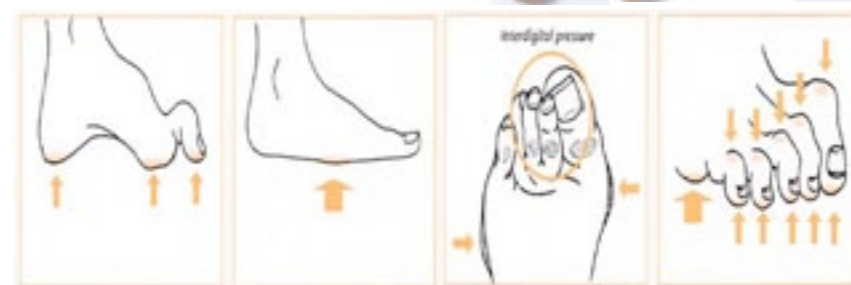
c) Evaluación Compromiso Vascular Periférico:

- a) Evaluación de los pulsos periféricos (tibial posterior y pedíós), de cada pie. La ausencia de uno de los pulsos indica riesgo.
- b) Si los pulsos no se palpan, evaluar signos tróficos piel, dolor, enrojecimiento, llene capilar lento. Deformidad de los pies:
- c) Presencia de dedos en garra, dedos en martillo, hallux valgus (juanete), deformidad de Charcot etc.

Pulsos Pedios y Tibial posterior



Figura 1 – Las deformidades que deben ser investigadas en el examen de los pies



Dedos en garra, caída del arco anterior (pensar en Charcot)

CATEGORIZAR EL RIESGO:

Clasificación de riesgo clínico Grupo trabajo Internacional de Pie Diabético (IDF)

Pie diabético

Grupo	Factores Riesgo	Sugerencia Evaluación Clínica
Grupo 0	Ausencia de Amputación, Ulcera previa, Neuropatía o Compromiso Vascular	Anual
Grupo 1	Neuropatía	6 meses
Grupo 2	Compromiso Vascular o Deformidad en pies	3 meses
Grupo 3	Ulcera o Amputación previa	3 meses

RECOMENDACIONES GENERALES

1. Examen de pies mínimo 1 vez al año, una vez clasificado en grupos de riesgo.
2. Intensificar el manejo multidisciplinario en grupos de alto riesgo
3. Educación continua en cuidados del pie, orientada al personal de salud y a los pacientes especialmente dirigido a:
 - a) Inspeccionar pies y zapatos
 - b) Escoger zapatos adecuados: sin tacos altos ni puntiagudos
 - c) Notificar o acudir al centro de salud ante la aparición de lesiones en los pie
 - d) El paciente diabético no debe usar NUNCA guateros, ni acercarse a fuentes exógenas de calor como estufas
 - e) No debe andar descalzo, ni usar sandalias
 - f) El paciente no debe cortarse las uñas y/o callos , debe hacerlo un/a Podóloga. Deberá lavarse y secarse cuidadosamente los pies y entre los ortejos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Guías Latinoamericanas de Pie Diabético ALAD 2010
- 2.- Rev Med Chile 2004;132 (supl: 1236-1330) Dra Roxana Gayoso y cols
- 3.- Grupo Internacional de Trabajo en Pie Diabético (IWGDF) 2011

ACTUALIZACIÓN EN RETINOPATÍA DIABÉTICA**Dr. Juan I. Verdaguer D.***Fundación Oftalmológica Los Andes. Profesor Agregado Universidad de Los Andes.*

El número de pacientes con diabetes está aumentando dramáticamente y la ceguera causada por la retinopatía diabética será más común al menos que puedan ser tratados adecuadamente. Estudios han demostrado que el tratamiento oportuno de la enfermedad puede reducir hasta en un 90% el riesgo de pérdida severa de visión (1-2).

Es crítico el control periódico, anual, del fondo de ojo para identificar a aquellos pacientes que necesitan tratamiento. Para esto se ha propiciado una clasificación internacional de la retinopatía diabética y edema macular basada en criterios de riesgo y severidad que además es de fácil aplicación clínica y de manejo práctico (3).

Clasificación Retinopatía Diabética

Grado de Severidad	Hallazgos al fondo de ojo dilatado
Sin Retinopatía	Sin anormalidades
Ret. Diabética no proliferativa leve	Solo microaneurismas
Ret. Diabética no proliferativa moderada	Mas que microaneurismas pero menos que una severa
Ret. Diabética no proliferativa severa	Cualquiera de las siguientes:
	1. Más de 20 Hemorragias intraretinales en los 4 cuadrantes
	2. Anormalidades venosas en 2 o más cuadrantes.
	3. Anormalidades intravasculares retinales en 1 o más cuadrantes.
	Sin signos de proliferante.
Ret. Diabética Proliferativa	Neovascularización al fondo de ojo o presencia de hemorragia vítrea o preretinal.

Clasificación Edema Macular Diabético

Grado de Severidad	Hallazgos al fondo de ojo dilatado
Edema macular ausente	No se observa engrosamiento retinal o exudación lipídica en el polo posterior
Edema macular presente	Se observa engrosamiento retinal o presencia de exudados en el polo posterior.

Los pacientes con retinopatía diabética no proliferativa severa, proliferante o con edema macular deben ser referidos con prontitud para tratamiento al oftalmólogo.

De acuerdo a las guías clínicas GES para retinopatía diabética del ministerio de salud (4), estos pacientes debieran ser evaluados por el especialista dentro del primer mes de hecho el diagnóstico. Si el paciente con retinopatía diabética sufre una pérdida brusca de visión deben ser vistos por el especialista antes de 5 días.

El tratamiento actual de la retinopatía diabética proliferativa y no proliferativa severa es la panfotocoagulación con laser retinal. Si existen complicaciones más severas como la hemorragia vítrea densa o desprendimiento de retina traccional deben ser sometidos a cirugía vitreoretinal (vitrectomía vía pars plana).

Actualización en Retinopatía Diabética

El edema macular diabético (EMD) produce una baja en la visión central por una acumulación de líquido y lípidos en la zona macular, debido a una rotura de la barrera hematoretinal interna, que hace que los capilares perifoveales se hagan más permeables.

Dentro de la fisiopatología del EMD el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) juega un factor preponderante. El VEGF es una molécula que promueve el crecimiento de nuevo vasos sanguíneos (neovasos), además es capaz de aumentar la permeabilidad capilar (5). Se considera al VEGF como uno de los mediadores principales en el desarrollo de la retinopatía diabética no proliferativa como también la proliferativa. Ha sido demostrado que en pacientes con retinopatía diabética existen niveles elevados de VEGF en el vítreo (6).

Desde hace más de 25 años el tratamiento estándar del EMD ha sido el laser. El estudio de ETDRS (7) (Early Treatment for Diabetic Retinopathy Study) fue el primer ensayo clínico prospectivo, randomizado y controlado que mostró que el laser focal macular reduce la pérdida de visión moderada en un 50% de los pacientes con edema macular.

El tratamiento con laser focal dista mucho de ser un tratamiento ideal, ya que a pesar de haberse realizado, muchos pacientes siguen perdiendo visión y solo una minoría logra cierta mejoría visual. Por lo anterior, se ha continuado investigando nuevas formas de tratamiento más eficaces.

Estudios publicados en los últimos años han podido demostrar la utilidad del uso de drogas anti VEGF intravítreas en el tratamiento del EMD. Los resultados han sido superiores al laser focal macular, logrando una mejoría significativa de la agudeza visual en un grupo importante de pacientes. Los estudios más importantes han sido el Ride (8), Rise (8) y el del DRCRNet (9). Sin embargo, estos tratamientos, obligan a tener que administrar un número importante de inyecciones intravítreas mensuales para alcanzar su objetivo (al menos 12 inyecciones en un periodo de dos años).

En la actualidad se dispone en Chile de dos medicamentos anti VEGF en forma inyectable intravítrea para el tratamiento del edema macular diabético. Éstos son el Lucentis (Ranibizumab), un fragmento de anticuerpo humanizado que se une a todas las isoformas del VEGF-A y el Avastin (Bevacizumab), el anticuerpo completo, que se comenzó a usar inicialmente en el tratamiento metastásico del cáncer de colon y otros tipos de cáncer.

En general si existe un EMD que compromete sectorialmente la mácula (focal) y es generado por microaneurismas claramente identificables ubicados a más de 500 micrones de la zona foveal avascular, se prefiere el laser focal macular, por ser un procedimiento sencillo, de fácil acceso y de bajo costo, además de no requerir controles post tratamientos tan rigurosos.

Si el EMD compromete difusamente la mácula con múltiples microaneurismas, algunos cercanos a la zona foveal avascular o por filtración difusa de la pared de los vasos perifoveales, se prefiere el uso de inyecciones intravítreas de Anti VEGF. Esto obliga sin embargo a controles mensuales y múltiples inyecciones para poder controlar el problema.

Si en el EMD existe un factor de tracción mecánica sobre la mácula, como membrana epirretinal o tracción vítreo macular, se recomienda cirugía de vitrectomía para poder liberar la tracción.

Por último, si la angiografía retinal muestra isquemia macular significativa con aumento del área foveal avascular en el EMD, ningún tratamiento hasta el momento ha demostrado ser útil.

Es de vital importancia que el médico tratante del paciente diabético, conozca la clasificación de la retinopatía diabética y esté familiarizado con los distintos tratamientos para poder referir oportunamente y aconsejar al paciente, evitando la pérdida progresiva e irreversible de la visión.

Actualización en Retinopatía Diabética

REFERENCIAS

1. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology* 1978; 85:82–106.
2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology* 1991;98:766–85
3. Proposed International clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. Global diabetic retinopathy project group. *Ophthalmology* 2003;110(9): 1677-82
4. http://www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/Retinopatia_Diabetica_definitiva1_2a.pdf
5. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 961–969.
6. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994 331:1480–1487.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: ETDRS report no. 4. *Int Ophthalmol Clin* 1987; 27:265–272.
8. Quan Dong Nguyen, MD, MSc, David M. Brown, MD, Dennis M. Marcus, MD et al Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. Results from 2 Phase III Randomized Trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789–801
9. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):609-14

NEFROPATÍA DIABÉTICA**Dr. Fernando González Fuenzalida***Facultad de Medicina Sede Oriente, Universidad de Chile, Hospital del Salvador*

La diabetes mellitus es una condición de incidencia creciente en nuestro país (1) y, en la medida que sus tratamientos han ido mejorando, estamos viendo cada vez más pacientes con daño de "órganos blanco". A nivel renal, sabemos que al cabo de 10 a 15 años de enfermedad, 20-40% de los enfermos mostrará evidencias de nefropatía y, una vez que ello acontece, ocurrirá deterioro progresivo de la función renal y aumento de la mortalidad. (2). Por otro lado, la nefropatía diabética es responsable de más del 35% de las etiologías que determinan terapia de sustitución renal en Chile (3).

La patogenia de esta nefropatía se correlaciona, principalmente con el mal control metabólico de la diabetes y al pobre control de la presión arterial, aunque, obviamente, participan otros factores, por ejemplo, factores genéticos, étnicos, tabaco, dislipidemia, etc.

La historia natural de la nefropatía diabética es, tanto en diabéticos tipo 1 como tipo 2, más o menos similar: Al cabo de 10-15 años de diabetes, aparece albuminuria patológica, la cual va en aumento progresivo hasta llegar al síndrome nefrótico y, en esta fase, se acompañará de deterioro progresivo de función renal de aproximadamente 10-12 ml/min/año. Dada la coexistencia de factores de riesgo cardiovascular, estos enfermos presentan mayor riesgo de morir que quienes no tienen evidencias de compromiso renal, particularmente, albuminuria (2).

Cuando se tiene a un paciente diabético con evidencias de presentar alguna nefropatía, la primera pregunta a responder es si ella es de origen diabético o no, ya que las intervenciones terapéuticas y el pronóstico pueden diferir. Son elementos para plantear se trate de nefropatía diabética: Diabetes de >10-15 años de evolución, daño concomitante de otros "órganos blanco", particularmente retina y nervios periféricos, presencia de examen de orina "limpio" y proteinuria de magnitud variable. Por otro lado, debe producir suspicacias, respecto que pueda haber otra nefropatía ante diabéticos de corta evolución, sin daño de "órganos blanco", con hematuria glomerular en el examen de orina o con rápido deterioro de filtración glomerular o reducción de función renal en ausencia de proteinuria (4). En estos últimos, vale la pena que un nefrólogo los evalúe, ya que podrían tener, por ejemplo, vejiga neurogénica, enfermedad renovascular u alguna otra nefropatía.

Intervenciones terapéuticas de interés:

1. Bloqueo del eje renina-angiotensina: Los pacientes diabéticos se benefician del bloqueo del eje (inhibidores de conversión de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II) en cualquiera de las etapas clínicas en la cual se encuentren: hipertensión arterial sin microalbuminuria (5,6), microalbuminuria (7), albuminuria clínica (8,9) o deterioro de filtración glomerular (9). Una pregunta a responder es ¿se debe suspender en algún momento el bloqueo del eje en ausencia de efectos adversos? La respuesta parece ser negativa y los enfermos diabéticos con nefropatía pueden recibir bloqueadores del eje aún estando en etapas avanzadas de enfermedad renal.
2. Bloqueo dual del eje renina-angiotensina: Se puede disminuir la actividad de este eje bloqueando la renina (aliskiren), inhibiendo la conversión de angiotensina I en II (IECA) (ej, enalapril), antagonizando el receptor de angiotensina II (ARAI) (ej, losartan) o el de aldosterona (ej, espironolactona). Existe estudios de corto plazo combinando bloqueos a dos niveles del eje y lo que demuestran es la reducción incremental en la albuminuria, pero la aparición más frecuente y, muchas veces grave, de eventos adversos, particularmente hiperkalemia (10) y mayor riesgo de caídas bruscas de presión arterial (11).
3. Control de la hipertensión arterial: La nefropatía diabética, particularmente la de diabéticos tipo 2, se acompaña muy frecuentemente de hipertensión arterial. Ella debe ser una prioridad dado que el rendimiento terapéutico, particularmente en la reducción de mortalidad, es mayor que el derivado del tratamiento hipoglicemiante intensivo (12). La meta de presión arterial debiere ser inferior a 135/85 mmHg, pero, aunque para ello, puede requerirse del uso de múltiples fármacos antihipertensivos simultáneamente.
4. Control de la albuminuria/proteinuria: La albuminuria es un marcador de daño vascular y renal que se correlaciona directamente con el daño y la mortalidad prematura (13). Está demostrado que su reducción se asocia a protección renal y cardiovascular (13). La medida terapéutica más importante para el control de la albuminuria es el

Nefropatía Diabética

bloqueo del eje renina-angiotensina. La principal causa que ella sea ineficaz es la ingesta de dieta rica en sal, dado que reduce la actividad de renina. Para contrarrestar esto último, debe insistirse en dietas hiposódicas y puede agregarse diuréticos al cóctel farmacológico, ya que potencia la acción de los bloqueantes del eje (10).

5. Control de la elevación del potasio asociado al bloqueo del eje renina-angiotensina. Si bien puede llegar a ser la causa que imposibilite esta intervención terapéutica, existe medidas mitigadoras potencialmente útiles:

- Reducción de la ingesta de potasio, particularmente mediante la prohibición del uso de las “sales livianas en sodio” que contienen potasio.
- Inicio o ajuste de dosis de diuréticos.
- Bicarbonato oral con la idea de producir bicarbonaturia.
- Cambio de IECA por ARAII.

6. Abordaje simultáneo de otros factores de progresión de la nefropatía: Control metabólico de la diabetes, dislipidemia, tabaco, antiplaquetarios, etc. Si bien existe estudios que avalan cada una de estas intervenciones en forma aislada, lo más útil parece ser el combinarlas todas juiciosamente (14).

¿Cuándo derivar al nefrólogo?

- Sospecha de otra nefropatía distinta de la diabética.
- Síndrome nefrótico que requiera diagnóstico o tratamiento.
- Hipertensión arterial de difícil manejo.
- Velocidad de filtración glomerular inferior a 30 ml/min, particularmente para planificar la eventual futura terapia de sustitución de la función renal.

¿Cómo continuar el tratamiento de la diabetes una vez que el paciente esté en diálisis?

Lamentablemente, muchos pacientes dejan sus controles de la diabetes una vez que ingresan a diálisis. Quienes lo mantienen, muchas veces utilizan sólo terapia no farmacológica. Las terapias hipoglicemiantes más utilizadas en nuestro medio son las sulfonilureas, seguidas por las insulinas, aunque estas últimas son de elección. Las metas de control metabólico no están definidas, particularmente porque los enfermos en diálisis suelen tener algún grado de anemia y porque sus hemoglobinas glicosiladas tienen un comportamiento fisiológico diferente que en los diabéticos que no se someten a diálisis.

Finalmente, una vez que el paciente diabético ingresa a programa de sustitución de la función renal, enfrenta un pobre pronóstico de supervivencia, la que es comparable a la de pacientes con neoplasias digestivas metastásicas, es decir, inferior al 30% a 5 años (15).

REFERENCIAS

- Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Ministerio de Salud. www.redsalud.gov.cl/portal/url/.../99bbf09a908d3eb8e04001011f014b49.pdf
- Remuzzi G, Chieppati A, Ruggenenti P. Nephropathy in Patients with type 2 Diabetes. N Engl J Med 2002; 346: 1145-1151.
- Poblete H. Sociedad Chilena de Nefrología. XXXI Cuenta Anual de Hemodiálisis.
- González F. Capítulo 16. Nefropatía Diabética. En Diabetes Mellitus 2 Edició. Carmen Contreras. Editorial Mediterráneo 2004.
- Haller H, Ito S, Izzo J, Januszewicz A, et al. Olmesartan for the Delay or Prevention of Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2011; 364:907-917.

Nefropatía Diabética

6. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva A, Bruno S, et al. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2004; 351:1941-1951.
7. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, et al. The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2001; 345:870-878.
8. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W, Berl T, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2001; 345:851-860.
9. Brenner B, Cooper M, de Zeeuw D, Keane W, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2001; 345:861-869.
10. Yiming Z. Lit and Timothy Meyer. Managing diabetic nephropathy: recent studies. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006; 15:111-116.
11. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm301120.htm>). Acceso 28/07/2012.
12. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. BMJ 1998; 317:713-720.
13. Tagle R, González F, Acevedo M. Microalbuminuria y excreción urinaria de albúmina en la práctica clínica. Rev Med Chile 2012; 140: 797-805.
14. Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen G, et al. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2003; 348:383-393.
15. Ritz E, Reinhold S. Nephropathy in Patients with type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med 1999; 341:1127-1133.

USO PROLONGADO DE BISFOSFONATOS: RIESGOS Y BENEFICIOS**Dra. Claudia Campusano M.***Depto. Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Los bisfosfonatos estén indicados en la osteoporosis primaria, postmenopáusica y en la causada por envejecimiento, y en osteoporosis secundarias, además de otras enfermedades óseas como la enfermedad de Paget, displasia fibrosa, osteogénesis imperfecta e hipercalcemia tumoral.

Su uso en osteoporosis ha sido estudiado en múltiples ensayos clínicos en los que en 3 o mas años se demuestra su eficacia en mejorar la densidad ósea y en prevenir fracturas osteoporóticas.

En Estados Unidos, 1 de cada 7 mujeres es tratada con bisfosfonatos. La discusión en relación a la duración de tratamiento se enfocó por muchos años, en la persistencia o no del efecto al suspender su administración, considerando que el mecanismo de acción, que implica incorporación del fármaco a la matriz ósea, hacía perdurar su efecto incluso por años después de la suspensión de la administración. En la práctica clínica, todos los bisfosfonatos aprobados y disponibles en la actualidad, producen un aumento en la densidad ósea, especialmente durante los primeros 5 años de uso. En tratamientos mas prolongados, si bien a nivel vertebral se aprecian discretos aumentos de densidad ósea, el efecto tiende a ser de mantención. Interesantemente, la suspensión de tratamiento no induce pérdida de densidad ósea sino que ésta se mantiene relativamente estable por 3 a 5 años. Los protocolos mas importantes de extensiones de tratamiento, FLEX para alendronato y HORIZON para zoledronato, demostraron disminución de fracturas vertebrales con la continuación de tratamiento pero no de fracturas no vertebrales (1-4).

Como en todo tratamiento, los bisfosfonatos tienen efectos adversos. El perfil general de seguridad es aceptable y sus efectos adversos agudos mas frecuentes son los gastroesofágicos, reacciones de fase aguda, especialmente para ácido zoledrónico, Muy infrecuente es la ocurrencia de fibrilación auricular y de toxicidad renal, pero se desaconseja su uso en pacientes con clearance de creatinina menor a 35 ml/mn (5).

Los efectos adversos a largo plazo son los que han motivado mayor controversia y reevaluación de los perfiles de seguridad. El 2009, la FDA comunicó una serie de 23 casos de cánceres esofágicos en pacientes usuarios de alendronato, pero otras publicaciones han descartado este hecho aunque aún es tema de controversia si bien parece ser o no relacionado o de mínima incidencia. Otra de las complicaciones aparecida en la farmacovigilancia posterior a los estudios clínicos, es la osteonecrosis de mandíbula. Se define como la presencia de hueso expuesto en la región máxilo-facial que no cura tras 8 semanas en un paciente expuesto que no ha sido irradiado ni tiene metástasis en es hueso. Fueron descritas originalmente en pacientes tratados con dosis altas de bisfosfonatos parenterales para el tratamiento de metástasis óseas. Pueden estar desencadenados por procedimientos dentales como extracciones dentales, implante o cualquier procedimiento especialmente en presencia de infecciones orales pero también se han descrito casos de aparición espontánea. La real incidencia es baja pero difícil de establecer por falta de reportes obligatorios pero la evidencia disponible muestra incidencia entre 1:10,000 (en Australia e Israel) a 1:250,000 (Alemania) con estimación mundial de 1:160,000. El mecanismo no está del todo precisado pero se supone relacionado con la sobresupresión del recambio óseo que impide que los osteoclastos remuevan el tejido óseo necrótico, alteraciones de la circulación por inhibición de la angiogénesis, necrosis de la mucosa y alteración de la función de las células T (6).

Mas recientemente han aparecido, en pacientes tratados con bisfosfonatos, fracturas atípicas subtrocantéricas o de la diáfisis femoral. Es una complicación muy infrecuente en la que se produce un rasgo de fractura oblicuo en la diáfisis femoral asociado a engrosamiento de las corticales y pródromo de dolor en la zona. En las biopsias realizadas hay evidencias de sobresupresión ósea que lleva probablemente a la acumulación de microdaños que generan estas fracturas por insuficiencia (7).

La duración óptima de los tratamientos con bisfosfonatos han cambiado con la evidencia de las complicaciones por sobresupresión y por la mantención del efecto después de la suspensión de la terapia. Algunas extensiones de los estudios pivotaes de los diferentes bisfosfonatos disponibles, tampoco han demostrado tan claros beneficios. Es así que el criterio clínico es importante en el análisis de cada paciente, tanto para decidir el inicio del tratamiento como para suspenderlos una vez logrado el objetivo. La sugerencia es no iniciar terapias con bisfosfonatos en pacientes de muy bajo riesgo y no prolongarlas excesivamente. Probablemente deberá reevaluarse

Uso prolongado de bisfosfonatos: riesgos y beneficios

luego de 3 a 5 años y eventualmente suspender por 1 o 2 años ("vacaciones de bisfosfonatos"). Lamentablemente aun faltan estudios prospectivos que nos permitan conocer estos datos con mayor exactitud

Los bisfosfonatos son en la actualidad el pilar fundamental de tratamiento para la mayoría de los tipos de osteoporosis, incluyendo la postmenopáusica. La evidencia sólida y el largo tiempo de uso avalan esta aseveración pero no son excesos de riesgo por lo que como en todas las circunstancias en clínica, la valoración individual de cada paciente es fundamental, tanto para el estudio previo para la correcta indicación de los medicamentos para mantener el correcto balance entre riesgo y beneficio (8).

REFERENCES

1. Favus MJ. Bisphosphonates for Osteoporosis. N Engl J Med 2010; 363: 2027-3
2. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX): a randomized trial. JAMA 2006;296:2927- 38.
3. Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). J Bone Miner Res 2012;27:243- 54.
4. Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. J Bone Miner Res 2010;25:976-82.
5. Rizzoli R, Reginster J-Y, Boonen S. Adverse Reactions and Drug-Drug Interactions in the Management of Women with Postmenopausal Osteoporosis. Calcif Tissue Int 2011; 89: 91-104.
6. Silverman SL, MD, Landesberg R, DMD, PhD. Osteonecrosis of the Jaw and the Role of Bisphosphonates: A Critical Review. Am J Med 2009; 122: S33-S45
7. Black D, Kelly P, Genant H et al Bisphosphonates and Fractures of the Subtrochanteric or Diaphyseal Femur. N Engl J Med 2010;362:1761-71.
8. Whitaker M, M.D., Guo J, Kehoe T, and Benson G. Bisphosphonates for Osteoporosis — Where Do We Go from Here? N Engl J Med 2012; 366:2048-2051.

SUPLEMENTACIÓN DE CALCIO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Dra. Marcela Barberán*Departamento de Endocrinología, Hospital Clínico Universidad de Chile.*

Los efectos potenciales de una suplementación inadecuada o excesiva de calcio en el riesgo de enfermedades cardiovasculares han recibido una atención creciente los últimos años¹.

El calcio es el catión más abundante en nuestro organismo y además de su rol estructural en el esqueleto es vital para varias funciones biológicas que incluyen la contracción muscular, tono vascular, transmisión nerviosa y varios procesos enzimáticos. Numerosos estudios han mostrado la efectividad de la suplementación de calcio en enlentecer la pérdida de masa ósea en adultos, sin embargo, su influencia en el riesgo de fracturas es aún debatida².

Dado que el calcio no se sintetiza en el ser humano se requiere una ingesta diaria suficiente¹. Recientemente en USA, la IOM (Instituto de Medicina) publicó las recomendaciones de ingesta de calcio diarias según rango de edad: 1000 mg /día para los adultos entre 19 y 50 años y para hombres hasta los 70 años y 1200 mg/día para las mujeres mayores de 51 años y hombres y mujeres mayores de 70 años³. Se recomienda como fuente preferida la ingesta de calcio a través de la dieta debido a su mejor biodisponibilidad y los suplementos de calcio como alternativa para lograr una ingesta adecuada⁴.

Estudios in vitro e in vivo han revelado múltiples mecanismos por los cuales el calcio puede tener efectos favorables en el sistema cardiovascular. El calcio ingerido se puede unir a los ácidos grasos y biliares intestinales disminuyendo su absorción y los niveles de colesterol^{1, 5}. El calcio de la dieta o en suplementos produce down-regulation del sistema renina angiotensina y disminuye el tono vascular con reducciones de la presión arterial menores y transitorias. Además ingestas elevadas suprimen el flujo de calcio del extra al intracelular manteniendo niveles bajos de calcio en el intracelular. A través de este mecanismo, se inhibe la síntesis de ácidos grasos y se activa la lipólisis con efecto anti-obesidad, se estimula la secreción de insulina y su actividad en tejidos periféricos, se inhibe la agregación plaquetaria y los procesos inflamatorios mediados por citocinas⁶.

Por otra parte, ingestas sobre las dosis máximas recomendadas de calcio (mayores a 2 gr/día) pueden producir hipercalcemia y calcificaciones vasculares, aumentando el riesgo cardiovascular, especialmente en pacientes con insuficiencia renal^{1, 3}.

Estudios observacionales en mujeres postmenopáusicas de edad media o ancianas no han mostrado beneficio de la ingesta de calcio (en dieta o suplementos) en disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular (enfermedad coronaria o accidente vascular encefálico)^{1, 2}.

No existen ensayos clínicos que hayan reportado el efecto de los suplementos de calcio en el riesgo de enfermedad cardiovascular como objetivo primario. Análisis secundarios de éstos ensayos sugieren un efecto neutro de asociación entre la ingesta de suplementos de calcio (con o sin vitamina D) en eventos cardiovasculares¹. Para aclarar esta controversia, Bolland et al realizó un metaanálisis de 11 ensayos clínicos de eventos cardiovasculares en estudios randomizados, placebo control con suplementos de calcio (500 -2000 mg) en mujeres postmenopáusicas mayores y encontró un aumento de infarto al miocardio de 27% (HR 1.27, IC 95% 1.01-1.59), no así del riesgo de accidente vascular encefálico o muerte⁷. Estos autores postulan que los suplementos de calcio podrían producir elevaciones transitorias de la calcemia acelerando su precipitación o alterando la función de los inhibidores de la calcificación en los tejidos⁵.

Sin embargo, un estudio de intervención posterior que evaluó hospitalizaciones por enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas y mortalidad en mujeres ancianas randomizadas a suplementos de calcio (1200 mg) en comparación a placebo con seguimiento a 9.5 años, no reportó mayor riesgo de eventos o muerte⁸. En otro metaanálisis reciente de Wang et al, de ensayos clínicos en adultos sanos, no se encontró diferencias en la incidencia de eventos cardiovasculares entre usuarios de suplementos de calcio y placebo¹.

En conclusión, no existe actualmente evidencia suficiente que demuestre que los suplementos de calcio aumentan el riesgo cardiovascular, sin embargo es necesario plantear su uso individualizado.

Suplementación de calcio y riesgo cardiovascular

BIBLIOGRAFÍA

1. - Wang L, Manson J, Sesso H. 2012. Calcium Intake and Risk of Cardiovascular Disease. Am J Cardiovasc Drugs 12(2):105-116
2. - Meier C, Kraenzlin M. 2011. Calcium supplementation, osteoporosis and cardiovascular disease. Swiss Med Wkly; 141:w13260
3. - Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. 2011. The National Academy Press. Disponible en: [http:// www.nap.edu/catalog](http://www.nap.edu/catalog) (consultado en Julio 2012)
4. - Heaney R. 2006. Calcium Intake and Disease Prevention. Arq Bras Endocrinol Metab, 50(4): 685-693
5. - Reid I, Bolland M. 2008. Calcium supplementation and vascular disease. Climateric 11:280–286
6. - Vaskonen T 2003. Dietary minerals and modification of cardiovascular risk factors. Journal of Nutritional Biochemistry, 14: 492–506
7. -Bolland M, Avenell A, Baron J, Grey A, Mac Lennan G, Gamble G, Reid R. 2010. Effect of calcium supplements on risk of myocardial Infarction and cardiovascular events: meta-analysis. BMJ, 341:C3691
8. -Lewis, Kun Zhu, Flicker, Prince 2011. Calcium Supplementation and the Risks of Atherosclerotic Vascular Disease in Older Women: Results of a 5-Year RCT and a 4.5-Year Follow-up. Journal of Bone and Mineral Research, 26(1): 35–41

OSTEOPOROSIS EN EL HOMBRE**Dr. Iván Quevedo L.***Sección Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Chile.*

La osteoporosis en el hombre es una patología subdiagnosticada, a pesar que la fractura osteoporótica es frecuente en el hombre. En EE.UU. alrededor del 20% de los pacientes osteoporóticos son hombres, y el riesgo de fractura osteoporótica (cadera, columna o muñeca) en los hombres mayores de 50 años es de un 13 a 30%. En Chile al analizar los egresos hospitalarios por fractura de cadera en los adultos mayores destaca que el 23% son hombres. Lo anterior constituye un serio problema de salud pública en nuestro país dado que el costo económico directo del tratamiento de fractura de cadera es US\$1000, sin considerar los costos económicos de la rehabilitación, costo familiar y social.

Diferencias entre el desarrollo esquelético de la mujer y el hombre

Las diferencias en la masa ósea entre el hombre y la mujer comienzan aparecer durante la adolescencia cuando se observa que el pico de masa ósea es alcanzado más tardíamente en los hombres. Si bien ambos alcanzan una masa de hueso trabecular similar, los hombres desarrollan un hueso cortical más grueso y huesos más anchos. Con la edad existe un patrón diferente de pérdida de masa ósea entre ambos sexos. La pérdida de hueso trabecular es por adelgazamiento en el hombre y en la mujer es por pérdida de solución de continuidad (perforación), además en el hombre no existe la pérdida acelerada de hueso que ocurre en el climaterio. Se describe que en el hombre existe una menor disminución de la masa muscular (sarcopenia) lo que se refleja en un menor riesgo de caídas. Los factores antes mencionados y una menor esperanza de vida podrían explicar la menor incidencia de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en el hombre.

Factores de riesgo de osteoporosis en el hombre

La Guía Clínica para el manejo de la osteoporosis en el hombre desarrollada por un trabajo conjunto de las Sociedades Americanas y Europea de Endocrinología y Osteología publicadas este año menciona tres grupos de riesgo para osteoporosis en el hombre. Los relacionados con la historia personal y familiar, con el estilo de vida y con patologías crónicas o fármacos.

FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS**Historia personal y familiar**

- Mayor de 70 años
- Raza blanca
- Enflaquecido
- Antecedentes previo de fractura, especialmente después de los 50 años
- Pubertad retardada
- Historia familiar de osteoporosis o padres con fractura osteoporótica

Estilo de vida

- Excesivo consumo de alcohol
- Tabaquismo
- Baja ingesta de calcio y vitamina D
- Sedentarismo

Osteoporosis en el hombre

Patologías y fármacos

- Hipogonadismo, incluyendo el originado por tratamiento del cáncer de próstata
- Hiperparatiroidismo
- Hipercalciuria
- Déficit de vitamina D
- Insuficiencia renal crónica
- Insuficiencia hepática crónica
- Síndrome de mala absorción
- EPOC
- Artritis reumatoidea
- Algunos cánceres
- Fármacos: Prednisona o equivalente en dosis > 7.5 mg/día, anticonvulsivantes, agonistas GnRH

Evaluación del hombre con sospecha de osteoporosis

Una detallada historia clínica permitirá obtener la información si el paciente tiene alguno de los factores de riesgo para osteoporosis. El examen físico que debe incluir altura, peso equilibrio y movilidad, nos orientará si el paciente tiene un mayor riesgo de caída, por ende mayor riesgo de fractura o si ha tenido fracturas vertebrales. Las escalas de riesgo de fractura como el FRAX o Garvan también son útiles, lamentablemente en nuestro país aún no tenemos una escala adaptada a nuestra población.

Se recomienda realizar una densitometría ósea (DMO) de doble fotón de columna y caderas a todos los hombres con algún factor de riesgo de osteoporosis. Existen algunos casos especiales donde la DMO podría ser inadecuadamente interpretada como son aquellos con hiperparatiroidismo o los que están recibiendo tratamiento médico con GnRH agonistas para el cáncer de próstata. En estos casos especiales se sugiere medición de la DMO en el 1/3 distal del radio.

En todo hombre con osteoporosis o que sea considerado para el tratamiento farmacológico de baja masa ósea (osteopenia) se recomienda solicitar: calcemia, fosfatemia, creatininemia, perfil hepático que incluya fosfatasas alcalinas, hemograma, calciuria de 24 hrs., testosterona total y 25- hidroxivitamina D.

Si la historia clínica y el examen físico orienta a una causa específica de osteoporosis se podría solicitar: electroforesis de proteínas, hormonas tiroideas, PTH intacta o estudio de Enfermedad Celíaca.

Es recomendable en el hombre con osteopenia u osteoporosis descartar fracturas vertebrales no diagnosticadas previamente a través de un estudio vertebral densitométrico o radiológico lateral de columna.

Prevención

Todo hombre con riesgo de osteoporosis debería ser tratado para eliminar el o los factores de riesgo si fuese posible. El hombre con riesgo de osteoporosis debería consumir entre 1000 a 1200 mg diarios de calcio, ya sea a través de la alimentación o suplementos de calcio. Los pacientes deberían tener a lo menos un nivel plasmático de 30 ng/ml de vitamina D. Si no fuese así debería ser suplementado con vitamina D. Se sugiere que los hombres con riesgo de osteoporosis realicen sesiones de 30 a 40 minutos de actividad física con carga 3 a 4 veces por semana. Los hombres con riesgo de osteoporosis deberían dejar el hábito tabáquico y reducir la ingesta de alcohol.

Tratamiento

Se recomienda tratamiento farmacológico en los siguientes casos: hombres que hayan tenido fractura vertebral o de cadera a mínimo impacto, aquellos con T- score > a

Osteoporosis en el hombre

2.5 en columna, cadera o cuerpo total que no hayan tenido fractura. Hombres en tratamiento con prednisona o equivalente > 7.5 mg/d. En los que tienen T-score entre -1.0 y < -2.5 que tengan un riesgo > 20% para cualquier fractura o > 3% para fractura de cadera a los 10 años utilizando FRAX (este último punto debería adaptarse según las características de nuestra población).

Se recomienda que los hombres con riesgo de fractura sean tratados con fármacos autorizados por las agencias americanas y europeas (FDA y EMA) para el uso en el tratamiento de la osteoporosis como son: alendronato, risedronato, zoledronato y teriparatide; también está autorizado el uso de denosumab en los hombres tratados por cáncer de próstata. El tratamiento es individualizado, pero se recomienda el uso de zoledronato en hombres con fractura reciente de cadera.

REFERENCIAS

- 1.- Watts N, Adler R, Bilezikian J, et al. Osteoporosis in Men: An endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 97:1802-1822, 2012
- 2.- Drake M, Murad MH, Lane MA, et al. 30 March 2012. Risk factors of osteoporosis related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab doi.10.1210/jc.2011-3058
- 3.- Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, et al. 2010 Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. Ann Intern Med 152:380-390
- 4.- Court-Brown CM, Caesar B 2006 Epidemiology of adult fractures: a review. Injury 37:691-697
- 5.- Wang L, Manson JE, Song Y, Sesso HD 2010 Systematic review: vitamin D and calcium supplementation in prevention of cardiovascular events. Ann Intern Med 152:315-323
- 6.- Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD et al. 2010 Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. J Bone Miner Res 25:2239-2250

Dra. Patricia Tapia Ilabaca*Profesor Asociado de Psiquiatría, Universidad de Chile*

El sexo nos es asignado al nacer y si seremos hombres o mujeres, depende de nuestros genitales externos. En casos dudosos, en personas que tienen genitales de ambos sexos, los que se conoce con el nombre de estados intersexuales, existen parámetros médicos que permiten tomar una decisión.

La mayoría de las veces esto no es un problema y la mayoría de nosotros nos sentimos conformes con el sexo que nos fue asignado. El sexo asignado se asocia a un nombre, a un sexo legal y a un rol que debe ser desempeñado y que varía de acuerdo a la época y a la cultura.

Pero que pasa cuando las personas no se sienten conformes o son infelices con su sexo asignado. Estas personas sienten que su cuerpo no calza con su sexo psicológico. Estas personas son transexuales, es decir su sexo físico no coincide con su sexo psicológico

El término transexual fue introducido por Harry Benjamin en 1951 para referirse a personas que tenían un cuerpo sano y sexualmente definido pero que tenían la convicción de pertenecer al otro sexo. Por su historia de médico internista endocrinólogo, consideraba este trastorno como una enfermedad biológica. No estaba de acuerdo con los psiquiatras de la época que lo consideraban un trastorno psiquiátrico grave. (1)

Los transexuales, han existido siempre, en tiempos antiguos en los cuales no era posible acceder a técnicas sofisticadas de reasignación de sexo las personas que sufrían este trastorno, se vestían y actuaban de acuerdo al sexo deseado, hoy muchos de estos pacientes solicitan tratamiento hormonal o quirúrgico.

El primer caso mediático de reasignación de sexo fue el de Christine Jorgensen, un norteamericano que se sometió a un tratamiento hormonal y a cirugía genital parcial. Este caso fue muy controvertido y su doctor declaró que el tratamiento realizado no pretendía una reasignación de sexo, sino "curar" a Jorgensen de su homosexualidad. En esa época, se suponía que la castración era una terapia en estos casos. (2)

La identidad de género puede definirse como la convicción íntima de pertenecer a un sexo y no a otro. Las personas con trastorno de la identidad de género o "disforia de género" sienten que su sexo físico no calza con su sexo psicológico y quieren adoptar las características y el rol de género al cual sienten que pertenecen. La incongruencia entre el sexo físico y el sexo psicológico provoca sufrimiento y deterioro social, laboral y de otras áreas importantes en la vida del sujeto.

En 1979 se creó la asociación Harry Benjamin, que fijó los estándares para el tratamiento de las personas transexuales o con disforia de género. Definió que los psiquiatras debían decidir la elegibilidad de los candidatos a reasignación de sexo. Todos debían cumplir con los criterios para el diagnóstico de transexualidad.

En 1980 en el DSM III aparece por primera vez el diagnóstico de transexualidad y sus criterios de inclusión. (3)

En Alemania, la ley para transexuales vigente desde el 1/ 1/ de 1981, exige que todos los candidatos a cambio de nombre deben ser evaluados por dos expertos independientes antes de que el tribunal dictamine. Los expertos deben confirmar el diagnóstico de transexual según los criterios del ICD-10.

Diagnostico de transexualidad

En el DSM IV (Manual de diagnóstico de trastornos mentales, IV versión) aparece como Trastorno de la identidad sexual y hay dos componentes básicos para el diagnóstico que corresponden a los criterios A y B. Además exige descartar patología intersexual (criterio C). El sujeto debe presentar malestar clínicamente significativo y/o deterioro social laboral o de otras áreas importantes de la actividad. El DSM es un manual que incluye los criterios clínicos para los diagnósticos psiquiátricos y es estricto, es decir el sujeto debe cumplir todos los criterios establecidos.

El diagnóstico tiene además dos especificadores que deben codificarse aparte. Edad de inicio y orientación sexual. Se debe codificar diferente dependiendo de la edad de inicio, un grupo de inicio en la infancia y otro de inicio en la adolescencia o en la edad adulta.

Enfoque psiquiátrico

En individuos sexualmente maduros se debe especificar orientación sexual, en homosexuales, heterosexuales, bisexuales y asexuales. (Ver Anexo)

Ha habido discusión respecto de si la condición de transexual corresponde a un trastorno psiquiátrico. El DSM considera que la divergencia entre el sexo asignado y el sexo psicológico es per se un trastorno psiquiátrico.

La validez y confiabilidad del diagnóstico son un punto clave, ya que talvez el tratamiento de reasignación de sexo sea uno de los más radicales de la medicina. En la primera década de aplicación de la ley alemana para transexuales se procesaron mil casos y sólo excepcionalmente se requirió de un tercer experto para el dictamen. (5)

El objetivo del diagnóstico es determinar la elegibilidad de los candidatos a reasignación de sexo que incluye: un alto nivel de certeza de que el sujeto es un transexual; que podrá adaptarse a las situaciones médicas, sociales y emocionales que generará la transformación y que la reasignación de sexo mejorará la calidad de vida del sujeto y la vivencia de si mismo. (6)

El trastorno de identidad sexual o disforia de género se caracteriza por la convicción de ser y sentirse del otro sexo, no sólo por la creencia de pertenecer al otro sexo como ocurriría en una idea delirante. El transvestismo en estos pacientes no tiene como finalidad obtener excitación sexual, como ocurre en el fetichismo transvestista. Tienen conductas cruzadas de género, porque desean vivir en el rol del otro sexo y adoptar el papel social y el aspecto físico del otro sexo.

Actualmente hay discusión respecto a si la condición transexual es per se una enfermedad psiquiátrica y si todos los criterios del DSM son necesarios para el diagnóstico. Por ejemplo puede haber transexuales que no busquen la cirugía, o que no sufran de grados importantes de deterioro debido a su condición. Por otro lado los transexuales operados cumplen aún con los criterios del DSM IV, ya que los criterios están referidos al sexo de nacimiento.

La reasignación de sexo requiere de la intervención médica y por esta razón un enfoque médico de la condición es la única salida para quienes buscan este tratamiento.

REFERENCIAS

- 1.-Green R Robert Stoller Sex and Gender :40 years On. Arch Sex Behav (2010) 39: 1457-1465.
 - 2.-Cohen-Kettenis PT; Pfafflin F. The DSM Diagnostic Criteria for gender Identity Disorder in Adolescents and Adults. Arch Sex Behav (2010) 39; 499-513
 - 3.-American Psychiatric Association (1980) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd ed.) Washington, DC.
 - 4.--American Psychiatric Association (2000) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.) Washington, DC.
 - 5.-Weitze,C., Osburg, Empirical data on epidemiology and application of the German transsexuals act during is first ten years. International Journal of Transgenderism,1998(on line) Available: [http:// www..symposium.com/ijtc0303.htm](http://www.symposium.com/ijtc0303.htm)
 - 6.-Johnson,T.W., Brett, M.A., Roberts, L.F., Wassersug, R,J. (2007)
- Eunuchs in contemporary society: Characterizing men who are voluntarily castrated (part I) Journal of Sexual Medicine, 4, 930-945.

Enfoque psiquiátrico

ANEXO

Criterios DSM IV Trastornos de la identidad sexual

A.- Identificación acusada y persistente con el otro sexo (no sólo el deseo de obtener las supuestas ventajas relacionadas con las costumbres culturales) Puede ser desde un deseo declarado de "ser" del otro sexo o pasar por ser miembro del otro sexo o vivir o ser tratado como perteneciente al otro sexo hasta la convicción de que el o ella tienen los sentimientos y reacciones típicas del otro sexo

En los niños el trastorno se manifiesta por 4 o más de los siguientes

- Deseos repetidos de ser o insistencia en que uno es del otro sexo
- Preferencia transvestista
- Preferencia marcada por el papel del otro sexo o fantasías de pertenecer al otro sexo
- Deseo intenso de participar en los juegos y en los pasatiempos del otro sexo
- Preferencia marcada por compañeros del otro sexo

B,- Malestar persistente con el propio sexo o sentimientos de inadecuación con su rol.

El criterio B en los niños

Sentimientos de que el pene o los testículos son horribles o van a desaparecer, de que sería mejor no tener pene. Aversión hacia los juegos violentos y rechazo de los juguetes, juegos y actividades propias de los niños.

Rechazo a orinar en posición sentada, sentimientos de tener o de presentar en el futuro un pene, de no querer poseer pechos ni tener regla o aversión acentuada hacia la ropa femenina.

Criterio B en los adolescentes y adultos

Preocupación por eliminar las características sexuales primarias y secundarias (pedir tratamiento hormonal, quirúrgico u otros procedimientos para modificar físicamente los rasgos sexuales de esta manera parecerse al otro sexo) o creer que se nació con el sexo equivocado.

C. La alteración no coexiste con una enfermedad intersexual.

D. La alteración provoca malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

Orientación sexual

El DSM los clasifica en subtipos homosexual, heterosexual, bisexual y asexual

El tema de si la orientación sexual es fundamental para definir a un transexual "genuino" está en discusión. Históricamente se ha considerado como genuinos a los de orientación homosexual respecto a su sexo de nacimiento.

MANEJO ENDOCRINO: REVISIÓN DE GUÍAS CLÍNICAS**Dr. Rafael Ríos S.***Fundación Arturo López Pérez.*

La disforia de género (SDG) o transexualismo es una rara y compleja condición en que las personas con un genotipo y fenotipo determinado, se identifican con el género opuesto, el 75% son hombres biológicos que se identifican como mujeres y desean la reasignación a sexo femenino (disforia FEMENINA) y el 25% son mujeres que desean ser varones (disforia MASCULINA). El diagnóstico es clínico y debe ser realizado por un psiquiatra calificado según los criterios del DSM IV. La causa sigue siendo desconocida.

Los dos principales objetivos de la terapia hormonal son:

- 1) reducir los niveles de las hormonas endógenas y las características sexuales secundarias del sexo y género biológico.
- 2) Reemplazar e las hormonas con aquellos del sexo REASIGNADO utilizando los principios de tratamiento de reemplazo hormonal de pacientes hipogonadales.

Ambos objetivos deben ser logrados bajo la premisa de SEGURIDAD Y EFICIENCIA, por ende deben compatibilizar MINIMIZAR LOS RIESGOS médicos de la terapia cruzada con esteroides sexuales, y el difícil dilema de equilibrar estos riesgos médicos y la necesidad de una adecuada VELOCIDAD de los cambios.

EVALUACION POR ENDOCRINOLOGICA INICIAL

Se recomienda confirmar los criterios diagnósticos mínimos de Transexualismo (DSM IV)

y no tratar a nadie sin una evaluación y derivación psiquiátrica. La responsabilidad del diagnóstico es de un profesional de salud mental, psiquiatra y debe ser documentado.

La experiencia de vida previa mínima de 3 meses asumiendo el rol de identidad asignado es un requisito mínimo RECOMENDABLE, pero es difícil de lograr en nuestro medio, debe ser sugerido en concordancia con el psiquiatra o psicólogo.

La evaluación inicial debe contemplar la búsqueda condiciones médicas que pueden ser exacerbadas por la terapia hormonal cruzada (riesgos metabólicos, cuagulopatías, Hepatopatías, cardiovascular, lípidos, cáncer hormono sensibles, antecedentes familiares ,etc). En el caso de transexualismo masculino es recomendable una evaluación ecográfica de ovario ,útero y mamaria inicial.

La evaluación Hormonal básica es importante para definir el estado previo, muchos pacientes consultan con terapias ya iniciadas, en dosis inadecuadas o intermitentes, la recomendación es evaluar caso a caso, lo ideal es partir de cero.

SEGUIMIENTO

Sugerimos que se mantengan los niveles de hormonas sexuales en el rango fisiológico normal para el género deseado. (150-200pg/ml de estradiol-<50ng/ml testosterona Disforia Femenina)(Testosterona >300ng/ml ,Estradiol <50pg/ml) La evaluación debe realizarse cada 3 meses. los cambios físicos inducidos por el tratamiento hormonal cruzado ,siguen un patrón establecido ,siendo esperable cambios mas rápidos y otros mucho más lentos, no es recomendable tratar de acelerar cambios con dosis mayores a las recomendadas de hormonas, solo se aumentan los riesgos asociados. NO olvidar que hay que monitorear PROLACTINA y PSA a largo plazo en la disforia femenina.

DISFORIA DE GENERO FEMENINO

El estrógeno es la piedra angular de la feminización de las personas .pueden usarse distintas vías según el riesgo personal, peso edad etc.

Estrógenos: Oral: 2.0–6.0 mg/d

Manejo Endocrino: Revisión de Guías Clínicas

Transdérmico: estradiol parche 0.1– 0,4 mg diario

IM 5 – 20 mg im cada 2 semanas

La vía oral es la preferida, salvo personas de más de 40 años sobretodo portadoras de daño hepático crónico, hígado graso con esteatohepatitis o contraindicaciones formales para el uso de estrógenos (cuagulopatías, trombo filia etc.) En estos casos la dosificación transdermica se considera lo mas seguro y recomendable.

La supresión de la testosterona es un objetivo básico a alcanzar los primeros meses de terapia ,y de no ser posible La supresión de los niveles de testosterona a niveles femeninos normales, se puede recurrir a terapias supresoras alternativas.

Es necesario insistir en el control de peso ,IMC MENOR de 25,Cintura menor de 90cm,REDUCIR LA GRASA CORPORAL A MENOS DE 30%.Y DEJAR DE FUMAR

ANTIANDROGENOS

Todos los antiandrógenos pueden potenciar sinérgicamente el efecto del estradiol en la feminización, no hay ninguno que sea superior en potencia y perfil de riesgo, por lo que se puede recomendar el uso combinado antiandrógenos .

Espironolactona 100 a 200 mg/d

Ciproterona acetato b 50-100 mg/d

FLutamida

GnRH agonista 3.75 mg sc mensual

LA GONADECTOMIA es la medida terapéutica específica mas potente del punto de vista clínico y psicológico, pero No es recomendada desde el inicio, sino que después de cumplir con las etapas de desarrollo y vida adecuadas y una feminización minima de 6 meses.

ANTICONCEPTIVOS

Su utilización debe considerar la sumatoria de efectos de los Antiandrógenos y el estradiol a dosis altas, en aquellos pacientes muy resistententes a la feminización los ACO pueden utilizarse con el estradiol.

PROGESTERONA Y PROGESTÁGENOS

Puede ayudar a un mejor crecimiento mamario y menor tensión mamaria en algunos

pacientes. Sin embargo, el efecto clínico de progestágenos no es evidente salvo en

pequeños estudios observacionales . La combinación de estrógeno y progestina , aumenta el riesgo de enfermedades coronarias, accidentes cerebrovasculares, embolia pulmonar y cáncer de mama invasivo .

DISFORIA DE GENERO MASCULINO

La testosterona es la hormona clave en la personas transexuales con síndrome de disforia de genero mujer a hombre para lograr el desarrollo de características sexuales secundarias masculinas. Hay que considerar que la respuesta personal a la androgenización es variable y dependerá de condiciones genéticas, como por ejemplo: la sensibilidad de los receptores de andrógenos o la capacidad del organismo para sintetizar estrógenos desde un origen androgenico, por medio de las enzimas aromatasas . Es conocido que la obesidad o el aumento de grasa corporal condicionan un aumento de la aromatización de la testosterona, además del aumento de los riesgos inherentes al exceso de testosterona en un organismo diseñado para soportar valores más bajos de esta hormona. La premisa de baja de peso, ejercicio, no

Manejo Endocrino: Revisión de Guías Clínicas

fumar, baja ingesta de azúcar y grasas saturadas ,es decir hábitos saludables es aplicable en ambas disforias de genero.

TESTOSTERONA

Undecanoato de testosterona 1000mg/ cd 3meses

Enantato de testoterona 150-200mg/2-3 semanas

Testosterona micronizada 5gr/gel uso una- dos veces al día

INHIBIDORES DE AROMATASAS

Letrozole 1,5-2 mg/cd 2 días-semanal

Los riesgos pueden ser subestimados, la combinación de aumento de peso, disminución de la sensibilidad a la insulina, perfil lipídico alterado y aumento del hematocrito deben ser monitoreados para prevenir eventos cardíacos y trombo ticos. La GONADECTOMIA debe ser recomendada pues reduce la incidencia de ovario poliquístico y cáncer del endometrio ,y la MASTECTOMIA puede ser recomendable que se realice en conjunto con la gonadectomia y histerectomía. NO ES RECOMENDABLE MANTENER UTERO.

MANEJO EN ADOLESCENTE

La indicación de terapia hormonal reversa en adolescentes es compleja y en Chile las guías recomiendan realizarlo de los 18 años para adelante y no tenemos experiencia . En la literatura se recomienda el Retraso de la pubertad con agonistas de GnRH , hasta lograr una edad superior a 18 años,la ventaja desde el punto de vista de los caracteres sexuales secundarios es muy evidente.

Bibliografía

Guías clínicas de DISFORIA DEGENERERO,MINISTERIO DE SALUD 2010

Transsexual guidness ,Endocrine Society ,2009

World Professional Association for Transgender Healthwww.wpath.org/

MANEJO DE DISLIPIDEMIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Dra. Sylvia Asenjo M.
Universidad De Concepción.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) lideran la morbilidad y mortalidad en los países desarrollados (1). En Chile también son la primera causa de mortalidad, representan cerca de un tercio de todas las muertes con más de 24.000 defunciones anuales. Los principales componentes de la mortalidad son las enfermedades isquémicas del corazón y las cerebrovasculares (2).

La aterosclerosis es la principal causa de ECV, diferentes factores contribuyen a su desarrollo, siendo las dislipidemias un importante factor involucrado en este proceso.

Si bien la ECV se manifiesta clínicamente en la vida adulta diversos estudios anatomopatológicos, epidemiológicos y clínicos han puesto en evidencia que el proceso aterosclerótico comienza precozmente. Existe información sobre la presencia de estrías de grasa en la íntima de arterias en autopsias realizadas en adolescentes y sujetos jóvenes (3).

Estas estrías lipídicas compuestas por acumulación de macrófagos ricos en ésteres de colesterol situadas en la íntima de las arterias constituyen las células espumosas, y evolucionan progresivamente a una placa fibrosa responsable de los eventos cardiovasculares, ya sea por obstrucción del lumen arterial o por erosión de la misma, liberación de sustancias trombogénicas y formación de coágulos sanguíneos.(4)

El estudio multicéntrico "Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth" (PDAY) evidenció la relación entre aterosclerosis y dislipidemia junto a otros factores de riesgo de ECV (5). Otra investigación demostró en jóvenes de 18 años de edad promedio que la extensión de estrías grasas en la aorta se correlacionó directamente con los niveles premortem de colesterol total (Col-T) y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) independiente de la etnia, sexo y edad (6).

Estudios de cohorte como el de "Muscatine" y "Bogalusa" han demostrado correlación positiva entre factores de riesgo cardiovascular presentes en la niñez y lesiones vasculares preclínicas expresadas por un mayor espesor de la íntima media de la arteria carótida y femoral en vida adulta respectivamente (7)(8).

El estudio longitudinal de riesgo cardiovascular "Young Finns Study" incluyó a 2204 niños y adolescentes que fueron seguidos por 27 años, reveló que las concentraciones de colesterol sanguíneo a esta edad pueden ser predictivas de los valores de colesterol en la vida adulta. Estos valores se correlacionaron con los encontrados a las edades de 30 y 45 años (9). El Bogalusa Heart Study, en un seguimiento de 12 años a un total de 1.586 niños de 8 a 14 años, reveló que aproximadamente el 50 % de aquellos, con C-T o C-LDL sobre el percentil 75 lo mantenía en la vida adulta (10).

Pesquisa De Dislipidemias

Los estudios epidemiológicos descritos y numerosos más avalan la pesquisa de dislipidemia en edad pediátrica. Desde hace más de 20 años grupos de expertos han sugerido identificar niños y adolescentes en riesgo de desarrollar aterosclerosis temprana, basados principalmente en las recomendaciones establecidas por el panel de pediátrico del "National Cholesterol Education Program" (NCEP). Las guías originales del año 1992, tenían como objetivo exclusivo identificar aquellos niños portadores concentraciones elevadas de C-LDL (11).

La Asociación Americana de Pediatría (AAP), en el año 2008, recomendó el estudio selectivo basado en la historia familiar de aterosclerosis temprana e hiperlipidemia al igual que la existencia de factores de riesgo personales como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial (12).

Posteriormente, en el año 2011, el grupo de expertos del "National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)" proponen recomendaciones basadas en la evidencia las que fueron adoptadas por la AAP y publican la guía actualmente vigente: Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, la que será comentada a continuación (13).

Manejo de Dislipidemia en Niños y Adolescentes

Por primera vez se recomienda la pesquisa universal de los trastornos lipídicos inicialmente entre los 9 y 11 años y posteriormente entre los 17 y 21 años. La pesquisa selectiva mantiene su indicación en niños mayores de 2 años con mayor riesgo cardiovascular definido por la historia familiar de aterosclerosis temprana o $CT \geq 240 \text{ mg/dl}$, factores de riesgo personales, enfermedades de alto riesgo como síndrome nefrótico, enfermedades renales crónicas, trasplante cardíaco, antecedente de enfermedad de Kawasaki, hipotiroidismo.

Las guías originales estaban orientadas a identificar sólo a aquellos niños con C-LDL elevado. Los cambios epidemiológicos con una alta prevalencia de obesidad han llevado a un patrón dislipidémico caracterizado por aumento de los triglicéridos (TG), reducción del C-HDL y elevación de C-LDL.

Para la pesquisa general se propone medir CT y el C-HDL con el propósito de calcular el C-noHDL, (CT menos C-HDL). Esta determinación ha demostrado ser un buen predictor independiente de ECV en adultos y tiene la ventaja de poder prescindir del ayuno para su medición, lo que constituye una ventaja en la práctica clínica. Para el manejo de los portadores de dislipidemia el perfil lipídico de ayuno es el examen de elección.

Valores del perfil lipídico considerados altos equivalen al percentil 95 son los siguientes: $CT \geq 200 \text{ mg/dl}$, $C\text{-LDL} \geq 130 \text{ mg/dl}$, $C\text{-no HDL} \geq 145 \text{ mg/dl}$, y $Apo B \geq 110 \text{ mg/dl}$

Los valores altos para TG dependen de la edad, hasta los 9 años, $TG \geq 100 \text{ mg/dl}$, de 10 a 19 años $TG \geq 130 \text{ mg/dl}$.

Para el C-HDL se estima anormal un valor bajo el percentil 10, este corresponde a $C\text{-HDL} < 40 \text{ mg/dl}$, igualmente para la apolipoproteína A-I un valor $< 115 \text{ mg/dl}$.

Manejo Actual De Dislipidemias En Niños Y Adolescentes.

El primer paso se mantiene focalizado en el manejo nutricional y la actividad física.

En niños con C-LDL elevado, corresponde indicar dieta con aporte de grasas saturadas $< 7\%$ de las calorías totales y colesterol de la dieta no superior a 200 mg/día (evidencia A).

En niños con elevación de TG reducir el aporte de carbohidratos simples .asociar con aumento de carbohidratos complejos y consumo de pescados para incrementar aporte ácidos grasos $\Omega 3$.

Farmacoterapia

La indicación de tratamiento farmacológico de "NHLBI Integrated Guidelines" se plantea si el C-LDL es $\geq 190 \text{ mg/dl}$ después, de 6 o más meses de manejo nutricional y estilo de vida saludable en niños de 10 o más años, en ausencia de factores de riesgo adicionales o historia familiar enfermedad aterosclerótica precoz. En presencia de otros factores de riesgo historia familiar positiva el manejo farmacológico se aconseja frente a un $C\text{-LDL} \geq 160 \text{ mg/dl}$. En niños con $C\text{-LDL} > 500 \text{ mg/dl}$, generalmente portadores de hipercolesterolemia familiar se puede considerar tratamiento farmacológico a edades menores.

Al igual que en adultos de primera línea se indican estatinas para reducir C-LDL.

No se han demostrado efectos adversos en crecimiento y desarrollo puberal. La eficacia es semejante a lo publicado en adultos, igualmente se debe controlar las enzimas hepáticas y vigilar la presencia de miopatías (evidencia A). Se pueden indicar secuestrantes de ácidos biliares como tratamiento complementario, sin efectos adversos (evidencia B).

En el manejo de hipertrigliceridemia se observa respuesta satisfactoria con las medidas nutricionales.

Manejo de Dislipidemia en Niños y Adolescentes

La experiencia en terapia con ácidos grasos $\Omega 3$ de aceite de pescado, es insuficiente se aconseja, indicar frente $TG > 200-400$ mg/dl (evidencia D). En relación a niacinas y fibratos la experiencia publicada en niños y adolescentes también es muy limitada, aquellos con $TG > 500$ mg deben ser manejados por especialista, frente a una potencial indicación farmacológica (evidencia D).

Finalmente cabe señalar que se requieren más estudios que amplíen las evidencias tanto en pesquisa como manejo de dislipidemias en niños y adolescentes.

Bibliografía

- 1.-Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics–2011 update: report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(4):e18–209
- 2.-DEIS , Estadísticas de Salud 2011.MINSAL
- 3.- Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. Implications for prevention from the pathobiological determinants of atherosclerosis in youth study. *JAMA*. 1999;281:727-735.
- 4.- Kragel AH, Gertz SD, Roberts WC.Morphologic comparison of frequency and types of acute lesions in the major epicardial coronary arteries in unstable angina pectoris, sudden coronary death and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Sep;18(3):801-8.
- 5.-McGill HC Jr, McMahan CA. Determinants of atherosclerosis in the young. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. *Am J Cardiol* 1998;82(10B):30T–6T.
- 6.-Newman WP III, Freedman DS, Voors AW, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis: the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. 1986;314:138–144.
- 7.(Davis PH, Dawson JD, Riley WA, et al. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: the Muscatine Study. *Circulation* 2001;104(23):2815–9.
- 8.- Paul TK, Srinivasan SR, Wei C, et al. Cardiovascular risk profile of asymptomatic healthy young adults with increased femoral artery intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *Am J Med Sci* 2005;330(3):105–10.
- 9.Juhola J, Magnussen CG, Viikari JS, et al. Tracking of serum lipid levels, blood pressure, and body mass index from childhood to adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *J Pediatr* 2011;159(4):584–90.
- 10.-Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, et al. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Am J Epidemiol* 1991;133(9):884–99.
- 11.- National Cholesterol Education Program (NCEP): highlights of the report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992;89(3):495–501.
- 12 .-Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122(1):198–208.
- 13.- HEALTH AND RISK REDUCTION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS EXPERT PANEL ON INTEGRATED GUIDELINES FOR CARDIOVASCULAR *Pediatrics* 2011;128;S213c

USO DE ESTATINAS Y RIESGO DE DIABETES MELLITUS INCIDENTE. ANÁLISIS METODOLÓGICO DEL PROBLEMA

Jorge Sapunar Z MD, Msc

Endocrinología, Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera.

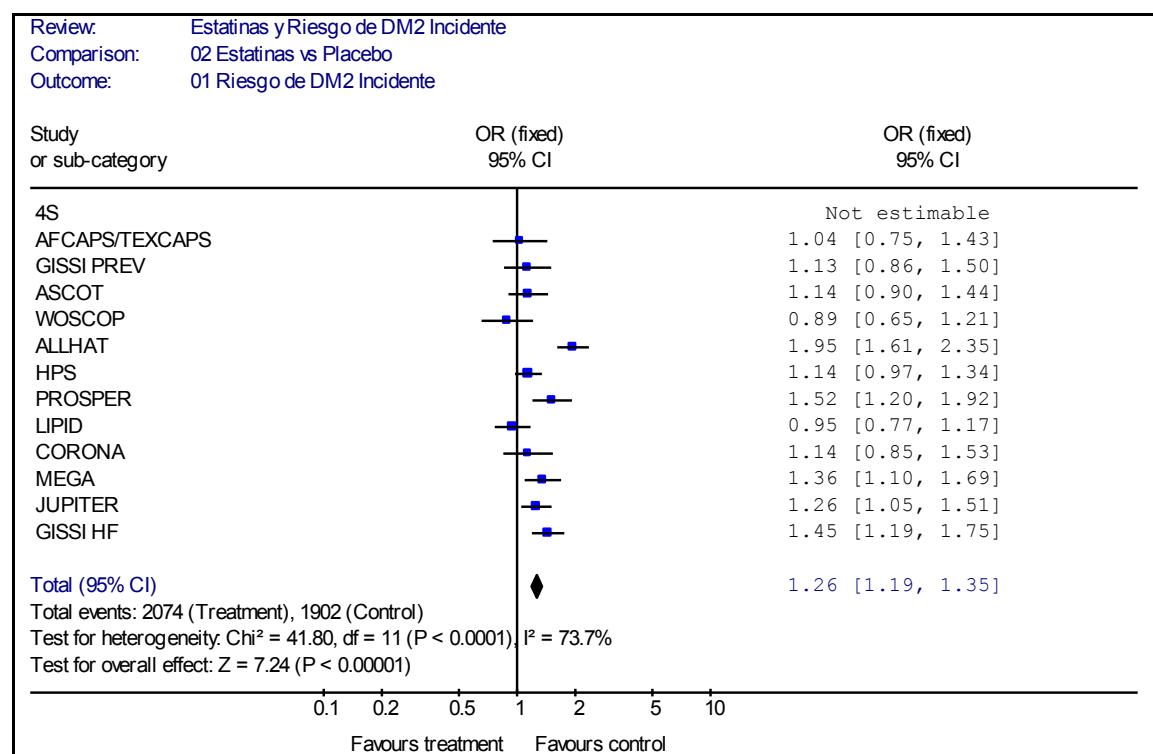
El año 2008 se comunicaron los resultados del estudio JUPITER, cuyo propósito fue evaluar el efecto de rosuvastatina en el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con PCR ultrasensible elevada (1). Uno de los criterios de exclusión del estudio fue padecer diabetes mellitus. Entre los resultados relacionados con el reporte de efectos adversos se encontró que los sujetos con rosuvastatina tenían un RR de diabetes mellitus incidente de 1,25 (IC 95% 1.04 a 1,49 $p=0,013$). El NNT para el desenlace fue 164,8. En el mismo estudio el RR para desarrollar cualquier evento cardiovascular con rosuvastatina fue 0.56 (IC 95% 0.46 a 0.69 $p<0.00001$). El NNT para este desenlace fue 76,92. En otras palabras por cada 2 pacientes con PCR ultrasensible elevada en que la rosuvastatina evitaría un evento cardiovascular habría un paciente que debutaría con diabetes mellitus.

Este hecho motivó la revisión de los ensayos clínicos con estatinas disponibles y la realización de varias revisiones sistemáticas.

Si consideramos el desarrollo de diabetes mellitus como un efecto adverso de la terapia con estatinas, poder evaluar de la mejor forma tal asociación resulta metodológicamente difícil. No podemos proponer un ensayo clínico para este desenlace porque no es ético hacer un estudio intervencional para explorar un efecto adverso. Lo habitual es utilizar un estudio observacional en que se haya excluido la diabetes prevalente y se consignen los nuevos casos de diabetes en el seguimiento. Lamentablemente la posibilidad de controlar todas las variables asociadas al riesgo de desarrollar diabetes en las cohortes con y sin estatinas es a menudo imposible y tendremos sesgo. Otra alternativa es utilizar el reporte de efectos adversos de un ensayo clínico diseñado para otro propósito y en que se hayan excluido los sujetos con diabetes mellitus prevalente, como el caso del estudio JUPITER. La limitación de esta estrategia es que el JUPITER no fue controlado por variables que afecten el riesgo de diabetes mellitus incidente y que el reporte de efectos adversos carece de la confiabilidad de la detección analítica del evento.

El año 2010 Sattar y colaboradores (2) comunicaron los resultados de una revisión sistemática de las bases Medline, Embase y Cochrane Central Register of Controlled Trials. Encontraron 13 ensayos clínicos de estatinas, con 91.140 participantes en conjunto, de los cuales 4278 asignados a hipolipemiantes y 2226 controles desarrollaron diabetes mellitus en un período de seguimiento promedio de 4 años. Al condensar los datos en meta-análisis, la terapia con estatinas se asoció con aumento en el riesgo de diabetes mellitus incidente de 9% respecto al control (OR 1,09; IC 95% 1,02–1,17). En el gráfico de bosque del meta-análisis general se aprecia cierta heterogeneidad en los resultados de los estudios originales. Solamente los estudios JUPITER (1) y PROSPER (3) encontraron un aumento significativo en el riesgo de diabetes mellitus incidente (OR 1,26 IC 95% 1,04–1,51 y OR 1,32 IC 95% 1,03–1,69 respectivamente). De los 11 estudios restantes 4 encontraron una tendencia a la protección (4-7). Al re-analizar los datos del meta-análisis en el programa Review Manager 5 (Figura 1) encontramos heterogeneidad ($p<0,0001$) e inconsistencia ($I^2 73,7\%$), a pesar de señalado por Sattar y colaboradores (2).

Figura 1.



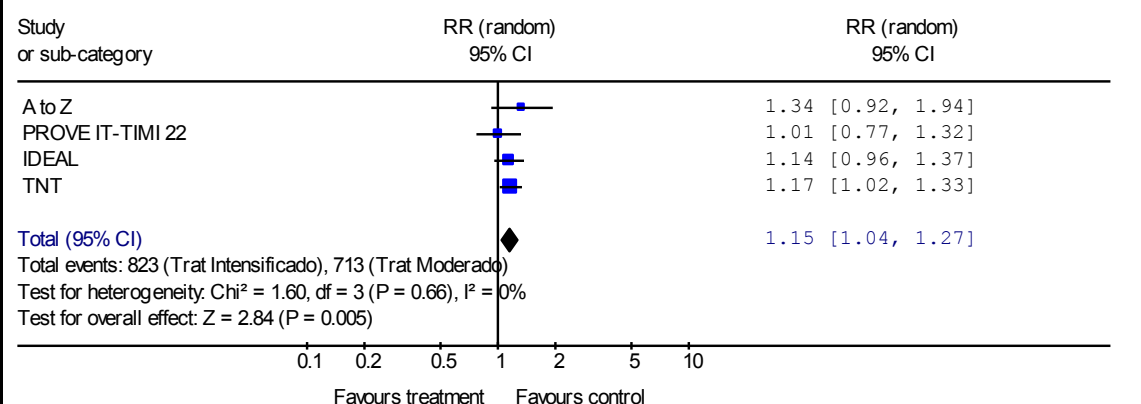
Uso de estatinas y riesgo de diabetes mellitus incidente. Análisis metodológico del problema

Los autores realizaron también meta-análisis por sub-grupos para cada estatina. En algunos casos había sólo un estudio por droga (Atorvastatina y lovastatina); en aquellas con varios estudios (Rosuvastatina, Pravastatina, Simvastatina) se observó una tendencia al aumento del riesgo que sólo fue significativo y consistente con rosuvastatina. Al analizar el efecto en el riesgo de diabetes mellitus incidente de variables continuas como edad, IMC y nivel de colesterol LDL, mediante meta-regresión, sólo se encontró que la variable edad se relacionaba con el mencionado riesgo.

Otro aspecto de interés es la relación entre el efecto de las estatinas en el riesgo de diabetes incidente y la modalidad de tratamiento. Para ello realizamos un meta-análisis de los estudios originales que han comparado tratamientos con estatinas moderados e intensivos. En la figura 2 se puede apreciar que los tratamientos intensificados tienen un 15% más de riesgo de diabetes incidente que los convencionales (RR 1,15 IC 95% 1,04-1,27 p 0,005). Este análisis fue consistente y homogéneo (I^2 0%, Q Cochrane $p=0,66$). En el caso del estudio TNT (8), el NNT para tener un caso de diabetes mellitus incidente es 62 y NNT para prevenir un evento cardiovascular es 45. En otras palabras, aproximadamente por 4 eventos cardiovasculares prevenidos por utilizar 80 mg de atorvastatina en lugar de 10 mg en sujetos con enfermedad coronaria estable debutarían 3 diabetes mellitus.

Independientemente de las consideraciones metodológicas referentes a evaluar un desenlace mediante estudios que no fueron diseñados con este objetivo y que en el análisis conjunto buena parte del efecto observado es atribuible a los resultados de 2 estudios (JUPITER y PROSPER), la mayor parte de los expertos han señalado que desde una perspectiva clínica los importantes beneficios de las estatinas en el riesgo cardiovascular superaran un eventual aumento en el riesgo de diabetes mellitus incidente.

Review: Estatinas y Riesgo de DM2 Incidente
Comparison: 01 Tratamiento Intensivo vs Moderado con Estatinas
Outcome: 01 DM 2 Incidente



BIBLIOGRAFÍA

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–207.
2. Sattar N et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–42.
3. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–30.
4. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001; 103: 357–62.
5. Keech A, Colquhoun D, Best J, et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose—results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 2713–21.
6. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–22.
7. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231–39.
8. La Rosa JC et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–35.
9. Cannon CP et al. Comparison of Intensive and Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:

HIPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA**Dra. Ada Cuevas Marin***Departamento de Nutrición, Clínica Las Condes.*

Se define hipertrigliceridemia (HTG) severa a una elevación de los niveles de triglicéridos plasmáticos por sobre 1000 mg/dl, lo cual se asocia a riesgo de pancreatitis aguda y enfermedad cardiovascular.

Esta condición es poco frecuente y en la gran mayoría de los casos es causada por una combinación de factores hereditarios y secundarios.

Los trastornos genéticos que ocasionan hipertrigliceridemia incluyen la hiperlipemia familiar combinada, la hipertrigliceridemia familiar, la enfermedad de remoción de remanentes (dislipidemia tipo 3), la deficiencia de lipasa lipoproteica o de apolipoproteína CII y mutaciones de la apolipoproteína A5. Las causas secundarias más frecuentes de hipertrigliceridemia incluyen la diabetes mellitus mal controlada, obesidad, hipotiroidismo, dietas ricas en grasas y carbohidratos simples, consumo excesivo de alcohol y algunos fármacos tales como tiazidas, beta-bloqueadores, estrógenos orales, retinoides y agentes retrovirales.

Los pacientes con HTG severa pueden ser asintomáticos o presentar síntomas y signos clásicos tales como dolor abdominal o pancreatitis, xantomas eruptivos o palmares y lipemia retinales.

La complicación más importante y grave es la pancreatitis aguda, la cual puede incluso llevar a necrosis pancreática y muerte. Aproximadamente un 10% de las pancreatitis aguda son debidas a HTG severa, siendo la segunda causa después de la coledocistitis y el consumo excesivo de alcohol.

Los mecanismos que explican la asociación de HTG severa con pancreatitis incluyen una excesiva liberación de ácidos grasos libres producto de la degradación de los triglicéridos que inducen inflamación pancreática y liberación de citoquinas. Por otra parte los quilomicrones producen una hiperviscosidad sanguínea que puede favorecer la isquemia del páncreas.

Se acepta que niveles de triglicéridos por sobre 1000 mg/dl pueden gatillar pancreatitis aguda, sin embargo este limite es arbitrario y la gran mayoría ocurre con niveles por sobre 1500 a 2000 mg/dl.

El tratamiento de la HTG severa incluye medidas dietarias y fármacos hipolipemiantes, tales como uso de triglicéridos de cadena media, fibratos, ácidos grasos omega 3 y ácido nicotínico. Sin embargo, estas drogas demoran en ejercer su efecto o no tienen una suficiente potencia como para reducir los triglicéridos en forma rápida.

Así, otras opciones de acción más rápida incluyen el uso de insulina y/o heparina y la aféresis. La insulina activa la lipasa lipoproteica lo cual lleva a una rápida degradación de los quilomicrones. La insulina es especialmente útil en pacientes diabéticos mal controlados, pero también puede ser usado en no diabéticos. La heparina estimula la liberación de lipasa lipoproteica endotelial hacia la circulación, no obstante su uso y utilidad es más controversial, dado que puede repletar las reservas plasmáticas de esta enzima.

La plasmaféresis induce un rápido descenso de los triglicéridos plasmáticos, pero debe ser realizada precozmente, para obtener los mejores resultados y las veces necesarias hasta que se logren niveles de triglicéridos bajo 500 mg/dl.

Posteriormente se debe continuar con medidas dietarias y fármacos hipolipemiantes, en forma permanente en la gran mayoría de los casos.

TRABAJOS LIBRES ORALES



Trabajos Libres Orales

Jueves 11 de Octubre

SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES

Presidentes de Mesa: Dra. Verónica Mujica – Dra. Cecilia Vargas

DIABETES | Salón Río Valdivia

- TL1** **PROTEINA C REACTIVA (PCR) DURANTE EL CICLO MENSTRUAL DE ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1 (DM1)**
Merino PM^{1,2}, Martínez D², López P², Pérez-Bravo F³, Iñiguez G², Castro A², Cassorla F², Codner E²
¹ Departamento de Pediatría, Campus Centro, Escuela de Medicina, Universidad de Chile ² Instituto de Investigación Materno Infantil, Universidad de Chile ³ Laboratorio de Nutrición, Departamento de Nutrición, Escuela de Medicina Universidad de Chile
- TL2** **ASOCIACIÓN ENTRE ESTADO INFLAMATORIO Y NUTRICIÓN DE HIERRO EN SUJETOS CON DIABETES MELLITUS Y OBESIDAD**
Daniela Hormazábal, Mónica Andrews, Ingrid Acevedo, Néstor Soto, y Miguel Arredondo
Laboratorio de Micronutrientes, INTA, Universidad de Chile. Servicio Endocrinología, Hospital San Borja Arriarán.
- TL3** **EFFECTO DE LA INGESTA AGUDA DE VANILINA SOBRE LA CONCENTRACIÓN SANGUÍNEA DE GLUTATION Y RESISTENCIA INSULÍNICA EN SUJETOS DELGADOS Y OBESOS**
José E. Galgani, Giannella Leonelli, Karla Vásquez, Alejandra Espinosa, Fernando Carrasco
Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile
- TL4** **RESISTENCIA A LA INSULINA EN OBESIDAD INFANTIL EVALUADA EN UN MODELO BIOLÓGICO IN VITRO**
Paulina Bustos, Karen Toledo, ** Katia Sáez, *Sylvia Asenjo
*Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad Farmacia, *Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, **Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción.*
- TL5** **EFFECTO DE LA MODALIDAD DE LACTANCIA EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y PARÁMETROS METABÓLICOS EN LACTANTES HIJOS DE MADRES OBESAS**
Jorge Sapunar, Sergio Muñoz, Marcela Molina, Martín Alanís, Claudia Cartes, Javiera Pineda, Jaime Inostroza
Centro de Excelencia CIGES, Departamento de Medicina Interna, Departamento de Pediatría y Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de La Frontera.



Trabajos Libres Orales

Jueves 11 de Octubre

SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES

Presidentes de Mesa: Dra. Isabel Torrealba - Dra. María Eugenia Willshaw

PEDIATRÍA | Salón Río Cruces

- TL6** DIFERENCIAS EN LA EXPRESION GÉNICA DE KLOTHO EN PLACENTAS DE RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO NACIDOS PEQUEÑOS, ADECUADOS Y GRANDES PARA SU EDAD GESTACIONAL. RELACIÓN CON PESO Y TALLA DE NACIMIENTO
Andy Torres, María Cecilia Johnson, María Angélica Boric, Juan José Castro, Verónica Mericq, Fernando Cassorla, Germán Iñiguez
IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
- TL7** KLOTHO INHIBE LA FOSFORILACIÓN DE IGF-IR, AKT Y ERK1/2 INDUCIDA POR IGF-I EN PLACENTA HUMANA DE TÉRMINO
Germán Iñiguez, Ernesto Torres, Juan José Castro, Cecilia Johnson, Verónica Mericq, Fernando Cassorla
IDIMI, Facultad de Medicina Universidad de Chile
- TL8** DIFERENCIAS EN EL CONTENIDO PROTEICO Y FOSFORILACIÓN BASAL DE AKT, MTORY S6K1/2 EN PLACENTAS HUMANAS DE TÉRMINO DE NIÑOS PEQUEÑOS (PEG), ADECUADOS (AEG) Y GRANDES (GEG) PARA LA EDAD GESTACIONAL
Juan José Castro ¹, Ernesto Torres ¹, Peña V ², Cecilia Johnson ¹, Verónica Mericq ¹, Fernando Cassorla ¹, Germán Iñiguez ¹
Instituto de Investigaciones Materno Infantil, IDIMI, Facultad de Medicina Universidad de Chile
- TL9** EFECTOS DEL CRECIMIENTO DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA EN RNPT DE MUY BAJO PESO PEG VS AEG EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y EL GASTO ENERGÉTICO BASAL
Carolina Sepúlveda ¹, Cinthya Urquidi ³, Enrica Pittaluga ², Germán Iñiguez ¹, Alejandra Ávila ¹, Fernando Carrasco ⁴, Verónica Mericq ¹
¹IDIMI, ²Unidad de Neonatología Hospital Dr. Sótero del Río, ³Escuela de Salud Pública Universidad de Chile, ⁴Departamento de Nutrición, Universidad de Chile
- TL10** EN TRANSPLANTE RENAL INFANTIL LA SUSPENSIÓN PRECOZ DE CORTICOIDES MEJORA MASA ÓSEA TRABECULAR, CORTICAL y SE ASOCIA MEJORÍA DE TALLA, IGF-1, RECAMBIO ÓSEO Y 25(OH) VITAMINA D: ESTUDIO RANDOMIZADO CONTROLADO
María Loreto Reyes, Paulina Salas, Viola Pinto, Francisco Cano3 Verónica Mericq, Magdalena González, Luis Michea, Angela Delucchi
Departamento de Pediatría, Unidad de Metabolismo Óseo, Pontificia Universidad Católica de Chile, Universidad de Chile, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna y Hospital Exequiel González Cortés.



Trabajos Libres Orales

Viernes 12 de Octubre

SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES

Presidentes de Mesa: Dr Fernando Munizaga- Dra Lorena Ríos

TIROIDES | Salón Río Valdivia

- TL11** ALTA FRECUENCIA DE MUTACIÓN BRAF V600E EN CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES, ASOCIACIÓN CON MARCADORES DE DIFERENCIACIÓN CELULAR Y FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS
Fernando Osorio, Pedro Pineda, Patricio Cabané, Alejandra Lanas, C Morales, J Espinoza, V Tapia
Sección Endocrinología, Hospital Clínico Universidad de Chile.
- TL12** MICROCARCINOMAS DE MUY BAJO RIESGO NO TRATADOS CON RADIOYODO
Carlos Utreras, Claudia Ramos, Jesús Véliz, Nelson Wohlk
Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente.
- TL13** DESARROLLO DE NUEVO TEST MULTIGENÉTICO PARA DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS TIROIDEOS INDETERMINADOS
Hernán González, Rodrigo Martínez, Sergio Vargas, Soledad Urra, Loreto Véliz, Ignacio Goñi, Augusto León, Lorena Mosso, Eugenio Arteaga y Antonieta Solar
Departamento de Cirugía Oncológica, Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- TL14** UTILIDAD DE TEST MUTIGENÉTICO PARA CLASIFICAR NÓDULOS TIROIDEOS. DATOS PRELIMINARES
Hernán González D. ¹, Claudia Campusano M. ², Felipe Valenzuela P. ² y Rodrigo Martínez ¹.
¹ Departamento Cirugía Oncológica y ² Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- TL15** ANTICUERPOS ANTITPO EN LA ENCUESTA NACIONAL DE SALUD (ENS) CHILE 2009-2010 Y SU INFLUENCIA EN LOS PUNTOS DE CORTE DE TSH
Lorena Mosso ¹, Paula Margozzini ², Pamela Trejo ¹, Sandra Solari ³, Eugenio Arteaga ¹
Departamentos de Endocrinología ¹, Salud Pública ² y Laboratorios Clínicos ³. Pontificia Universidad Católica de Chile.



Trabajos Libres Orales

Viernes 12 de Octubre

SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES

Presidentes de Mesa: Dr. Nelson Wohlk - Dr. Julio Brito

SUPRARRENAL | Salón Río Cruces

- TL16** INHIBICIÓN KNOCK-DOWN DEL GEN DE LA 11BETA-HIDROXIESTEROIDE-DESHIDROGENASA TIPO 2 (HSD11B2) AFECTA A LOS GENES DE RESPUESTA DE LA VÍA MINERALOCORTICOIDEA EN LA LÍNEA CELULAR ENDOTELIAL EAHY926
Cristian A. Carvajal^{1,3}, Alejandra Tapia¹, Cristóbal Fuentes¹, Carolina Valdivia^{1,3}, Carlos F. Lagos¹, Allende Fidel², Sandra Solari¹, Carmen Campino^{1,3}, René Baudrand¹, Alejandra Martínez¹, Gareth I. Owen, Carlos E Fardella^{1,3}
Departamento de Endocrinología¹, Servicios Laboratorio Clínicos², Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia³
- TL17** IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES NO DERIVADAS DEL PSEUDOGEN EN 40 PACIENTES CHILENOS CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA
Helena Poggi, *Alejandro Martínez-Aguayo, M. Lagos, E. Romeo, P. Arroyo, G. Mella
*Departamentos de Laboratorios Clínicos y *Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*
- TL18** PROGESTERONA Y TESTOSTERONA INHIBEN LA ACTIVIDAD DE LA ALDOSTERONA SINTASA Y ENZIMA QUIMERA EN UN SISTEMA INVITRO
Cristóbal A. Fuentes¹, Andrea Vecchiola¹, Carlos F. Lagos¹, Fidel Allende², Carolina Valdivia^{1,3}, Carmen Campino^{1,3}, Alejandra Tapia¹, Sandra Solari², Cristian A. Carvajal^{1,3} y Carlos E. Fardella^{1,3}
Departamento de Endocrinología¹, Departamento de Laboratorios Clínicos², Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia³
- TL19** EL POLIMORFISMO RS10951982 DEL GEN DE RAC1 Y SU ROL EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ESTRÉS OXIDATIVO
Alejandra Tapia¹, Cristian A. Carvajal^{1,3}, Carolina Valdivia^{1,3}, Andrea Vecchiola¹, Cristóbal Fuentes¹, Carlos F. Lagos¹, Allende Fidel², Sandra Solari², Carmen Campino^{1,3}, Carlos E Fardella^{1,3}
¹Endocrinología, ²Servicio de Laboratorios Clínicos, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, ³Millenium Institute in Immunology and Immunotherapy.
- TL20** ¿EL LARGO DEL MICROSATÉLITE DEL INTRON 1 DEL GEN HSD11B2 INCIDE EN LOS NIVELES DE ACTIVIDAD DE LA ENZIMA 11BHIDROXIESTEROIDE DESHIDROGENASA TIPO 2 EN SUJETOS PEDIÁTRICOS?
Carolina Valdivia^{1,2}, Cristian A. Carvajal^{1,2}, Carmen Campino^{1,2}, Allende Fidel³, Sandra Solar³, Andrea Vecchiola¹, Alejandra Tapia¹, Cristóbal Fuentes¹, Carlos F. Lagos¹, Marlene Aglony^{1,4}, Alejandro Martínez-Aguayo^{1,4}, Gareth I. Owen⁵, Carlos E Fardella^{1,2}
¹Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina; ²IMII P09/016-F ³Servicio de Laboratorio Clínico, Facultad de Medicina; Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina; ⁵Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas; Pontificia Universidad Católica de Chile.



Trabajos Libres Orales

Sábado 13 de Octubre

SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES

Presidentes de Mesa: Dra Verónica Iribarra – Dr. José Galgani

OBESIDAD Y METABOLISMO | Salón Río Valdivia

- TL21** EFECTO DE LA ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR SENSOR DE CALCIO SOBRE LA EXPRESIÓN DE FACTORES LIPOGÉNICOS Y DE SECRECIÓN EN ADIPOCITOS HUMANOS LS14
Andrea Arreguín, Pía Villarroel, Marcela Reyes, Cecilia Fuentes, Mariana Cifuentes
Laboratorio de Nutrición Básica y Epidemiología Genética, INTA, Universidad de Chile.
- TL22** MECANISMOS QUE CONTRIBUYEN A LA ESTEATOSIS HEPÁTICA Y RESISTENCIA INSULÍNICA EN EL RATÓN DEFICIENTE DE AGPAT2, UN MODELO DE LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA
Víctor Cortés, Anil Agarwal, Abhimanyu Garg y Jay D. Horton
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Pontificia Universidad Católica de Chile. Departamento de Genética Molecular, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, USA.
- TL23** DETERMINACIÓN DE GENES ASOCIADOS A LA INFLAMACIÓN EN CÉLULAS HEPG2 DESAFIADAS CON ALTAS CONCENTRACIONES DE HIERRO
Mónica Andrews, Miguel Arredondo
INTA, Universidad de Chile.
- TL24** EFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL NEONATAL EN EL RIESGO DE SINDROME METABÓLICO EN NIÑOS OBESOS DE 2 COMUNAS DE LA VII REGIÓN. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES ANIDADO
Jorge Sapunar, Paula Bustos, Katia Sáez, Sergio Muñoz y Sylvia Asenjo
Centro de Excelencia CIGES, Universidad de La Frontera. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Facultad de Farmacia, Facultad de Ingeniería, Universidad de Concepción.
- TL25** ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA LA ETIOPATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EL SINDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN ADULTA
Fidel Allende¹, Sandra Solari¹, Carmen Campino^{2, 5}, Cristian A. Carvajal^{2, 5}, Carlos F. Lagos^{2, 3}, Andrea Vechiola², Carolina Valdivia², René Baudrand^{2, 5}, Gareth I. Owen^{4, 5}, Cristóbal A. Fuentes², Alejandra Tapia², Carlos E. Fardella^{2, 5}.
¹Departamento de Laboratorios Clínicos, ²Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina; ³Departamento de Farmacia, Facultad de Química; ⁴Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile. ⁵Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia.



Trabajos Libres Orales

Sábado 13 de Octubre

SESIÓN DE TRABAJOS LIBRES

Presidentes de Mesa: Dra. María Eugenia Bruzzone – Dra. Alejandra Lanas

MISCELÁNEOS | Salón Río Cruces

- TL26** INTERACCIÓN DEL RECEPTOR DE ESTRADIOL CON EL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN NFκB Y MODULACIÓN DE COX-2 EN CÉLULAS ENDOMETRIALES DE PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS
Hidalgo P, Castro J, Torres M, Fuentes A, Sovino H, Gabler F, Boric MA, Johnson MC.
Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Clínico San Borja Arriarán.
- TL27** NIVELES INTRATESTICULARES DE TESTOSTERONA Y ESTRADIOL EN SUJETOS CON FALLA ESPERMATOGÉNICA PRIMARIA SEVERA
¹María C. Lardone, ²Antonio Piottante, ¹Mauricio Ebensperger, ¹Marta Florez, ³Raúl Valdevenito y ¹Andrea Castro.
¹Instituto de Investigaciones Materno-Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ²Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello. ³Departamento de Urología, Hospital Clínico J.J. Aguirre, Universidad de Chile.
- TL28** VARIACIÓN EN EL FENOTIPO REPRODUCTIVO EN MUJERES CHILENAS CON DEFICIENCIA DE GNRH (GNRHD)
Paulina M Merino ¹, Josefina Bollmann ², Verónica Mericq ³
¹Departamento de Pediatría, ²Unidad de Ultrasonido. Hospital Clínico José Joaquín Aguirre. Universidad de Chile. ³Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Escuela de Medicina. Universidad de Chile.
- TL29** NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO1 (NEM1). COMUNICACIÓN DE LA EXPERIENCIA LOCAL
René Díaz, Elisa Millar, Jesús Véliz, Gilberto González, Carmen Carrasco, Nelson Wohlk
Sección Endocrinología, Hospital del Salvador; Facultad de Medicina, Universidad de Chile; División Oriente; Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile; Laboratorio IEMA.
- TL30** LA SENSIBILIDAD INTRACELULAR A HORMONA DEL CRECIMIENTO ESTA ATENUADA EN FIBROBLASTOS DE RECIÉN NACIDOS
Fernanda Morales¹, Pablo Ocaranza¹, Ximena Gaete², Fernando Cassorla¹.
IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile¹. Hospital Clínico San Borja-Arriarán², Santiago, Chile.



TL1

PROTEINA C REACTIVA (PCR) DURANTE EL CICLO MENSTRUAL DE ADOLESCENTES CON DIABETES TIPO 1 (DM1)

Merino PM^{1,2}, Martínez D², López P², Pérez-Bravo F³, Iñiguez G², Castro A², Cassorla F², Codner E²

¹ Departamento de Pediatría, Campus Centro, Escuela de Medicina, Universidad de Chile ² Instituto de Investigación Materno Infantil, Universidad de Chile ³ Laboratorio de Nutrición, Departamento de Nutrición, Escuela de Medicina Universidad de Chile

Introducción: Las mujeres con DM1 tienen un perfil adverso en cuanto a las complicaciones crónicas comparadas con los hombres, cuya explicación no es clara. Es posible que cambios inflamatorios relacionados al ciclo menstrual, que sólo se observan en mujeres, podrían tener un rol en la patogenia de las complicaciones crónicas en este género. Se desconoce si adolescentes con DM1 tienen un proceso inflamatorio subclínico durante fase lútea (FL) y si hay variaciones de PCR durante el ciclo menstrual en pacientes con DM1.

Objetivo: comparar los niveles de PCR durante fase folicular (FF) y FL en adolescentes postmenárquicas con DM1, y evaluar su relación con índice de masa corporal (IMC), IGF-1 y HbA1c. Evaluar la prevalencia de PCR >3mg/L, nivel considerado un factor de riesgo cardiovascular en adultos

Métodos: Evaluamos a 25 adolescentes con DM1 y 21 sanas (C) durante FF y FL. PCR fue medida con usELISA kit. La ovulación se determinó por una progesterona salival >3 ng/ml en los días 21-23. Se utilizaron estadísticas no paramétricas (Mann-Whitney y Wilcoxon).

Resultados: Adolescentes con DM1 mostraron mayores niveles de PCR en comparación con C en FL (4.7 ± 2.9 y 1.7 ± 2.3 µg/ml, respectivamente, $P=0.03$). PCR fue más alta en FL que en FF en DM1 (Wilcoxon test pareado, $P=0.03$), pero no en C ($P>0.05$). Ambos grupos presentaron una proporción similar de ciclos ovulatorios (50% DM1 y 31,8% C, $P>0,05$). DM1 presentaron menores niveles de IGF-1 sólo durante FL ($284,0 \pm 66,4$ y $343,4 \pm 38,7$ ng/ml, respecto a C, $P<0,0001$). En el grupo DM1, los niveles de PCR lútea se correlacionan con IMC, pero no con HbA1c e IGF-1. PCR >3ng/ml fue más prevalente en DM1 que C en FF y FL (34,5% vs 4,3% y el 55,2% vs 8,7%, respectivamente, ambos $P < 0,0001$).

Conclusión: Los niveles de PCR son más altos en adolescentes con DM1 durante todo el período menstrual, pero aquellas con DM1 presentan un aumento en FL vs FF, que no se observa en adolescentes sanas. Estos cambios, sumado al mayor porcentaje de pacientes con PCR elevadas, puede estar relacionado con el alto riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres con DM1 (Fondecyt 1100123).

TL2

ASOCIACIÓN ENTRE ESTADO INFLAMATORIO Y NUTRICIÓN DE HIERRO EN SUJETOS CON DIABETES MELLITUS Y OBESIDAD

Daniela Hormazábal, Mónica Andrews, Ingrid Acevedo, Néstor Soto, y Miguel Arredondo

Laboratorio de Micronutrientes, INTA, Universidad de Chile. Servicio Endocrinología, Hospital San Borja Arriarán.

Introducción: Niveles aumentados de ferritina se asocian a la presencia de síndrome metabólico y además, constituye un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El desbalance redox producido por el hierro podría ser una de las causas que se asocia a este riesgo.

Objetivo General: Estudiar la asociación entre estado nutritivo, estrés oxidativo, nutrición de hierro e inflamación en sujetos obesos con y sin diabetes tipo 2.

Metodología: Se estudiaron 40 sujetos obesos (OB), 40 obesos con DM2 (DMOB), 40 con DM2 con estado nutricional normal (DM) y 40 controles (C), todos de sexo masculino, mayores de 30 años. Se les determinó parámetros bioquímicos y de nutrición de hierro. Además se aisló células mononucleares periféricas (CMPs) y se les extrajo RNA para la cuantificación mediante qRT-PCR de genes asociados a inflamación (TNF- α , NF- κ B, IL-6, TLR-2 y TLR-4) y asociados al metabolismo de hierro (hepcidina). Además, se les determinó actividad de la Hem Oxigenasa 1 (HO1), TBARS, actividad de GSH y SOD.

Resultados: En sujetos OB, DM y DMOB se encontró una mayor concentración de ferritina que en los sujetos C (ANOVA de una vía: $p < 0.001$, $p < 0.05$ y $p < 0.001$, respectivamente). Los sujetos DM y DMOB presentaron elevados niveles de PCRus (ANOVA de una vía: $p < 0.05$ para ambos). Los individuos OB, DM y DMOB tenían una elevada concentración de TBARS (ANOVA de una vía: $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, respectivamente). La actividad de HO1 fue mayor en sujetos OB y DM (ANOVA de una vía: $p < 0.05$ y $p < 0.001$, respectivamente). Se encontró una correlación positiva entre TBARS y ferritina en los DMOB ($r = 0.31$, $p < 0.006$) y mediante regresión lineal múltiple se encontró una asociación entre diabetes, obesidad y los niveles de ferritina ($p < 0.0001$), TBARS ($p < 0.0001$) y PCRus ($p = 0.008$). La abundancia relativa de TNF- α , IL-6, Hecpidina, NF- κ B, TLR-2 y 4 fue mayor en DM y DMOB ($p < 0.0001$). Sólo la expresión de NF- κ B se encontró aumentada en OB ($p < 0.01$).

Conclusiones: Demostramos que los sujetos con diabetes y/o obesidad tienen elevada PCRus y expresión de genes tales como hepcidina, TNF- α , IL-6, NF- κ B, TLR-2/4, los que exacerban la inflamación y perpetúan el estado de insulino resistencia. La adiposidad de los sujetos tendría un papel fundamental en la propagación del estrés oxidativo, sin embargo, la inflamación en la DM2, sería independiente de la magnitud de la adiposidad de los sujetos.

Financiado por FONDECYT 1110080

TL3

EFECTO DE LA INGESTA AGUDA DE VANILINA SOBRE LA CONCENTRACIÓN SANGUÍNEA DE GLUTATION Y RESISTENCIA INSULÍNICA EN SUJETOS DELGADOS Y OBESOS

José E. Galgani, Giannella Leonelli, Karla Vásquez, Alejandra Espinosa, Fernando Carrasco
Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Objetivo: La obesidad se caracteriza por un estado pro-inflamatorio y pro-oxidante. Su atenuación puede reducir la resistencia insulínica (RI). La NADPH oxidasa es una fuente no mitocondrial de especies reactivas de oxígeno, la cual tiene mayor expresión en modelos animales de obesidad. Su actividad enzimática puede ser inhibida in vitro y ex vivo por la vanilina (un ingrediente alimentario). Se evaluó el efecto de la ingesta aguda de vanilina sobre la concentración sanguínea de glutatión y RI en delgados y obesos.

Diseño y Sujetos: Mediante un diseño cruzado, aleatorio y doble-ciego, 8 hombres delgados (22 ± 1 [SE] años y 23 ± 1 kg/m²) y 10 hombres obesos (30 ± 3 años y 32 ± 1 kg/m²) ingirieron 600 mg de vanilina o placebo seguido de la ingesta de 75 g de glucosa. Se midió la concentración sérica de glucosa, ácidos grasos libres e insulina, y la concentración eritrocitaria y plasmática de glutatión, durante dos horas posterior a la ingesta de glucosa. Se utilizó el índice de Matsuda para estimar la RI.

Resultados: En ayuno, obesos vs. delgados tuvieron mayor glicemia (115 ± 3 vs. 86 ± 2 mg/dl; $p < 0.0001$) e insulinemia (19 ± 2 vs. 10 ± 1 mU/ml; $p < 0.01$). Además, los obesos tuvieron menor concentración eritrocitaria de glutatión total (2.0 ± 0.2 vs. 2.8 ± 0.3 mmol/l; $p < 0.05$), mientras que la razón glutatión total/oxidado tendió a ser menor (27 ± 7 vs. 53 ± 15 ; $p = 0.08$). Tanto la concentración sérica de ácidos grasos libres ($p = 0.92$) como la plasmática de glutatión (total y oxidado; $p > 0.19$) fueron similares en ambos grupos.

En respuesta a la glucosa, obesos vs. delgados mantuvieron una menor concentración eritrocitaria de glutatión total ($p = 0.03$), junto con mayor concentración plasmática de glutatión oxidado (2.7 ± 0.3 vs. 1.2 ± 0.1 mmol·min/L; $p = 0.01$), mayor RI (i.e., menor índice de Matsuda; 1.6 ± 0.2 vs. 4.0 ± 0.4 ; $p < 0.001$) y menor supresión de la concentración sérica de ácidos grasos libres evaluado por una elevada área bajo la curva (507 ± 56 vs. 227 ± 19 μmol·min/L; $p < 0.001$). En obesos, no hubo diferencias en los parámetros medidos después de la ingesta de vanillina vs. placebo. Sin embargo, en delgados, se observó una menor RI posterior a la ingesta de vanillina vs. placebo (4.3 ± 0.6 vs. 3.6 ± 0.6 ; $p = 0.04$). Esta diferencia no se acompañó de cambios en la concentración de glutatión en eritrocito y plasma ($p > 0.31$).

Conclusión: La menor RI posterior a la ingesta de vanilina sugiere un potencial efecto in vivo en humanos. Análisis posteriores permitirán acercarse a los mecanismos involucrados.

TL4 RESISTENCIA A LA INSULINA EN OBESIDAD INFANTIL EVALUADA EN UN MODELO BIOLÓGICO IN VITRO

Paulina Bustos, Karen Toledo, ** Katia Sáez, *Sylvia Asenjo

*Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad Farmacia, *Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, ** Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción*

La obesidad se asocia a resistencia a la insulina, alteración temprana que precede al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Los monocitos humanos de sangre periférica poseen mecanismos dependientes de transportadores de glucosa sensibles a la insulina.

Objetivo: Evaluar el efecto de la resistencia a la insulina a través de un modelo in vitro con macrófagos derivados de monocitos THP-1 en niños obesos.

Metodología: La captación de glucosa estimulada por insulina se midió en macrófagos de la línea celular THP-1, que se incubaron con sueros de 27 niñas y 24 niños portadores de obesidad ($\text{IMC} \geq$ percentil 95, CDC), de edad promedio de $11,7 \pm 1,6$ años. La resistencia a la insulina se evaluó según el índice HOMA-IR. Se determinó el perfil lipídico en analizador semi-automático (Cobas C111, Roche). Se utilizó células monocíticas THP-1, que se diferenciaron a macrófagos por estímulo con Phorbol 12-Myristate 13-Acetate (PMA) durante 48 horas. Los macrófagos se incubaron con una concentración fisiológica de 10^{-10} M de insulina por 12 horas y luego con los sueros estériles de niños obesos por otras 12 horas. La captación de glucosa fue medida después de la incubación de las células con 2-deoxi-glucosa (2-DOG) y 2-DOG tritiada (2-DOG [^3H]) durante 10 minutos a temperatura ambiente. La captación de glucosa se expresó como porcentaje (%) del control incubado con insulina y con suero de paciente normopeso.

Resultados: La captación de glucosa en el cultivo de macrófagos THP-1 aumentó en un 7% al incubarlos con una concentración fisiológica de insulina. La incubación de las células con los sueros de niños obesos disminuyó en un $17,4 \pm 6,0$ % la captación de glucosa en los macrófagos THP-1 estimulados con insulina respecto del control donde las células se incubaron sólo con insulina o con insulina y suero de paciente normopeso. El modelo de regresión lineal mostró una correlación negativa y significativa entre la captación de 2-DOG en macrófagos THP-1 y la insulinemia ($r = -0,23$, $p < 0,05$), el índice HOMA-IR ($r = -0,33$, $p < 0,05$) y la concentración plasmática de colesterol LDL ($r = -0,29$, $p < 0,05$).

Conclusión: La captación de glucosa en el modelo estandarizado con macrófagos THP-1 estimulados con insulina permite evaluar la resistencia a la insulina periférica y demostrar que la captación de glucosa está disminuida precozmente en niños portadores de obesidad.

TL5

EFECTO DE LA MODALIDAD DE LACTANCIA EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y PARÁMETROS METABÓLICOS EN LACTANTES HIJOS DE MADRES OBESAS

Jorge Sapunar, Sergio Muñoz, Marcela Molina, Martín Alanís, Claudia Cartes, Javiera Pineda, Jaime Inostroza

Centro de Excelencia CIGES, Departamento de Medicina Interna, Departamento de Pediatría y Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de La Frontera.

Introducción: La modalidad de lactancia y el estado nutricional de la madre son factores involucrados en el desarrollo de Síndrome Metabólico (SM) en escolares. Las interacciones entre estas 2 variables son múltiples, sin embargo existe poca información respecto al efecto de la modalidad de lactancia en los hijos de madres obesas.

Objetivo: Conocer el efecto de la modalidad de lactancia en la composición corporal y parámetros metabólicos en lactantes hijos de madres obesas considerando variables de control

Método: Estudio de cohortes realizado a partir de un ensayo clínico que evaluó una nueva fórmula láctea en hijos de mujeres obesas. Se compararon los grupos en lactancia materna (n=57) y con fórmula láctea de uso habitual (n=62). Los desenlaces evaluados en los lactantes fueron composición corporal por DEXA, concentraciones séricas de glucosa, insulina, IGF-1 y leptina. Estos parámetros se registraron a los 3 y 12 meses de edad. Las variables de control fueron el sexo, estado nutricional neonatal (p IPN SOCHIPE) e IMC materno. La asociación entre modalidad de lactancia y los desenlaces a los 12 meses modelados por variables de control fue evaluada por prueba de hipótesis para variables continuas.

Resultados:

Variables	Lactancia materna	Fórmula Láctea	Valor p
% grasa	38,73	38,79	0,47
Insulina	8,6	11,7	0,03
Glicemia	95,3	101,5	0,015
HOMA IR	1,99	2,93	0,02
QUICKI	0,36	0,34	0,037
IGF-1	65,2	78,95	0,035
Leptina	3,37	2,92	0,141

Conclusiones: Los lactantes alimentados con fórmula láctea maternizada tienen parámetros metabólicos más desfavorables que aquellos con lactancia materna, a pesar de no diferir en su composición corporal.

TL6

DIFERENCIAS EN LA EXPRESIÓN GÉNICA DE KLOTHO EN PLACENTAS DE RECIÉN NACIDOS DE TÉRMINO NACIDOS PEQUEÑOS, ADECUADOS Y GRANDES PARA SU EDAD GESTACIONAL. RELACIÓN CON PESO Y TALLA DE NACIMIENTO

Andy Torres, María Cecilia Johnson, María Angélica Boric, Juan José Castro, Verónica Mericq, Fernando Cassorla, Germán Iñiguez
IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Resumen: Klotho es una proteína que se ha relacionado con el envejecimiento, regula el metabolismo óseo, y se ha sugerido que sería capaz de regular la señalización inducida por insulina e IGF-I. El posible rol de Klotho en el crecimiento prenatal es desconocido.

Objetivo: Determinar la expresión génica del mensajero de Klotho en la placa basal (PB) y placa coriónica (PC) de placentas de recién nacidos pequeños, adecuados y grandes para su edad gestacional (PEG, AEG, GEG, respectivamente).

Sujetos y Métodos: Se estudiaron 50 placentas de recién nacidos de término, de las cuales 14 fueron PEG, 21 AEG y 15 GEG. Se obtuvieron muestras de sangre de cordón y de la PC y la PB de las placentas. Se estudió la expresión génica de Klotho por RT-PCR normalizada con la expresión del gen de la subunidad 18S del rRNA. La concentración de Klotho en sangre de cordón (SC) se midió por ELISA.

Resultados: Se muestran en la tabla como promedio $\pm$ EEM. Las diferencias se estudiaron por Anova o Kruskal-Wallis y las regresiones por Pearson o Spearman según distribución de los datos.

	PEG (n=14)			AEG (n=21)			GEG (n=15)		
Edad Gestacional (semanas)	38.6	$\pm$	0.4	39.1	$\pm$	0.3	39.9	$\pm$	0.2
Peso Nacimiento (SDS)	-1.75	$\pm$	0.12 ^a	0.13	$\pm$	0.15	2.36	$\pm$	0.14 ^b
Talla Nacimiento (SDS)	-1.65	$\pm$	0.19 ^a	0.33	$\pm$	0.14	1.03	$\pm$	0.20 ^b
Peso Placenta (g)	493.7	$\pm$	17.8 ^a	617.6	$\pm$	23.1	832.7	$\pm$	36.3 ^b
Expresión génica Placa Coriónica (mRNA Klotho/18S)	0.70	$\pm$	0.05	0.64	$\pm$	0.05	0.56	$\pm$	0.07
Expresión génica Placa Basal (mRNA Klotho/18S)	0.86	$\pm$	0.05 ^{c,d}	0.71	$\pm$	0.05	0.59	$\pm$	0.06
Klotho en SC (ng/ml)	707	$\pm$	62 ^e	849	$\pm$	50	760	$\pm$	57

^a $p < 0.05$ PEG v/s AEG Y GEG

^b $p < 0.05$ GEG v/s AEG y PEG

^c $p < 0.05$ mRNA Klotho PEG-PB v/s PEG-PC

^d $p < 0.05$ mRNA Klotho PEG-PB v/s AEG-PB y GEG-PB

Resultados: La expresión de Klotho fue mayor en la placa basal de las placentas PEG (0.86 ± 0.05) en comparación a las AEG (0.71 ± 0.05) y GEG (0.59 ± 0.06). Se encontró además, una correlación inversa entre el mRNA de Klotho en la PB de las placentas con el peso placentario ($r = -0.349$; $p = 0.013$), el peso de nacimiento ($r = -0.429$; $p = 0.002$) y la talla de nacimiento ($r = -0.387$; $p = 0.005$).

Conclusión: Este es el primer reporte que muestra la expresión placentaria de Klotho y su relación con la antropometría del recién nacido, sugiriendo que Klotho podría estar participando en la modulación del crecimiento intrauterino. Fondecyt 1110240.

TL7

KLOTHO INHIBE LA FOSFORILACIÓN DE IGF-IR, AKT Y ERK1/2 INDUCIDA POR IGF-I EN PLACENTA HUMANA DE TÉRMINO

Germán Iñiguez, Ernesto Torres, Juan José Castro, Cecilia Johnson, Verónica Mericq, Fernando Cassorla
IDIMI, Facultad de Medicina Universidad de Chile

Introducción: Klotho es una proteína de transmembrana, asociada con la longevidad, la cual se ha sugerido que inhibiría la señalización intracelular inducida por IGF-I
Objetivo: Estudiar el efecto de Klotho sobre la señalización inducida por IGF-I en explantes placentarios humanos.

Método: Se estudió mediante Western blot el efecto de la preincubación con Klotho a diferentes dosis en la fosforilación inducida por IGF-I de IGF-IR, AKT y ERK1/2 en explantes placentarios de la placa basal (PB) y coriónica (PC) provenientes de 25 placentas de término de recién nacidos adecuados para la edad gestacional.

Resultado: Se muestra en la tabla el efecto de IGF-I 10-8M Klotho sin/con Klotho 2x10-9M, como veces de incremento sobre la condición basal $\pm$ EEM. Las diferencias se estudiaron usando la prueba de t de Student pareado o Wilconson.

		IGF-I	IGF-I + Klotho
IGF-IR (veces)	PC	11.88 $\pm$ 3.37	4.42 $\pm$ 0.57*
	PB	10.61 $\pm$ 2.62	4.89 $\pm$ 0.95*
AKT (veces)	PC	17.05 $\pm$ 3.06	7.51 $\pm$ 1.25*
	PB	12.70 $\pm$ 2.80	6.56 $\pm$ 1.80*
ERK1/2 (veces)	PC	1.63 $\pm$ 0.15	1.17 $\pm$ 0.12*
	PB	1.49 $\pm$ 0.11	1.13 $\pm$ 0.10*

* p<0.05 IGF-I vs IGF-I+ Klotho

Conclusión: Se muestra por primera vez que Klotho es capaz de inhibir la fosforilación de IGF-IR, AKT y ERK ½ inducida por IGF-I en explantes placentarios humanos. Estos resultados sugieren que Klotho podría estar participando en el crecimiento prenatal regulando la señalización de IGF-I en placentas humanas de término. Fondecyt 1110240.

TL8

DIFERENCIAS EN EL CONTENIDO PROTEICO Y FOSFORILACIÓN BASAL DE AKT, MTOR Y S6K1/2 EN PLACENTAS HUMANAS DE TÉRMINO DE NIÑOS PEQUEÑOS (PEG), ADECUADOS (AEG) Y GRANDES (GEG) PARA LA EDAD GESTACIONAL

Juan José Castro ¹, Ernesto Torres ¹, Peña V ², Cecilia Johnson ¹, Verónica Mericq ¹, Fernando Cassorla ¹, Germán Iñiguez ¹

Instituto de Investigaciones Materno Infantil, IDIMI, Facultad de Medicina Universidad de Chile

Introducción: Previamente hemos reportado un mayor contenido proteico de IGF-I, IGF-IR y AKT en placentas PEG vs GEG. Hasta el momento en placenta, no existe información sobre la activación río abajo de AKT.

Objetivo: Determinar el contenido proteico y fosforilación basal de AKT, mTOR, y S6K1/2 en placentas humanas de término de recién nacidos PEG, AEG y GEG.

Metodología: Estudiamos 42 placentas provenientes de embarazos de término. Se determinó el contenido proteico y la fosforilación basal de AKT, mTOR, y S6K1/2 por WesternBlot en la placa coriónica (PC) y en la placa basal (PB) de las placentas. Resultados: Se muestran en la tabla como promedio±EEM. Las diferencias se estudiaron por ANOVA o Kruskal-Wallis.

		PEG n=14	AEG n=14	GEG n=14
AKT Total (UA)	PC	2.13 ± 0.47&	1.73 ± 0.39	0.97 ± 0.18
	PB	2.91 ± 1.06&	1.31 ± 0.28	0.92 ± 0.12
mTOR Total (UA)	PC	3.70 ± 1.03*	0.70 ± 0.15	2.82 ± 0.86#
	PB	3.66 ± 0.95*	0.88 ± 0.21	1.85 ± 0.51#
S6K1/2 Total (UA)	PC	4.37 ± 0.93*	1.71 ± 0.39	4.54 ± 1.00#
	PB	4.68 ± 1.21	2.36 ± 0.81	3.50 ± 0.74
Fosfo AKT Ser (UA)	PC	0.15 ± 0.06	0.24 ± 0.07	0.09 ± 0.04#
	PB	0.11 ± 0.04*	0.27 ± 0.07	0.06 ± 0.02
Fosfo mTOR (UA)	PC	1.58 ± 0.62&	1.66 ± 0.31	0.42 ± 0.11#
	PB	1.45 ± 0.51&	1.43 ± 0.33	0.35 ± 0.07#
Fosfo S6K1/2 (UA)	PC	1.21 ± 0.23*	5.95 ± 1.94	2.00 ± 0.67#
	PB	0.97 ± 0.36*	4.61 ± 1.02	1.76 ± 0.54#

p< 0.05: * PEG vs.AEG; & PEG vs.GEG; # GEG vs.AEG

Conclusión: El mayor contenido proteico y la menor fosforilación basal de mTOR y S6K1/2 en placentas PEG y GEG en comparación con las AEG sugieren que el sistema de transducción de señal AKT/ mTOR/ S6K1/2, asociado a la activación de IGF-IR/ IR, estaría participando en la modulación del crecimiento fetal en humanos.

Fondecyt 111 0240

TL9

EFECTOS DEL CRECIMIENTO DURANTE EL PRIMER AÑO DE VIDA EN RNPT DE MUY BAJO PESO PEG VS AEG EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y EL GASTO ENERGÉTICO BASAL

Carolina Sepúlveda ¹, Cinthya Urquidi ³, Enrica Pittaluga ², Germán Iñiguez ¹, Alejandra Ávila ¹, Fernando Carrasco ⁴, Verónica Mericq ¹

¹IDIMI, ²Unidad de Neonatología Hospital Dr. Sótero del Río, ³Escuela de Salud Pública Universidad de Chile, ⁴Departamento de Nutrición, Universidad de Chile

Introducción: El crecimiento compensatorio rápido, se asocia con riesgo metabólico adverso en adultos jóvenes nacidos de término. Esto no ha sido estudiado en pacientes con antecedentes de haber sido pretermino de muy bajo peso comparados AEG vs PEG

Objetivo: Determinar si existen diferencias en la Composición Corporal (CC), el Gasto Energético Basal (GER) y variables metabólicas, entre recién nacidos de pretérmino de muy bajo peso AEG vs PEG. Evaluar si estas diferencias se relacionan a un período determinado del primer año de vida.

Sujetos: 67 RNPT MBP, (40 AEG, 27 PEG) en seguimiento como parte del programa nacional de prematuros

Estudio: A la edad de 6,7 ± 0,5 años se realizó: Composición Corporal por DEXA, Gasto Energético Basal medido por calorimetría indirecta y muestra de sangre de ayunas para evaluación metabólica.

Resultados: Los RNPT MBP PEG son más delgados, pequeños y con menor medida de cintura y cadera. Poseen menores niveles de HDL, mayor porcentaje de masa grasa total, en la región de interés (ROI) y masa grasa troncal que los RNPT AEG (ajustado por edad, sexo e IMC). El patrón de ganancia de peso es distinta entre los dos grupos. Existe una correlación directa entre la ganancia de peso en los primeros tres meses de vida posnatal y el porcentaje de masa grasa total, troncal y en la región de interés. E inversamente con el Gasto Energético Basal y con la Masa Libre de Grasa. La ganancia de peso entre los 6 y 12 meses, en los PEG, se correlaciona con el porcentaje de masa grasa total y central; mientras que en los AEG se correlaciona solo con el Gasto energético basal y con el Gasto energético basal/Masa libre de grasa para el período comprendido entre los 6 y los 9 meses. A la edad de los 6 años, los pacientes de bajo peso de nacimiento y de mayor masa grasa, tienen tendencia a tener mayor nivel de insulina.

Conclusión: Las diferencias en la antropometría, en la Composición Corporal y en el Gasto Energético Basal entre los RNPT MBP PEG y AEG se correlaciona con periodos tempranos de crecimiento. Nosotros creemos que estas diferencias se asocian a mayor masa magra en los AEG.

TL10

ENTRANSPLANTE RENAL INFANTIL LA SUSPENSIÓN PRECOZ DE CORTICOIDES MEJORA MASA ÓSEA TRABECULAR, CORTICAL Y SE ASOCIA MEJORÍA DE TALLA, IGF-1, RECAMBIO ÓSEO Y 25(OH) VITAMINA D: ESTUDIO RANDOMIZADO CONTROLADO

María Loreto Reyes, Paulina Salas, Viola Pinto, Francisco Cano³ Verónica Mericq, Magdalena González, Luis Michea, Angela Delucchi

Departamento de Pediatría, Unidad de Metabolismo Óseo, Pontificia Universidad Católica de Chile, Universidad de Chile, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna y Hospital Exequiel González Cortés.

El uso de corticoides como inmunosupresor en niños con transplante renal (Tx) puede comprometer la acreción mineral ósea post-Tx.

Objetivo: determinar el efecto de la suspensión precoz de corticoides en incremento de masa ósea y su relación con crecimiento y marcadores de recambio óseo, 25OH vitamina D (25OHD) y factores de crecimiento.

Diseño: estudio prospectivo, randomizado, abierto, multicéntrico en primer Tx en niños de bajo riesgo inmunológico, 2 brazos de tratamiento: corticoides (CC) y micofenolato-tacrólimus (SC). Seguimiento a 1 año.

Métodos: Laboratorio: Fosfatasas alcalinas totales, óseas específicas y ácidas, PTH, IGF1, IGFBP3; 25OH vitamina D, otras múltiples variables metabólicas. DXA: Contenido mineral óseo total y composición corporal. Tomografía computada periférica (pQCT): Densidades minerales volumétricas de radio, tibia, 4 y 65%, trabecular, cortical, total, ajustadas o no por área de sección de corte. Estadísticas: Correlación de Person, modelo mixto de correlación, test de Student, Chi cuadrado.

Resultados: 30 pacientes: 14 SPC (7M;7F), y 16 con corticoides (CC) (10M,6F), (prom $\pm$ DS) edad $7,8 \pm 4,3$ a, Talla $-2,3 \pm 0,99$ DS. El grupo SC vs grupo CC tiene mayor incremento Z talla, densidad cortical de tibia 65% (SC vs CC= 6,3% vs -2,3%, $p < 0,05$) y radio 65% (SC vs CC= 10,1% vs -0,9%; $p < 0,01$); Densidad trabecular ajustada por CSA radio 4% (SC vs CC= 36,5% vs 2,7%; $p < 0,01$). Las correlaciones con resultados significativos en forma independiente son muy numerosas, como resumen, el incremento en contenido mineral óseo total se asocia significativamente a los incrementos en densidades corticales y trabeculares de radio 4 y 65%. El incremento en talla se asocia con los incrementos en la mayoría de las variables densitométricas. Las densidades trabeculares se asocian a aumento de 25OH vitamina D, IGF-1 y disminución de PTH. Las ganancias en la mayoría de los sitios y densidades se asocian a disminución de las Fosfatasa alcalinas y ácidas.

Conclusiones: Estos hallazgos muestran un efecto positivo de la suspensión de corticoides sobre la acreción mineral, sugieren que parte del incremento en la acreción mineral es reflejo del incremento en el crecimiento longitudinal, se produce en parte por la mejoría en el estado de vitamina D, disminución de PTH y probablemente debido a una mejoría de la enfermedad metabólica ósea de la insuficiencia renal (disminución de osteomalasia y resorción ósea aumentada). Fondecyt 1080166

TL11 ALTA FRECUENCIA DE MUTACIÓN BRAF V600E EN CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES, ASOCIACIÓN CON MARCADORES DE DIFERENCIACIÓN CELULAR Y FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS

Fernando Osorio, Pedro Pineda, Patricio Cabané, Alejandra Lanas, C Morales, J Espinoza, V Tapia
Sección Endocrinología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

El Carcinoma Papilar (CP) es la neoplasia tiroidea más frecuente. La mutación BRAF V600E es de frecuencia variable y asociado a evolución clínica desfavorable, especialmente en tumores con mayor número de alelos mutados.

Objetivos: Determinar en pacientes chilenos con CP la frecuencia de BRAF V600E, su asociación con la expresión de marcadores de diferenciación celular, y con parámetros clásicos de etapificación y pronóstico.

Material y Método: Se obtuvieron muestras de biopsia rápida quirúrgica. Se extrajo DNA genómico detectando la mutación por PCR Alelo Específico. En muestras seleccionadas se confirmó la presencia o ausencia de BRAF V600E por secuenciación. Se extrajo mRNA del tejido y cDNA por transcripción reversa, analizando la expresión de tres marcadores (NIS, Tiroglobulina y GLUT-1) normalizados con β -actina por PCR convencional.

Resultados: Se montó un protocolo de PCR con alta reproducibilidad. De las 56 muestras de CP analizadas, un 69.6% presentaban la mutación BRAF V600E. En 15 muestras control de tejido tiroideo normal (TN) no se detectó la mutación. En los CP V600E (+) observamos bandas de amplificación de distinta intensidad, que se explicarían por distintas proporciones de alelos mutados. Los CP V600E (+) fueron agrupados según intensidad arbitraria de amplificación en alta (A) y baja (B). En análisis global CP V600E (+) v/s (-), sólo encontramos diferencia en edad (44,7 v/s 33.9 años, $p=0,002$). En subanálisis de CP V600E (+)A v/s V600E (-) + V600E (+)B, hubo diferencias en edad (45,4 v/s 37,4 años, $p=0,016$) y en tamaño tumoral (20,8 v/s 14,4 mm, $p=0,031$). No hubo diferencias en otros criterios clínicos ni histológicos. Para marcadores celulares, se analizó CP V600E (+), CP V600E (-) y TN, encontrando entre CP V600E (+) y TN, menor expresión de NIS (0,90 v/s 1,45 Unidades Arbitrarias(UA), $p=0,038$) y TG (0,52 v/s 1.16 UA, $p<0,005$), y aumentada de GLUT-1 (1,45 v/s 0,99 UA, $p=0,016$).

Conclusiones: Estimamos una alta prevalencia de CP V600E (+) en población chilena. Los casos CP V600E (+) son de mayor edad y tamaño tumoral, con evidencias de mayor dediferenciación. Los CP V600E (+) son heterogéneos, lo que explicaría la falta de asociación con factores pronósticos en el análisis global y hace necesario estudios de cuantificación de carga alélica. A partir de este primer estudio nacional, proponemos estudios prospectivos y multicéntricos que permitan precisar la relevancia pronóstica de esta mutación.

TL12

MICROCARCINOMAS DE MUY BAJO RIESGO NO TRATADOS CON RADIOYODO

Carlos Utreras, Claudia Ramos, Jesús Véliz, Nelson Wohlk

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

Introducción: La incidencia de los microcarcinomas papilares (MPC) ha aumentado más 400% en los últimos tres décadas. Sin embargo el tratamiento óptimo de estos pacientes sigue siendo controversial. Según los últimos consensos (Europeo y ATA) y trabajos recientes (HILO, ESTIMABL), el radioyodo no estaría recomendado en los pacientes MPC de bajo riesgo. Desde hace 10 años, en nuestro servicio los MPC de muy bajo riesgo (MPCMBR); definido como variedad clásica; unifocal; sin invasión vascular y sin compromiso capsular y ganglionar, no han sido tratados con radioyodo. Objetivo: Conocer la evolución de los MPCMBR tratados con cirugía exclusiva.

Material y Método: Se revisó la base de datos de los pacientes con cáncer de tiroides controlados en nuestra sección. De 429 pacientes, 88% fueron carcinomas papilares, y 13% (55 pacientes) de éstos cumplieron con los criterios de MPCMBR. Se seleccionaron 52, que tenían un seguimiento mayor a un año.

Resultados: 87% eran mujeres; edad promedio 48 años (rango 24-70). La punción con aguja fina fue sugerente de cáncer en 15/36 pacientes (42%), TSH promedio 4.3 uUI/ml (rango 0.01-75). Se realizó tiroidectomía tota o subtotal en 69% de los pacientes y en el resto, lobectomía o lobectomía más istmectomía. Tamaño tumoral promedio fue 4.6mm (rango 1-10). La biopsia reveló tiroiditis crónica en 8 %. El seguimiento se realizó cada 6 meses con tiroglobulina (Tg) y anticuerpos antiTg bajo supresión con LT4 y ecografía cada 6 meses en los primeros dos años y luego anual. El seguimiento promedio fue 5.7 años (rango 1-25). De los 52 pacientes en seguimiento, una (2%) paciente de 57 años, con tiroidectomía total, microcarcinoma de 5mm y tiroiditis crónica, presentó elevación persistente de Tg, con doblaje de ésta a los 2.6 años. No hubo evidencia imagenológica de metástasis cervicales o a distancia, por lo que se mantiene en observación. Ningún paciente requirió nueva cirugía o tratamiento con radioyodo.

Conclusión: Nuestros resultados son similares los publicados en la literatura internacional, confirmando que los MCTMBR tienen una muy baja probabilidad de recidivar, aunque no hayan sido tratados con radioyodo.

TL13

DESARROLLO DE NUEVO TEST MULTIGENÉTICO PARA DIAGNÓSTICO DE NÓDULOS TIROIDEOS INDETERMINADOS

Hernán González, Rodrigo Martínez, Sergio Vargas, Soledad Urra, Loreto Véliz, Ignacio Goñi, Augusto León, Lorena Mosso, Eugenio Arteaga y Antonieta Solar
Departamento de Cirugía Oncológica, Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La punción aspirativa con aguja fina es el exámen de elección para determinar la naturaleza de un nódulo tiroideo. Sin embargo, aproximadamente 15 % de los nódulos son informados como indeterminados, incluyendo las atípías de significado incierto, la neoplasia folicular y sospechoso de malignidad (Bethesda III, IV y V). En general, a estos pacientes se les indica cirugía en forma innecesaria dado que solo el 20 - 25 % tienen cáncer. Esto hace necesario contar con una herramienta diagnóstica que permita identificar a los nódulos benignos. **Objetivo:** Desarrollar un test clasificador que, basado en la expresión de múltiples genes integrados por un algoritmo, permita diferenciar nódulos malignos de los benignos. **Métodos:** Búsqueda sistemática en PUBMED de marcadores moleculares relacionados con cáncer papilar de tiroides. Se realizó una pre-selección de 17 genes como biomarcadores. Se obtuvo muestras frescas de nódulos malignos y nódulos benignos. La expresión de los genes se analizó por PCR en tiempo real. Se utilizó el promedio de los valores de CT para generar curvas ROC. Los valores de CT de todos los genes se ingresaron al software bioinformático STAR como grupo inicial de "entrenamiento" para generar un algoritmo clasificador que mejorara la curva ROC. Esta nueva curva ROC se utilizó para obtener la exactitud analítica (sensibilidad y especificidad) **Resultados:** Se obtuvo muestras de 82 nódulos tiroideos de pacientes sometidos a tiroidectomía total, 46 cáncer papilar (32 variedad usual y 24 variante folicular) y 36 benignos (28 hiperplasia coloídea y 8 adenomas foliculares). La frecuencia de tiroiditis no fué significativamente diferente entre ambos grupos. Para cada gen se generó una curva ROC, resultando en áreas bajo la curva entre 0.65 y 0.88. El software STAR generó mas de 85 millones de combinaciones genéticas obteniendo algoritmos con curvas ROC con áreas bajo la curva de 0.74 - 0.93. Como prototipos de algoritmos finales se identificaron aquellos con la mayor especificidad posible con una sensibilidad máxima (mayor a 95%). Con este criterio se obtuvo un algoritmo con área bajo la curva de 0.93, sensibilidad de 96% y falsos positivos de 7%. **Conclusión:** Hemos generado un prototipo de test multigenético que permite clasificar a los nódulos tiroideos. Luego de validación clínica, este test podría ser utilizado en pacientes con nódulos indeterminados indentificando aquellos con nódulos benignos.

TL14 UTILIDAD DE TEST MUTIGENÉTICO PARA CLASIFICAR NÓDULOS TIROIDEOS. DATOS PRELIMINARES

Hernán González D.¹, Claudia Campusano M.², Felipe Valenzuela P.² y Rodrigo Martínez¹.

¹ Departamento Cirugía Oncológica y ² Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: Clásicamente, el estudio y decisiones terapéuticas en el manejo de los nódulos tiroideos se basan en la punción aspirativa con aguja fina (PAAF). Sin embargo, aproximadamente 15 % de los nódulos son informados como indeterminados, incluyendo las atípías de significado incierto, la neoplasia folicular y sospechosos de malignidad (Bethesda III, IV y V). La tendencia actual es que a estos casos se les sugiera cirugía para aclarar el diagnóstico, haciendo imprecidible tener otras herramientas para evitar procedimientos innecesarios ya que muchos tienen diagnóstico final benigno.

Objetivo: Estudio piloto descriptivo que evalúa la capacidad clasificadora de un prototipo de test multigénico en pacientes con nódulos tiroideos.

Material y Métodos: Se obtuvieron muestras frescas de los nódulos tiroideos de pacientes sometidos a tiroidectomía en pabellón. Se dividieron en tres grupos; pacientes con diagnóstico preoperatorio benigno (grupo A), maligno (grupo B) e indeterminado (grupo C). La expresión génica se analizó por PCR en tiempo real para un grupo de genes previamente seleccionados por un algoritmo clasificador. El puntaje del algoritmo clasificó la muestra como maligno o benigno, basado en un punto de corte predefinido en la curva ROC. El bioquímico a cargo de este análisis era ciego a los datos clínicos de los pacientes. El resultado del test se comparó con la biopsia definitiva de la pieza quirúrgica como gold standard.

Resultados: En el Grupo A (histología benigna, n=12), la biopsia final fue benigna en todos los casos. El test genético fue concordante en 10 y discordante en 2 casos. En el Grupo B (histología maligna, n=14), todos los casos tuvieron biopsia final con diagnóstico de carcinoma papilar. El test clasificador fue concordante en 12 casos y discordante en 2 casos. En el grupo C, (indeterminado, n=12) todos los pacientes tuvieron una histología final benigna. En este grupo, el test clasificador fue concordante con la histología final (test benigno) en 11 casos y discordante (test maligno) en 1 caso.

Conclusión: En este estudio preliminar, el test genético clasificador de nódulos tiroideos tiene una buena correlación con la histología final. La validación clínica en muestras obtenidas por PAAF permitirá contar con una herramienta adicional en el estudio preoperatorio de los nódulos tiroideos, especialmente los con diagnóstico cito-histológico incierto.

TL15 ANTICUERPOS ANTI TPO EN LA ENCUESTA NACIONAL DE SALUD (ENS) CHILE 2009-2010 Y SU INFLUENCIA EN LOS PUNTOS DE CORTE DE TSH

Lorena Mosso¹, Paula Margozzini², Pamela Trejo¹, Sandra Solari³, Eugenio Arteaga¹

Departamentos de Endocrinología¹, Salud Pública² y Laboratorios Clínicos³. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Objetivo: Nuestro objetivo fue describir la epidemiología de ActPO en la población chilena y determinar el valor normal de TSH al excluir los sujetos ActPO positivos.

Metodología: La ENS Chile 2009-2010 incluyó 5416 sujetos >15 años representativos del país. Se midió TSH aleatoriamente a 2785, utilizando el ensayo electroquimioluminiscente ROCHE (VN: 0,3-4,2 uUI/mL). Se determinó ActPO (ensimoinmunoensayo AXSYM-ABBOT, VN < 12 ul/mL) en 2493 de estos sujetos sin antecedente de patología tiroidea. Se describe la prevalencia de ActPO (+) de según edad, sexo, nivel educacional y estado nutricional. Se determina la mediana y los percentiles 2,5 y 97,5 para TSH en la población total, sin antecedentes tiroideos y sin antecedentes y TPO (-).

Resultados: Un 10,1% de la población chilena sin antecedentes tiroideos presentó ActPO (+), 8% en hombres y 12,2% en mujeres. El porcentaje de (+) varió directamente con la edad: 4,1% entre 15 -24 años, 7,8% entre 25-44 años, 16,1% entre 45 y 64 años y 15,9% en >65 años ($p<0.05$); inversamente con nivel educacional: 14.9% en bajo, 9,9% en medio y 8% en alto ($p<0.01$); y directamente con estado nutricional: enflaquecido: 2,3%, normal: 7,5%, sobrepeso: 13,5%, obeso: 19,7% ($p<0.005$). Existió una relación directa entre el valor de TSH y el porcentaje de sujetos con ActPO(+): 4,2% (TSH<1), 3,9% (1-2), 6,7% (2-3); 10,5% (3-4); 17,7% (4-5), 16,2% (5-6), 33,4% (6-7); 48,7% (7-8), 47,1% (8-9), 37,7% (>9). El valor de TSH para cada población se muestra en la tabla.

Conclusiones: La prevalencia de ActPO (+) aumenta con la edad, es mayor en el sexo femenino y tiene directa relación con los niveles de TSH. Llama la atención la fuerte correlación positiva con el estado nutricional y negativa con el nivel educacional, hechos no descritos a nivel mundial y semejante a lo que ocurre con otras enfermedades crónicas. Al excluir a los sujetos con ActPO (+), el punto de corte de TSH baja lo que se asocia a aumento de la prevalencia de hipotiroidismo en la población.

Tabla: Valores de mediana y percentil 2,5 y 97,5 de TSH (uUI/mL) para las diferentes poblaciones y porcentaje de hipotiroidismo en la población general según punto de corte (p97,5 de las tres sub poblaciones definidas)

Población	p2,5	mediana	p97,5	% hipotiroidismo
Total	0,59	2,52	9,71	2,54
Sin antecedentes	0,83	2,49	7,46	4,9
Sin antecedentes ni ActPO	0,76	2,40	6,88	5,9

TL16

INHIBICIÓN KNOCK-DOWN DEL GEN DE LA 11BETA-HIDROXISTEROIDE-DESHIDROGENASA TIPO 2 (HSD11B2) AFECTA A LOS GENES DE RESPUESTA DE LA VÍA MINERALOCORTICOIDEA EN LA LÍNEA CELULAR ENDOTELIAL EAHY926

Cristian A. Carvajal^{1,3}, Alejandra Tapia¹, Cristóbal Fuentes¹, Carolina Valdivia^{1,3}, Carlos F. Lagos¹, Allende Fidel², Sandra Solari¹, Carmen Campino^{1,3}, René Baudrand¹, Alejandra Martínez¹, Gareth I. Owen, Carlos E Fardella^{1,3}

Departamento de Endocrinología¹, Servicios Laboratorio Clínicos², Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia³

La hipertensión arterial afecta al 26% de la población mundial. Nuestras investigaciones indican que alrededor de 15-20% hipertensos esenciales cursarían con una deficiencia de la enzima 11beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa tipo 2 (11BHSD2), que inactiva el cortisol a cortisona, evitando la activación del receptor de mineralocorticoides (MR).

Objetivo: Evaluar el efecto de la inhibición knockdown del gen de la HSD11B2 en la expresión de genes implicados en la actividad mineralocorticoide.

Métodos: La línea celular de endotelio vascular EaHy926 (ATCC, CRL-2922) fueron transfectadas transientemente con siRNA HSD2 (Invitrogen) para la inhibición knock-down (KD) del mRNA de HSD11B2, previo al tratamiento con cortisol (F) 50 nM por 18 horas. El RNA de HSD11B2, MR y 18S fueron cuantificados por TaqMan RT-qPCR. Se determinó también por SYBR-Green qPCR la expresión de genes asociados a la activación genómica de MR (alfa-ENAC, beta-ENAC, WNK1, Nedd4-2, y Na/K-ATPse). Los resultados se muestran como $X \pm SD$ (UA). Las comparaciones se realizaron por prueba T-test de Mann-Whitney en Prism v5.0.

Resultados: Las células EaHy926 mostraron un aumento de la expresión del RNA-HSD11B2 cuando fueron tratadas con F ($1,02 \pm 0,24$ vs $1,32 \pm 0,15$, p 0,05), luego al ser transfectadas transitoriamente con siRNA anti-HSD11B2 reducen el mRNA de HSD11B2, ya sea con el tratamiento con vehículo (V) ($0,10 \pm 0,15$, p0,001) o con F ($0,42 \pm 0,16$, p0,01), respectivamente. En células HSD11B2-KD estimuladas con F, se observó una disminución en la expresión del MR ($1,31 \pm 0,15$ vs $0,66 \pm 0,16$, p0,01), beta-ENAC ($1,40 \pm 0,15$ vs $0,59 \pm 0,16$, p0,01), WNK1 ($2,00 \pm 0,45$ vs $0,39 \pm 0,36$, p0,001) y Nedd4 2 ($0,81 \pm 0,19$ vs $0,41 \pm 0,12$, p0,05). No se encontró ningún cambio en la expresión de alfa-ENAC ($0,95 \pm 0,22$ vs $1,03 \pm 0,30$, pNS) y Na/K-ATPse ($0,78 \pm 0,35$ vs $1,16 \pm 0,56$, pNS).

Conclusión: En células EaHy926, el siRNA-HSD2 disminuye la expresión del transcrito de HSD11B2, lo cuál se asocia concomitantemente a una baja expresión del MR, el beta-ENAC, WNK1 y Nedd4-2, que sugiere que estos genes dependientes de la actividad de MR-también están afectados por la inhibición específica via knock-down de HSD11B2. Más estudios son necesarios para reforzar estos resultados, donde el uso de los inhibidores RNA y farmacológicos podrían ser una herramienta promisoría para clarificar el rol de la 11BHSD2 en hipertensión arterial. FONDEF D08i1087, FONDECYT 1100356, IMII P09/016-F. CAC y CFL becarios CONICYT.

TL17 IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES NO DERIVADAS DEL PSEUDOGEN EN 40 PACIENTES CHILENOS CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Helena Poggi, *Alejandro Martínez-Aguayo, M. Lagos, E. Romeo, P. Arroyo, G. Mella

*Departamentos de Laboratorios Clínicos y *Pediatria, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile*

La hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa (21OHD) tiene una base genética compleja, dada por la alta homología entre el gen activo que codifica para esta enzima (CYP21A2) y el pseudogen (CYP21A1P), y por la estructura de este locus altamente polimórfico con ambos genes repetidos en tándem. Estas características, que son la base de la mayor parte de las alteraciones encontradas en pacientes con 21OHD, dificultan el diagnóstico genético-molecular, con el que hasta ahora se lograba identificar sólo alrededor del 75% de las alteraciones.

Objetivo: Ampliar el estudio genético-molecular del gen CYP21A2 a través del uso de metodologías que permitan detectar rearrreglos, número de copias de gen activo y pseudogen, así como mutaciones puntuales no derivadas del pseudogen.

Sujetos y Métodos: Para ello, se analizaron 40 pacientes con diagnóstico de las distintas formas clínicas de 21OHD, en los que por el método anteriormente en uso, se había identificado la mutación en sólo un alelo (18 pacientes) o ningún alelo (12 pacientes), o en los que no había sido posible establecer claramente el genotipo (10 pacientes). Para detectar la presencia de gen activo, pseudogen y genes híbridos se utilizó PCR para fragmentos grandes, para estimar el número de copias se usó MLPA (multiple ligation probe assay) y para identificar mutaciones puntuales se secuenció el gen activo.

Resultados: En todos los pacientes se identificó la alteración en ambos alelos, en la mayoría de los alelos (19 de 80) se observó la mutación Arg483ProfsX58, en 2 alelos la mutación Pro267Leu y en 3 alelos se detectaron 3 mutaciones no descritas. En más del 90% de los alelos con la mutación Val281Leu, se observó la asociación de esta mutación a cuatro polimorfismos y a la presencia de un híbrido pseudogen-gen activo, conformando un haplotipo.

Conclusiones: El uso de estas metodologías no sólo permite identificar la alteración en todos los pacientes estudiados, sino que también hace posible una mejor definición del genotipo. De esta forma, es posible confirmar el diagnóstico clínico, sobre todo en casos con un fenotipo dudoso y en el diagnóstico prenatal, además de que permite ofrecer un adecuado asesoramiento genético para el caso índice y sus familiares. Sería importante ampliar el estudio del haplotipo con la mutación Val281Leu, ya que posiblemente es responsable de la alta prevalencia de la forma no clásica de 21OHD en nuestro país.

TL18

PROGESTERONA Y TESTOSTERONA INHIBEN LA ACTIVIDAD DE LA ALDOSTERONA SINTASA Y ENZIMA QUIMERA EN UN SISTEMA INVITRO

Cristóbal A. Fuentes¹, Andrea Vecchiola¹, Carlos F. Lagos¹, Fidel Allende², Carolina Valdivia^{1,3}, Carmen Campino^{1,3}, Alejandra Tapia¹, Sandra Solari², Cristian A. Carvajal^{1,3} y Carlos E. Fardella^{1,3}

Departamento de Endocrinología¹, Departamento de Laboratorios Clínicos², Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia³

En el Congreso XXII de la SOCHED presentamos un caso de Hiperaldosteronismo Familiar tipo I que comprendía 4 generaciones, 13 niños y 16 adultos, en el cual se objetivó una paulatina normalización en los niveles de aldosterona, renina, y de su relación con el incremento en edad, lo que llevo a enmascarar el origen del cuadro hipertensivo en la mayoría de los adultos. En esa oportunidad se postuló por análisis in silico que la proteína híbrida podría ser inhibida por esteroides sexuales como estradiol y testosterona que aparecen con el inicio de la pubertad.

Objetivo: Determinar el efecto de la progesterona, testosterona y estradiol sobre la producción de aldosterona generada por la enzima aldosterona sintasa silvestre (AS), y enzima quimérica (EQ) en un sistema in vitro.

Metodología: AS y EQ clonados en plásmidos fueron transfectados transientemente en células HEK 293, su funcionalidad se reflejó en la producción de aldosterona previa incubación con DOC en rangos de 0,18-30 μ M durante 24 Hrs. Se ensayó el efecto de Testosterona, Progesterona y Estradiol (0,625-5 μ M) sobre la producción de aldosterona mediada por AS y EQ usando como sustrato 1,5 μ M de DOC durante 24 Hrs. Como inhibidor control se usó Ketoconazol. La producción de aldosterona fue determinada por HPLC-MS/MS, metodología desarrollada en nuestro laboratorio.

Resultados: Ambas enzimas, en nuestras condiciones de ensayo, presentaron una afinidad similar por el sustrato (KM-AS=1,056 μ M; KM-EQ=1,060 μ M), sin embargo la AS pareció ser más eficiente que la EQ (VMAX-AS=10,86 ng/ml; VMAX-EQ=8,181 ng/ml). Progesterona y Testosterona inhibieron ambas enzimas, siendo más sensible a la inhibición AS (IC50 PROGESTERONA=2,240 μ M; IC50 TESTOSTERONA=1,690 μ M) que la EQ (IC50 PROGESTERONA=3,907 μ M; IC50 TESTOSTERONA=3,176 μ M). Estradiol no tuvo efecto sobre la actividad de ambas enzimas. Ketoconazol las inhibe sobre un 90% a todas las concentraciones estudiadas.

Conclusión: Los esteroides sexuales, progesterona y testosterona inhiben a la AS silvestre y enzima quimérica lo cual podría explicar el decaimiento de la actividad aldosterona sintasa a partir de la pubertad como también la pérdida de actividad de la enzima quimérica. Los esteroides señalados podrían servir como nuevos agentes terapéuticos para generar compuestos inhibitorios específicos de la aldosterona sintasa y ser usados para el tratamiento de la hipertensión arterial. Financiamiento FONDECYT 1100356 & NMII P07/088-F.

TL19 EL POLIMORFISMO RS10951982 DEL GEN DE RAC1 Y SU ROL EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ESTRÉS OXIDATIVO

Alejandra Tapia¹, Cristian A. Carvajal^{1,3}, Carolina Valdivia^{1,3}, Andrea Vecchiola¹, Cristóbal Fuentes¹, Carlos F. Lagos¹, Allende Fidel², Sandra Solari², Carmen Campino^{1,3}, Carlos E Fardella^{1,3}

¹Endocrinología, ²Servicio de Laboratorios Clínicos, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, ³Millenium Institute in Immunology and Immunotherapy.

La hipertensión arterial (HTA) afecta a un 26% de la población Chilena, del cual el 90% tienen una etiología desconocida. Una hiperactividad del receptor de mineralocorticoide (MR) se encuentra relacionada con HTA y estrés oxidativo. Estudios recientes han identificado a la GTPasa RAC1 como potente modulador de la actividad del MR e inductor de la generación de superóxido. En este sentido, se ha asociado el polimorfismo (SNP) rs10951982 (G>A) -ubicado en el intron 1 de RAC1- produciría un aumento de la expresión de RAC1 y de la actividad mineralocorticoidea.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de rs10951982 en una cohorte de sujetos pediátricos hipertensos (HT) y normotensos (NT).

SUJETOS Y MÉTODOS: Un total de 60 sujetos pediátricos (20 HT y 40 NT) fueron estudiados. Se determinó los niveles de aldosterona sérica (AS), actividad de renina plasmática (ARP), PAI-1, malondialdehído (MDA), IL-6, IL-8 y PCRus. Se aisló gDNA a partir de leucocitos periféricos y se realizó la genotipificación de rs10951982 mediante técnicas de PCR-HRM y RFLP (Tsol). Los resultados se muestran como $X \pm SD$. Las comparaciones se realizaron por ANOVA, T-test y X2 en Prism5.0.

RESULTADOS: La distribución genotípica (GG/GA/AA) fue similar entre HT (0,76/0,21/0,01), NT (0,72/0,25/0,02) y grupo total (GT) (0,73/0,24/0,01). Todos en equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W). La frecuencia del alelo A es de 0.12, 0.15 y 0.14 para HT, NT y GT. En grupo total (HT+NT) los valores de AS (5.83 ± 0.34 vs 4.18 ± 0.48 ng/dL, p 0,01) y MDA (0.41 ± 0.02 vs 0.32 ± 0.03 uM, p 0,03) fueron mayores en sujetos con genotipo GG vs GA. No se observaron diferencias significativas en el resto de las variables.

CONCLUSIÓN: Demostramos la presencia del polimorfismo rs10951982 en una cohorte pediátrica Chilena con una frecuencia de 0.14, la cual se asemeja a los valores esperados por H-W y a los establecidos para población general en base datos SNP de NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>). Aunque no observamos diferencias significativas en la distribución de genotipo entre HT y NT, el análisis de grupo total indica que la presencia del genotipo heterocigoto GA (alelo A) disminuye los niveles de AS y MDA. Sin embargo, estudios adicionales son necesarios para apoyar la relación de este SNP con hipertensión arterial y estrés oxidativo. FONDEF D08i1087, FONDECYT 1100356 y IMII P09/016-F. CAC es becario CONICYT.

TL20

¿EL LARGO DEL MICROSATÉLITE DEL INTRON 1 DEL GEN HSD11B2 INCIDE EN LOS NIVELES DE ACTIVIDAD DE LA ENZIMA 11β-HIDROXISTEROIDE DESHIDROGENASA TIPO 2 EN SUJETOS PEDIÁTRICOS?

Carolina Valdivia^{1,2}, Cristian A. Carvajal^{1,2}, Carmen Campino^{1,2}, Allende Fidel³, Sandra Solari³, Andrea Vecchiola¹, Alejandra Tapia¹, Cristóbal Fuentes¹, Carlos F. Lagos¹, Marlene Aglony^{1,4}, Alejandro Martínez-Aguayo^{1,4}, Gareth I. Owen⁵, Carlos E Fardella^{1,2}

¹ Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina; ² IMII P09/016-F ³ Servicio de Laboratorio Clínico, Facultad de Medicina; Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina; ⁵ Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas; Pontificia Universidad Católica de Chile.

La enzima 11β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β-HSD2), evita que el receptor de mineralocorticoides sea activado por el cortisol (F), ya que convierte el F en cortisona (E). Su actividad puede estimarse por la cantidad proporcional de F que hay respecto a la cantidad de E. En el congreso anterior nuestro grupo presentó un estudio que evaluó la influencia del largo del microsatélite (MS) en la razón F/E sérica. Estudios previos hechos para evaluar la influencia del largo de éste MS sobre los niveles de expresión/actividad de su enzima, han sido realizados en adultos o in vitro.

Objetivo: Evaluar la asociación entre el largo de ambos alelos del MS de citosina adenina (CA) del intrón 1 del gen HSD11B2 y los indicadores urinarios de actividad de esta enzima con tecnología de análisis de fragmentos de ADN.

Sujetos y Métodos: 198 sujetos (4-16 años), fueron clasificados en 2 grupos: 82 hipertensos (HT) y 116 normotensos (NT). La presión arterial sistólica y diastólica se expresó como índice (valor observado/ percentil 50 para esa edad, género y estatura), (PASI) y (PADi) respectivamente. Se midió: tetra hidro F (THF), alo-THF y tetrahidro cortisona (THE), mediante LC-MS/MS. Los resultados se expresaron en ng/12horas. Desde ADN de linfocitos periféricos se determinó el largo de los alelos del MS mediante electroforesis capilar. Se formaron 3 grupos según la longitud de los alelos: corto-corto (CC), corto-largo (CL) y largo-largo (LL). Alelo C fue definido como < 154pares de bases (pb) y alelo L como ≥ 154 pb. Aquellos sujetos con ambos alelos ≤150pb o ambos ≥ 154pb fueron categorizados como genotipos extremos (GE). Los resultados se describen como mediana [Q1-Q3] y analizados con el test de Mann-Whitney o de T, con Prism v5.0.

Resultados: Encontramos 87 sujetos CC (36HT), 94 CL (36HT) y 17 LL (10HT). El grupo CC en comparación con el grupo CL tienen una razón (THF+alo_THF)/THE menor (2.48[1.19-2.94] vs 2.77[2.12-3.67], p=0,0079) y valores de THE mayores (5945[4256-10710] vs. 4935[2457-8297] p=0.0497). Los sujetos con GE largos presentan una PADi mayor (1.055[0.945-1.135] vs 1.18[1.065-1.295], p=0,0347).

Conclusión: El grupo LL tiene una mayor incidencia de HT. Los alelos largos inciden de forma negativa sobre la expresión de la enzima 11βHSD2 y mediante esta disminución los alelos largos podrían favorecer la condición PADi elevada. Financiamiento FONDEF D08i1087, FONDECYT 1100356 & IMII P09/016-F financiado por ICM. CAC y CFL son becarios CONICYT.

TL21

EFFECTO DE LA ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR SENSOR DE CALCIO SOBRE LA EXPRESIÓN DE FACTORES LIPOGÉNICOS Y DE SECRECIÓN EN ADIPOCITOS HUMANOS LS14

Andrea Arreguín, Pía Villarroel, Marcela Reyes, Cecilia Fuentes, Mariana Cifuentes
Laboratorio de Nutrición Básica y Epidemiología Genética, INTA, Universidad de Chile.

Introducción: El receptor sensor de calcio extracelular (CaSR), fue descubierto hace casi 20 años en tejidos relacionados con la homeostasis del calcio. Nuestro laboratorio describió su presencia en células adiposas humanas y ha establecido que su activación se asocia con alteraciones que conllevarían a su disfuncionalidad. El aumento de la inflamación que hemos observado ante la activación del CaSR, puede llevar a alteraciones en la expresión de numerosos genes relacionados con el adecuado funcionamiento del adipocito.

Objetivos: Evaluar el efecto de la activación del CaSR sobre la expresión de factores lipogénicos y de secreción en adipocitos humanos LS14.

Diseño Experimental: Estudio celular in vitro.

Material y métodos: Adipocitos humanos de la línea celular LS14, diferenciados in vitro, fueron expuestos por 16, 48 y 72 horas al activador alostérico del CaSR cinacalcet (5 μ M). Se evaluó la expresión (mRNA) del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR)- γ , sintasa de ácidos grasos (FAS), lipasa de lipoproteínas (LPL), glicerol 3 fosfato deshidrogenasa (G3PDH), leptina y adiponectina mediante PCR en tiempo real. Se determinó el contenido de triglicéridos por fluorimetría.

Resultados: En cuanto a los factores lipogénicos, la activación del CaSR en adipocitos mostró una disminución de 30% en la expresión de mRNA de PPAR- γ a las 72 horas ($p < 0,05$), de 49% en la expresión de LPL a las 48 horas ($p < 0,01$) y de 32% en la expresión de G3PDH a las 16 horas ($p = 0,01$). No hubo efecto del CaSR sobre la expresión de FAS. Se observó un contenido de triglicéridos 38% menor en las células diferenciadas tratadas con cinacalcet en comparación con las células expuestas al vehículo ($p < 0,05$). Con respecto a parámetros de función endocrina, se observó una disminución de 62% y 38% en la expresión de leptina a las 16 y 72 horas, respectivamente ($P < 0,05$). No se observó un efecto del CaSR sobre la expresión de adiponectina.

Conclusiones: La activación del CaSR reduce el contenido de TG en adipocitos LS14 diferenciados in vitro, efecto que estaría asociado a la regulación a la baja de PPAR- γ , LPL y G3PDH. Asimismo, la estimulación del CaSR disminuiría la producción de leptina. Se sugiere la participación de la proteína CaSR desregulando lipogénesis y actividad endocrina del adipocito, lo que puede contribuir a generar un estado disfuncional en el tejido adiposo. Financiamiento: Fondecyt 1110157

TL22

MECANISMOS QUE CONTRIBUYEN A LA ESTEATOSIS HEPÁTICA Y RESISTENCIA INSULÍNICA EN EL RATÓN DEFICIENTE DE AGPAT2, UN MODELO DE LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA**Víctor Cortés, Anil Agarwal, Abhimanyu Garg y Jay D. Horton***Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Pontificia Universidad Católica de Chile. Departamento de Genética Molecular, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, USA.*

Introducción: Mutaciones en el gen 1-acilglicerol-3-fosfato-O-aciltransferasa 2 (AGPAT2) causan lipodistrófica congénita generalizada (LCG) en humanos. Para determinar los mecanismos subyacentes a las complicaciones metabólicas asociadas a la deficiencia de AGPAT2, se generaron ratones *Agpat2*^{-/-}.

Diseño Experimental: Deleción génica en ratones de experimentación y caracterización bioquímica y molecular del fenotipo metabólico.

Materiales y Métodos: Los ratones *Agpat2*^{-/-} fueron generados por recombinación homóloga. Los niveles de transcritos para acetil-CoA carboxilasa 1 (ACC1), sintasa de ácidos grasos (FAS), elongasa de ácidos grasos de cadena muy larga, miembro 6 (ELOVL6), estearoil Co-A desaturasa 1 (SCD1) y monoacilglicerol aciltransferase isoforma 1 (MGAT1) fueron cuantificados por qRT-PCR. ACC-1, FAS se cuantificaron por inmunoblot. Los niveles de glucosa, insulina, triglicéridos, colesterol, glicógeno y glucosa-6-fosfato fueron determinados por métodos bioquímicos o inmunológicos. La tasa de síntesis de ácidos grasos se determinó in vivo por medio de la marcación con agua-3[H]. La tasa de síntesis de triglicéridos se midió en cultivos primarios de hepatocitos por medio de la marcación con glicerol-14[C].

Resultados: Los ratones *Agpat2*^{-/-} carecen completamente de tejido adiposo blanco y pardo y manifiestan tempranamente resistencia insulínica, diabetes y esteatosis hepática. La acumulación de triglicéridos hepáticos es mayor en machos que en hembras (48.2 mg/g vs. 32.6 mg/g, respectivamente). No existen diferencias sexuales en el nivel de resistencia insulínica. A nivel hepático, los transcritos de genes involucrados en la síntesis de ácidos grasos como ACC1, FAS, ELOVL6 y SCD están entre 3 y 5 veces aumentados en ratones *Agpat2*^{-/-}. Concordantemente, ACC1 y FAS, así como la tasa de síntesis de ácidos grasos y triglicéridos están aumentadas 4 veces en estos ratones. MGAT1 está aumentada entre 24 y 50 veces en el hígado de los ratones *Agpat2*^{-/-}, sugiriendo la activción de una vía alternativa para la síntesis de diglicéridos. Para determinar la contribución de la grasa dietética al desarrollo de la esteatosis hepática, se administró una dieta sin grasa por dos semanas. Esto resultó en una reducción de los niveles de triglicéridos de ~50% en los ratones *Agpat2*^{-/-}.

Conclusiones: La esteatosis hepática en ratones *Agpat2*^{-/-} es causada por una lipogénesis de novo exagerada y por depósito ectópico de grasa dietética en los hepatocitos.

TL23 DETERMINACIÓN DE GENES ASOCIADOS A LA INFLAMACIÓN EN CÉLULAS HEPG2 DESAFIADAS CON ALTAS CONCENTRACIONES DE HIERRO

Mónica Andrews, Miguel Arredondo
INTA, Universidad de Chile.

Introducción: Se ha demostrado que el hierro (Fe) constituye un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El hígado cumple un rol fundamental en el manejo de la sobrecarga de este nutriente en condiciones de inflamación.

Objetivo: Evaluar la expresión de genes de la inflamación y función mitocondrial en células HepG2 desafiadas a altas concentraciones de Fe y/o glucosa, IL-6 y/o cloruro de cobalto.

Metodología: Células HepG2 fueron cultivadas en medio α -MEM por 5 días, desafiadas con 20 ó 40 μ M Fe ó 20 mM/40 μ M Fe. Luego, fueron desafiadas con 20 ng/ml de IL-6 y/o 100 μ M de CoCl₂ por 20 hrs. Se determinó la abundancia relativa del RNAm de hepcidina, TNF- α , IL-6 y Mfn-2 mediante qRT-PCR.

Resultados: La expresión de hepcidina aumentó 55 veces ($p < 0.001$) cuando las células HepG2 fueron desafiadas a altas concentraciones de Fe y con IL-6. La abundancia relativa de los RNAm de TNF- α e IL-6 aumentó 82 y 44 veces respectivamente con altas concentraciones de hierro e IL-6 ($p < 0.05$), el desafío con CoCl₂ también indujo la expresión de ambos genes, TNF- α aumentó 85 veces e IL-6 84 veces ($p < 0.001$). La adición de glucosa e IL-6 produjo un aumento sinérgico en la expresión de ambos genes: 260 veces para TNF- α y de 500 veces para IL-6 ($p < 0.001$). La expresión de Mfn-2 disminuyó en todas las condiciones experimentales.

Conclusiones: El hierro induce una respuesta inflamatoria en células HepG2 desafiadas de forma crónica a altas concentraciones del metal, lo que se refleja en el aumento de la expresión de genes asociados a la inflamación. Esta respuesta se ve exacerbada en presencia de glucosa y de un estímulo pro-inflamatorio.

TL24

EFFECTO DEL ESTADO NUTRICIONAL NEONATAL EN EL RIESGO DE SINDROME METABÓLICO EN NIÑOS OBESOS DE 2 COMUNAS DE LA VII REGIÓN. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES ANIDADO**Jorge Sapunar, Paula Bustos, Katia Sáez, Sergio Muñoz y Sylvia Asenjo***Centro de Excelencia CIGES, Universidad de La Frontera. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Facultad de Farmacia, Facultad de Ingeniería, Universidad de Concepción.*

El síndrome metabólico (SM) es una condición prevalente en niños con obesidad y que les confiere un riesgo cardiovascular aumentado en la vida adulta. El SM resulta de complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales, entre los cuales está la desnutrición fetal. El índice ponderal neonatal (IPN) tendría mayor validez que el peso de nacimiento como indicador del estado nutricional neonatal.

Objetivo: Conocer el efecto del estado nutricional neonatal, establecido por las 3 curvas de IPN disponibles en Chile, en el riesgo de SM, definido por los criterios de la IDF y de Cook, en escolares obesos de la comunas de Concepción y Coronel.

Método: Estudio de Casos y Controles anidado en una cohorte de niños obesos entre 10 y 18 años de las comunas de Concepción y Coronel. En cada niño se obtuvieron los criterios antropométricos y analíticos necesarios para definir SM. Retrospectivamente se registraron edad gestacional, talla y peso de nacimiento para estimar el IPN. Se consideraron variables de control edad, género, IMC z score y antecedentes familiares relacionados con SM. Se consideró variable de respuesta dicotómica SM según IDF y/o Cook. La variable de exposición fue tener IPN ≥ 10 ó < 10 test). El riesgo de SM se expresó como OR, que se obtuvo en un modelo de regresión logística múltiple.

Resultados: 149/401 niños obesos tenían SM por IDF y 159/401 por Cook. Entre las variables de control sólo el IMC fue diferente entre los grupos con SM y sin SM (34,2 vs 31,1 por IDF. 33,4 vs 31,4 por Cook). La proporción de sujetos con IPN < 10 al utilizar la curva de Lagos fue significativamente mayor en los niños con SM según IDF ($p=0,03$). En cambio cuando SM fue definido por Cook sólo observamos diferencia significativa con la curva de Juez ($p= 0,02$). El riesgo de SM según IDF estaba significativamente aumentado los niños con IPN < 10 en la curva de Lagos (OR 2,12 IC 95% 1,1-4,45 $p= 0,047$). No encontramos interacción entre la variable IPN < 10 y el IMC z score.

Conclusión: Los niños obesos con desnutrición neonatal (IPN < 10) según la curva de Lagos tienen un riesgo aumentado de SM y este efecto no está relacionado con el IMC z score que el sujeto tenía al ser evaluado. La desnutrición neonatal definida por la curva de Juez presenta la menor magnitud de asociación con el riesgo de SM.

TL25 ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA LA ETIOPATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y EL SÍNDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN ADULTA

Fidel Allende¹, Sandra Solari¹, Carmen Campino^{2,5}, Cristian A. Carvajal^{2,5}, Carlos F. Lagos^{2,3}, Andrea Vechiola², Carolina Valdivia², René Baudrand^{2,5}, Gareth I. Owen^{4,5}, Cristóbal A. Fuentes², Alejandra Tapia², Carlos E. Fardella^{2,5}.

¹Departamento de Laboratorios Clínicos, ²Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina; ³Departamento de Farmacia, Facultad de Química; ⁴Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile. ⁵Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia.

Cortisol (F) es regulado por 2 enzimas, la 11 β HSD-1 que convierte preferentemente la Cortisona (E) inactiva a F activo y su sobre-expresión se ha demostrado en la génesis del Síndrome Metabólico (SM). En cambio, la enzima 11 β HSD-2 transforma F a E, protegiendo el receptor mineralocorticoideo de ser activado por F y con ello gatillar la aparición de hipertensión arterial (HTA). Por otro lado, F y E se inactivan a sus tetrahidrometabolitos (allo-THF, THF y THE), los que pueden ser medidos por cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS), método que fue desarrollado y validado anteriormente por nuestro grupo.

Objetivo: Implementar un algoritmo diagnóstico para evaluar las actividades de las 11 β HSD-2 y 11 β HSD-1 y determinar la prevalencia de sus alteraciones en población de hipertensos (HT) y normotensos (NT).

Pacientes y Métodos: Se reclutaron 283 pacientes HT esenciales y 96 NT adultos. En todos ellos se midió F, E, allo-THF, THF y THE libres en orina de 24 hrs. por LC-MS/MS. Para establecer los parámetros de normalidad de las razones F/E y THFs/THE, se calcularon en población NT, considerándose elevadas cuando eran > del percentil 97 (p97). Se diagnosticó un déficit de la enzima 11 β HSD-2 cuando la razón F/E era >p97, mientras que la sobre-expresión de la 11 β HSD-1 se diagnosticó cuando la razón THFs/THE fue >97 una vez excluidos los sujetos con F/E elevada.

Resultados: Para diagnosticar un déficit de la enzima 11 β HSD-2, se estableció un punto de corte de la razón F/E de 0,63 (p97). Usando este valor, se encontró una relación F/E elevada en 17/283 (6%) HT y 3/96 (3,1%) NT. Para diagnosticar una sobre-expresión de la enzima 11 β HSD-1 se determinó un punto de corte de la razón THFs/THE de 6,89 (p97) una vez excluidos los sujetos con F/E elevada. Usando este valor, se encontró una relación THFs/THE elevada en 12/266 (5,3%) HT y en 3/93 (3,2%) NT.

Conclusión: Se establece un algoritmo diagnóstico para las alteraciones de las enzimas 11 β HSD-1 y 11 β HSD-2 lo cual permite por primera vez en nuestro medio realizar su diagnóstico. Estos resultados son relevantes ya que pueden explicar la etiopatogenia del cuadro hipertensivo y origen del SM en pacientes que presenten estas alteraciones. La detección de NT con alteraciones en estas enzimas podría indicar un mayor riesgo de desarrollar a futuro HTA y/o SM. Financiado por proyectos Fondecyt 1100356, FONDEF D08I1087 y Núcleo Millenium on Immunology and Immunotherapy P07/088-F.

TL26 INTERACCIÓN DEL RECEPTOR DE ESTRADIOL CON EL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN NFκB Y MODULACIÓN DE COX-2 EN CÉLULAS ENDOMETRIALES DE PACIENTES CON ENDOMETRIOSIS

Hidalgo P, Castro J, Torres M, Fuentes A, Sovino H, Gabler F, Boric MA, Johnson MC.

Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Antecedentes: La endometriosis es una patología inflamatoria, dependiente de estrógeno, caracterizada por la implantación de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. NFκB, factor de transcripción clave en la respuesta inflamatoria e inductor del gen de la ciclooxigenasa (COX)-2, se encuentra alterado en la endometriosis.

Objetivo: Determinar la interacción del estradiol (E2) a través de sus receptores (RE) con NFκB y su modulación sobre COX-2 en células estromales aisladas de endometrios eutópicos de mujeres sin (control; n=5) y con endometriosis (n=5).

Materiales y métodos: Las células fueron tratadas 15min, 30min o 24h con: TNFα (10ng/mL) (activador de NFκB); E2 (10⁻⁸mol/L); ICI 182,780 o TAM (tamoxifeno), antagonista y modulador de RE (10⁻⁶mol/L); Bay 11-7085, inhibidor de NFκB (2x10⁻⁶ mol/L). Se estudió: el mRNA de COX2 (RT-PCR, 24h), la translocación nuclear de RE (western blot) y unión de NFκB a la región κB en el DNA (ensayo de movilidad electroforética, EMSA) a los 30 min, la actividad de NFκB (transfección con NFκB-luciferasa) e interacción de NFκB con REβ en la región promotora κB de COX2 (inmunoprecipitación de cromatina, ChIP) a los 15 min. Estadística: tests de Kruskal Wallis o Mann Whitney, p<0,05. Aprobado por Comités de Ética Institucionales.

Resultados: El nivel basal del mRNA de COX2 fue mayor 394% en células de endometriosis respecto a las controles. Solamente en estas últimas, TNFα lo aumentó 318% respecto al basal, efecto bloqueado parcialmente por E2. En células de endometriosis, TNFα aumentó 46% la translocación de REβ al núcleo y 47% la unión de NFκB al DNA en presencia de E2. La actividad de NFκB aumentó 53% con TNFα y 38% con TNFα+E2, incremento bloqueado por ICI. El promotor κB de COX-2 se encontró transcripcionalmente activo, independiente de TNFα, y en presencia de éste y ausencia de E2, se observó interacción del REβ en este promotor.

Conclusiones: Estos resultados sugieren que el gen proinflamatorio COX2 está ya gatillado en las pacientes con endometriosis, en donde podría estar participando el RE con NFκB al encontrarse en un ambiente con TNFα y E2. La respuesta diferente entre las células de endometriosis y controles sugiere una mayor sensibilidad a la acción de estas moléculas, las que podrían estar involucradas en su patogenia.

TL27

NIVELES INTRATESTICULARES DE TESTOSTERONA Y ESTRADIOL EN SUJETOS CON FALLA ESPERMATOGÉNICA PRIMARIA SEVERA

¹María C. Lardone, ²Antonio Piottante, ¹Mauricio Ebensperger, ¹Marta Florez, ³Raúl Valdevenito y ¹Andrea Castro.¹Instituto de Investigaciones Materno-Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ²Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello. ³Departamento de Urología, Hospital Clínico J.J. Aguirre, Universidad de Chile.

La falla espermatogénica severa (FES) se asocia frecuentemente a disfunción de la célula de Leydig (CL), la cual se sugiere en sujetos con niveles séricos disminuidos de Testosterona (T), elevados de hormona Luteinizante (LH) e hiperplasia de células de Leydig (HCL).

Objetivos: Determinar la concentración intratesticular (IT) de T y Estradiol (E2), y sérica de FSH, LH, T y E2 en pacientes con FES y sujetos con espermatogénesis conservada (EC).

Diseño experimental: Se estudiaron 47 casos con FES y 18 controles con EC (azoospermicos obstructivos). Casos y controles fueron sometidos a examen urológico, extracción de sangre periférica y biopsia testicular para recuperación espermática. De los 47 casos, 39 presentaron histología de Síndrome de sólo células de Sertoli (SSS) e HCL y 8 SSS sin HCL. El análisis histológico comprendió la evaluación cuali/cuantitativa del epitelio germinal y recuento promedio de CL/cluster. La HCL se definió >10 CL/cluster (percentil 97,5 del grupo control). Todos los sujetos tenían cariotipo normal y ausencia de microdeleciones del cromosoma Y.

Metodología: Extracción de hormonas esteroidales con solvente orgánico desde 60 criosecciones de tejido testicular. Extracción de sangre periférica entre 8-10 a.m. T y E2 se midieron por RIA, y FSH y LH por IRMA. Las concentraciones IT se normalizaron por la cantidad de proteína total en las criosecciones.

Resultados: Tabla 1

Tabla 1	SSS	SSS-HCL	EC
N	8	39	18
Edad	28 (18-34)*/*	35 (20-54)	32 (22-50)
CL/cluster	7,2 (4-10)	15 (11-23)**/**	6 (2-10)
FSH (mUI/mL)	13 (6-41)**	18 (5,5-50)**	3 (1,4-7,1)
LH (mUI/mL)	3,7 (1,8-8,5)*	6 (1,6-15,5)**	2,2 (1,1-6,8)
Testosterona (ng/mL)	3,1 (1,3-4,4)	2,6 (1,4-4,5)	3 (1,2-5,1)
Estradiol (pg/mL)	40 (27-60)	33 (14-61)	35 (13-79)
Razón T/LH	3 (0,8-6,4)*	1,5 (0,6-5,4)**/*	4,5 (1,5-12)
Testosterona IT (ng/mg proteína) ¹	38 (5-70)	49 (46-129)*	21 (12,4-45)
Estradiol IT (pg/mg proteína) ¹	45 (22-68)	139 (107-345)*/*	41 (11-65)
E2/T IT (x10 ³) ¹	1,2 (22-68)	2,7 (1,1-3,9)	1,5 (1-2,4)

V.R: FSH 1-7; LH 1-8; Testosterona 2-8; Estradiol 0-60. Mediana (percentil 2,5-97,5). ¹ Mediana (rango intercuartílico)

* P<0,05, ** P<0,0001 respecto del grupo control/SSS o SSS-HCL, Prueba Mann-Whitney.

Conclusión: Sujetos con falla espermatogénica severa e HCL presentan niveles de T intratesticular elevados para compensar los niveles séricos. El aumento de estradiol intratesticular podría inhibir la biosíntesis de T agudizando la disfunción de la célula de Leydig. Proyecto FONDECYT 1120176

TL28 VARIACIÓN EN EL FENOTIPO REPRODUCTIVO EN MUJERES CHILENAS CON DEFICIENCIA DE GnRH (GnRHD)

Paulina M Merino¹, Josefina Bollmann², Verónica Mericq³

¹ Departamento de Pediatría, ² Unidad de Ultrasonido. Hospital Clínico José Joaquín Aguirre. Universidad de Chile. ³ Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Escuela de Medicina. Universidad de Chile.

Introducción: La GnRHD es un trastorno congénito o adquirido caracterizado por una deficiencia absoluta o relativa de GnRH que implica alteraciones en la maduración sexual e infertilidad. Las mujeres afectadas pueden presentar cuadros parciales desde una menarquia tardía a una amenorrea primaria con anosmia. Se ha reportado una relación de 5 hombres por cada mujer afectadas, por lo que las características fenotípicas y genotípicas de estas mujeres no ha sido bien descritas. Nuestro objetivo es describir las características reproductivas de mujeres chilenas con distintas formas de GnRHD.

Métodos: Estudio descriptivo de 70 mujeres en tratamiento por GnRHD. Se realizó un examen físico completo, test de olfato y toma de ADN para buscar defectos genéticos.

Resultados: Las pacientes se dividieron en 3 grupos: 29 con HH (hipogonadismo hipogonadotrópico normósico y anósico), 24 con CDP (pubertad retrasada constitucional) y 16 con HA (amenorrea hipotalámica). Las pacientes HH, CDP y HA tienen un 44,8%, 45,8% y 37,5%, respectivamente de familiares con antecedente de pubertad retrasada. Un 100% de las pacientes con CDP y HA tuvo telarquia vs 93,5% de HH. Un 69% de las HH tuvo menarquia, vs 75% CDP y 100% HA. Anosmia estuvo presente en 31% de HH, 8% CDP y 0% HA. En 8 mujeres (19,5%) se identificaron raras variantes de secuencia (RSV): una mujer con RSV digénica (GNRHR/PROKR2) y 7 monogénicas (FGFR1, TAC3R, PROK2, CHD7). Un 40% del grupo HH-KS tiene RSV vs. 7% de CDP y 10% del grupo HA.

Conclusiones: GnRHD es un trastorno que puede estar presente en las mujeres, por lo que la relación hombre-mujer debe ser reevaluada. La anosmia, tradicionalmente una preocupación en los hombres, está presente también en las mujeres y se correlaciona con un fenotipo más grave. Estos resultados sugieren que la atención al fenotipo puede inducir una sospecha temprana y evitar un reemplazo esteroidal tardío con un menor impacto en la densidad mineral ósea.

TL29 NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO1 (NEM1). COMUNICACIÓN DE LA EXPERIENCIA LOCAL

René Díaz, Elisa Millar, Jesús Véliz, Gilberto González, Carmen Carrasco, Nelson Wohlk

Sección Endocrinología, Hospital del Salvador; Facultad de Medicina, Universidad de Chile; División Oriente; Departamento de Endocrinología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile; Laboratorio IEMA

Introducción: NEM1 es un síndrome autosómico dominante causado por mutaciones en el gen *menin*. Las principales manifestaciones clínicas de NEM1 incluyen: hiperparatiroidismo 1° (HPP) (100% penetrancia a los 50 años), tumores hipofisarios (10-60%) y enteropancreáticos (30-75%). También es frecuente la presencia de tumores suprarrenales, tumores carcinoides y lesiones cutáneas. NEM 1 se define por la presencia de dos o más manifestaciones clásicas o ser portador de la mutación del gen *menin*. La presentación clínica de pacientes NEM1 en Chile es desconocida.

Objetivos: caracterizar las manifestaciones clínicas de los pacientes NEM1 en el medio local.

Pacientes y métodos: se han estudiado 31 pacientes NEM1 (5 familias provenientes de distintos centros universitarios y 7 casos esporádicos). El test genético se realizó en 37 individuos (3 familias), identificándose 15 individuos con la mutación IVS9 + 1G>A y 2 con la mutación IVS6 + 1 G>A. En 14 pacientes el diagnóstico se realizó por criterios clínicos.

Resultados: la tabla muestra la prevalencia de las manifestaciones y edad de diagnóstico. La manifestación más frecuente fue HPP. Con respecto a la presencia de tumores hipofisarios y enteropancreáticos no difieren de lo reportado en la literatura, con una prevalencia importante de gastrinomas e insulinomas. El compromiso adrenal también fue similar a lo reportado en otras series, siendo la mayoría no funcionante, destacando un paciente con carcinoma suprarrenal productor de aldosterona y cortisol como manifestación inicial de NEM1, lo cual no ha sido reportado en la literatura. Las manifestaciones cutáneas se encontraron presentes en menor grado, principalmente angiofibromas y lipomas.

Conclusiones: las manifestaciones clínicas de los pacientes NEM1 en el medio local son similares a lo reportado en la literatura, exceptuando algunos casos de diagnóstico tardío y formas de presentación atípicas.

TABLA

Manifestación	% (afectados/ total)	Mediana de edad al diagnóstico (rango)		n
HPP	80.6(25/31)	37 (19-86)		25
Tumores hipofisarios	35.4 (11/31)	40 (16-86)	Acromegalia	3
			Prolactinoma	3
			GH/PRL	1
			Adenomas no funcionantes	4
Tumores gastroenteropancreáticos	45.1(14/31)*	38.5 (9-86)	Gastrinoma	5
			No funcionante	8
			Insulinoma	3
Carcinoide	19 (6/31)	47 (23-59)	Bronquial	3
			Duodenal	2
			Gástrico	1
Compromiso adrenal	25.8 (8/31)	49.5 (23-86)	Adenomas no funcionantes	4
			Hiperplasia	3
			Cáncer suprarrenal	1

*2 pacientes presentaron gastrinoma y tumores pancreáticos

TL30 LA SENSIBILIDAD INTRACELULAR A HORMONA DEL CRECIMIENTO ESTA ATENUADA EN FIBROBLASTOS DE RECIÉN NACIDOS

Fernanda Morales¹, Paula Ocaranza¹, Ximena Gaete², Fernando Cassorla¹

IDIMI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile¹. Hospital Clínico San Borja-Arriarán², Santiago, Chile.

Antecedentes: La hormona del crecimiento (GH) a nivel celular ejerce su acción de manera directa activando la vía de señalización JAK2/STAT5 que induce la expresión de los genes IGF-I y ALS. En recién nacidos los niveles séricos de GH son altos, mientras que los niveles de IGF-I son bajos. Esta situación se revierte durante la niñez, sugiriendo que en el periodo neonatal la sensibilidad a la GH es baja.

Objetivo: Determinar el nivel de activación de las proteínas JAK2 y STAT5 y la expresión de ALS en fibroblastos de piel de recién nacidos, comparados con niños prepúberales.

Diseño experimental: Cuantificar la activación de JAK2 y STAT5, junto con la expresión de ALS, en cultivos de fibroblastos de piel de recién nacidos y niños prepúberales a nivel basal y frente la estimulación con rhGH. **Sujetos y métodos:** Se desarrollaron cultivos de fibroblastos de piel de 12 recién nacidos (RN) varones y 10 niños prepúberales (Pp) varones de estatura normal, sometidos a cirugía electiva. Los cultivos primarios se estimularon en presencia o ausencia de rhGH. Las proteínas se analizaron mediante Western Blot y el RNA total, mediante RT-PCR. Estadística, según corresponda: Prueba Kruskal-Wallis y Mann-Whitney.

Resultados: En la Tabla, los valores se expresan como promedio $\pm$ EEM. RN vs Pp *P<0,05.

Características clínicas de los sujetos en estudio						
Sujetos		Edad		Talla (SDS)		Peso (SDS)
RN		8,7±0,6 días		-0,09±0,20		-0,05±0,24
Pp		6,3±0,6 años		-0,52±0,20		-0,05±0,18
Características moleculares de los sujetos en estudio						
Sujetos	Activación JAK2 “basal”	Activación JAK2 15´ GH	Activación STAT5 “basal”	Activación STAT5 15´ GH	Expresión ALS 16h “basal”	Expresión ALS 16hGH
RN	1,11±0,09	1,2±0,09	1,05±0,17	1,01±0,06	0,8±0,03	0,82±0,03
Pp	0,97±0,09	1,2±0,08	1,01±0,06	2,01±0,53*	0,83±0,03	1,12±0,09*

Conclusión: Los resultados señalan que en fibroblastos de recién nacidos la ruta de señalización para GH se encuentra atenuada, con respecto a los niños prepúberales. Esto indica que la sensibilidad intracelular a GH se encuentra disminuida en el período neonatal. FONDECYT 1095118.

TRABAJOS SELECCIONADOS PARA POSTERS



Trabajos Seleccionados para Posters

Viernes 12 de Octubre

Guía: Dra. Roxana Gayoso

DIABETES 1 | Salón Río Calle Calle

- P 1** EFECTO DE LOS ANTAGONISTAS DE ALDOSTERONA EN NEFROPATÍA DIABÉTICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA
Jorge Sapunar , Tatiana Vásquez , Víctor Neira y Nicolás Aguilar
Unidad de Endocrinología y Unidad de Kinesiología, Departamento de Medicina Interna. Centro de Excelencia CIGES, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. University of Queensland, Australia.
- P 2** RELACIÓN HIPERBÓLICA ENTRE ÍNDICES DE SECRECIÓN Y SENSIBILIDAD INSULÍNICA OBTENIDOS A PARTIR DE LA PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL EN UNA POBLACIÓN CHILENA
Mauricio Morales, José Luis Santos, Constanza Arancibia, Oscar Barrera, José Galgani, Juan Patricio Valderas, Felipe Pollak
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
- P 3** EFECTO DE METFORMINA SOBRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE PCR ULTRA SENSIBLE Y LA EXPRESIÓN DE GENES DE LA INFLAMACIÓN
Mónica Andrews, Néstor Soto, Miguel Arredondo
Laboratorio de Micronutrientes, INTA, Universidad de Chile. Servicio de Endocrinología, Hospital San Borja Arriarán.
- P 4** METFORMINA ASOCIADA A INSULINOTERAPIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1
Lilian Sanhueza, Luciana Concha, Pilar Durruty, Carlos Wolff, René Nanjari, Claudia Rubio, Manuel García de los Ríos
Unidad Diabetes, Hospital San Juan de Dios.
- P 5** IDENTIFICACIÓN Y VERIFICACIÓN DE NUEVOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA 11BHSD1 PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN Y SÍNDROME METABÓLICO
Carlos Lagos^{a,b}, Andrea Vecchiola^a, Fidel Allende^c, Juan Tichauer^a, Carolina Valdivia^a, Cristobal Fuentes^a, Sandra Solari^c, Carmen Campino^{a,f}, Rene Baudrand^{a,f}, Mariana Cifuentes^e, Gareth Owen^d, Cristian Carvajal^{a,f}, Carlos Fardella^{a,f}
^a Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina; ^b Departamento de Farmacia, Facultad de Química; ^c Departamento de Laboratorios Clínicos, Facultad de Medicina; ^d Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas; Pontificia Universidad Católica de Chile; ^e INTA, Universidad de Chile.
- P 6** BIOMARCADORES DE DAÑO RENAL EN NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1. DATOS PRELIMINARES
Francisca Ugarte, Carlos Irrázabal, Carolina Garfias, Vivian Gallardo, Cristián Suazo, Gabriel Cavada
Unidad de Endocrinología, Hospital Exequiel González Cortés; Departamento de Pediatría y Laboratorio de Fisiología Molecular, Universidad de Los Andes.
- P 7** CONTROL DE HIPERGLICEMIA EN EL PACIENTE DIABÉTICO NO CRÍTICO HOSPITALIZADO EN UN SERVICIO DE MEDICINA
Jorge Valdivia, Camila Herrera, María Soledad Báez y Victoria Novik
Servicio de Medicina Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar. Cátedra de medicina Hospital Dr. Gustavo Fricke. Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.



Trabajos Seleccionados para Posters

P 8

CETOACIDOSIS DIABÉTICA ENTRE 2010 2012, CAUSAS Y CARACTERÍSTICA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSIDAD DE CHILE Y HOSPITAL PADRE HURTADO

González A., Vargas R., López G., Durruty P., Sanzana G., Gómez P.

Unidad Diabetes, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Viernes 12 de Octubre

Guía: Dra. Lorena Mosso

TIROIDES 1 | Salón Río Calle Calle

P 9

COMPARACIÓN DE LAS DIFERENTES CLASIFICACIONES DE RIESGO DE RECURRENCIA

P. Hernández¹, C. Pereira², D. Miranda³, N. Crisosto², E. Díaz², F. Vásquez², A. Ladrón de Guevara², B. Jiménez², G. Pérez², M. Domínguez²

¹Servicio de Medicina, Hospital San Juan de Dios ²Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios ³Becado de Medicina Interna, Universidad de Chile Sede Occidente.

P 10

ROSIGLITAZONA COMO TRATAMIENTO REDIFERENCIADOR CELULAR, EN UN CASO DE CÁNCER FOLICULAR TIROÍDEO METASTÁSICO Y RASTREO SISTÉMICO NEGATIVO

A. Ladrón de Guevara¹, G. Donoso², P. Hernández¹, P. López¹, C. Pereira¹, N. Crisosto¹, F. Vásquez¹, E. Díaz¹, B. Jiménez¹, M. Domínguez¹, G. Pérez¹

¹Unidad de Endocrinología Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile. ²Servicio de Medicina Nuclear Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile

P 11

VALIDACIÓN DE UN MODELO ULTRASONOGRÁFICO ABREVIADO EBC (ECOGENICIDAD, BORDES, CALCIFICACIONES) PARA PREDECIR EL RIESGO DE MALIGNIDAD EN 4000 BIOPSIAS TIROIDEAS

María Fernanda Sepúlveda, Lorena Mosso, José Delgado, Felipe Valenzuela, Claudia Campusano, Tatiana Arias, Valeria Suazo, José Miguel Domínguez

Departamentos de Endocrinología y Radiología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 12

FRECUENCIA DE MALIGNIDAD DE LAS LESIONES FOLICULARES TIROIDEAS

Valeria Suazo R., Lorena Mosso G., Claudia Campusano M., Tatiana Arias A., José Miguel Domínguez R., María Fernanda Sepúlveda A.

Departamento de Endocrinología y Radiología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 13

ESTUDIO DEL PROTO-ONCOGEN RET EN CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES. RESULTADOS DE LOS PRIMEROS 6 CASOS

C. Letelier, P. Trincado, R. Montes, C. Hurtado, G. Encina, M.J. Mullins, U. Kronberg, R. Schwartz J., G. Vial.

Clínica Las Condes, Departamento de Endocrinología. Laboratorio de Oncología y Genética Molecular. Centro Clínico del Cáncer, Departamento de Cirugía.



Trabajos Seleccionados para Posters

P 14

CA PAPILAR DE TIROIDES: DESCRIPCIÓN DE 4 CASOS

Clarita Ferrada; Hernan García

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 15

CARCINOMA PAPILAR TIROIDEO: RECIDIVA TARDÍA CON METÁSTASIS MÚLTIPLES

Andrea Sepúlveda, Daniela Eugenin, Daniela Ávila

Sección Endocrinología, Clínica Santa María. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

P 16

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE TIROIDES EN CHILE. ESTUDIO MULTICÉNTRICO INCATIR

Jorge Sapunar, Sergio Muñoz, Juan Carlos Roa e Investigadores INCATIR

Unidad de Endocrinología, CIGES, Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera.

Viernes 12 de Octubre

Guía: Dr. Jesús Véliz

TIROIDES 2 | Salón Río Calle Calle

P 17

ASOCIACIÓN ENTRE TIROIDITIS CRÓNICA Y CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN MUESTRA HISTOLÓGICA DE PACIENTES SOMETIDOS A TIROIDECTOMIA TOTAL ENTRE LOS AÑOS 2006 Y 2010. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

Alejandra Lanas, Francisco Cordero, Víctor Salazar, Patricio Gac, Pedro Pineda, Jorge Sapunar

Sección Endocrinología y Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile. Unidad de Endocrinología, Universidad de la Frontera.

P 18

DOSIS SUSTITUCIÓN TIROIDEA CON L-TIROXINA EN HIPOTIROIDISMO PRIMARIO SEGÚN ETIOLOGÍA Y VOLUMEN TIROIDEO

Fernando Munizaga, Claudia Munizaga

Unidad de Endocrinología, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Universidad de Chile. Campus Centro.

P 19

DETECCIÓN DE ENFERMEDAD TIROIDEA EN LA MUJER EMBARAZADA EN ATENCIÓN PRIMARIA

C. Castillo S., H. Vitali G., M. Vargas L., R. Muñoz V., L. Alcántara R., B. Montecinos G., G. Cofré A., C. Navarro V., V. Mujica E., C. Lagos F.

Servicios de Medicina y Ginecobstetricia, Hospital de Curicó. Consultorios dependientes de la Municipalidad de Curicó. Servicio de Radiología Clínica Regional Curicó.



Trabajos Seleccionados para Posters

P 20

APLASIA MEDULAR SECUNDARIA A TIAMAZOL

Macarena Arias, Maritza Atkinson, Maite Candia, Fernando Bello, Mónica Romero

Sección Endocrinología, Hospital las Higueras. Talcahuano.

P 21

PARÁLISIS PERIÓDICA HIPOPOTASÉMICA TIROTÓXICA: REPORTE DE UNA SERIE DE CASOS

Carolina Martínez, Gabriel Mezzano, Pablo Valenzuela

Unidad de Endocrinología, Servicio de Medicina Interna, Hospital DIPRECA.

P 22

EVALUACIÓN DE LA PERSISTENCIA DE ANTICUERPOS ANTITIROPEROXIDASA POSITIVOS, EN SUJETOS SIN PATOLOGÍA TIROIDEA PREVIA, DESPUÉS DE 8 AÑOS

Verónica Araya, Alejandra Lanás, Teresa Massardo, Isabel Berrocal, Edgardo Caamaño, Patricio González

Sección Endocrinología, Centro de Medicina Nuclear, Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción. Hospital Clínico Universidad de Chile.

P 23

HIPERTENSIÓN PULMONAR Y ANEMIA: MANIFESTACIONES POCO FRECUENTES DE ENFERMEDAD DE GRAVES. REPORTE DE UN CASO

Daniela Eugenín, Andrea Sepúlveda, Daniela Ávila, Juan Alberto Luna, María Pía Cid

Hospital Luis Tisné Brousse y Servicio Endocrinología Clínica Santa María.

P 24

REPORTE DE SEIS PACIENTES CON COMA MIXEDEMATOSO

F. Vásquez, C. Pereira, E. Tapia, N. Crisosto, P. Hernández, A. Ladrón de Guevara, E. Díaz, B. Jiménez, G. Pérez, M. Domínguez

Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios.

Viernes 12 de Octubre

Guía: Dr. Sergio Majlis

SUPRARRENAL | Salón Río Calle Calle

P 25

LA METILACIÓN DEL PROMOTOR DEL GEN DE LA 11BETA-HIDROXISTEROIDE DEHIDROGENASA TIPO-2 ES UN FACTOR DE RIESGO EN LA APARICIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Cristian A. Carvajal^{1,3}, Simonetta Friso¹, Carolina Valdivia^{1,3}, Alejandra Tapia¹, Carmen Campino¹, Silvia Udali², Patrizia Pattini², Patrizia Guarini², Oliviero Olivieri², Carlos E. Fardella^{1,3}

¹Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. ²Medicina Interna, University of Verona, Verona, Italy. ³Millenium Institute in Immunology and Immunotherapy, Santiago, Chile.



Trabajos Seleccionados para Posters

- P 26** CARCINOMA SUPRARRENAL: NUESTRA EXPERIENCIA EN EL MANEJO LAPAROSCÓPICO DE LA PATOLOGÍA
Octavio Castillo, Ivar Vidal, Vincenzo Borgna, Eduardo Landerer
Centro de Cirugía Robótica y Urología Mínimamente Invasiva, Clínica INDISA; Universidad Andrés Bello.
- P 27** CARCINOMA ADRENOCORTICAL EN NIÑOS POR MUTACIÓN DEL GEN TP53: UNA PATOLOGÍA ENDOCRINOLÓGICA. DOS CASOS CLÍNICOS
Claudia Godoy, Karime Rumie, Angélica García, Patricia Lacourt, María Luisa Alcázar
Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.
- P 28** MANEJO LAPAROSCÓPICO DEL FEOCROMOCITOMA ADRENAL EN EL EMBARAZO
Octavio Castillo, Ivar Vidal, Vincenzo Borgna, Eduardo Landerer
Centro de Cirugía Robótica y Urología Mínimamente Invasiva, Clínica INDISA; Universidad Andrés Bello.
- P 29** ADRENALECTOMÍA LAPAROSCÓPICA EN TUMORES ADRENALES MAYORES A 8 CMS: UN PROCEDIMIENTO TERAPÉUTICO SEGURO EN EL MANEJO DE LA PATOLOGÍA ADRENAL BENIGNA
Octavio Castillo, Ivar Vidal, Vincenzo Borgna, Eduardo Landerer
Centro de Cirugía Robótica y Urología Mínimamente Invasiva, Clínica INDISA; Universidad Andrés Bello.
- P 30** ADENOMA SUPRARRENAL FUNCIONANTE: CASO CLÍNICO
Evelyn Krause¹, Gustavo Cea¹, Juan Anzieta², J Daniel Carpio³, Karina Sotomayor⁴
¹ Instituto de Pediatría Facultad de Medicina Universidad Austral de Chile; ² Servicio Cirugía Infantil, Hospital Regional Valdivia; ³ Servicio Anatomía Patológica Hospital Regional Valdivia; ⁴ Servicio Pediatría Hospital Base Valdivia
- P 31** SÍNDROME CARCINOIDE: PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA
Pablo Florenzano, Carlos Reyes, Rafael Tellez, Magdalena Jiménez
Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Servicio de Medicina, Hospital Sótero del Río.
- P 32** ESTADO DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISIARIO-ADRENAL EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA POST ETAPA DE INDUCCIÓN
P Lacourt, H Rumié, L Slaibe, C Godoy, A García, ML Alcázar
Unidad Endocrinología Infantil, Centro Asistencial Dr. Sótero del Río.



Trabajos Seleccionados para Posters

Viernes 12 de Octubre

Guía: Dra. Sylvia Asenjo

PEDIATRÍA 1 | Salón Río Calle Calle

- P 33** LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES NO DIFIEREN ENTRE NIÑOS PREPÚBERES Y PÚBERES
Francisca Grob, Mario Zanolli de S, Andrea Araya del P, Diego Carrillo, Andreina Cattani, Hernán García, Claudia Godoy, Pilar Orellana, Alejandro Martínez- Aguayo
Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.
- P 34** CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN PEDIATRÍA: SERIE DE 6 CASOS
Vivian Gallardo , Francisca Ugarte , Anahí Yizmeyian , Carolina Garfias , Antonio Barrera , Soledad Villanueva , Carolina Sepúlveda
Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital Exequiel González Cortés
- P 35** ¿FRACCIÓN EXCRETADA DE SODIO: UN NUEVO COMPONENTE DEL SÍNDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA?
Carolina Loureiro, Carmen Campino, Marlene Aglony, Rodrigo Bancalari, Hernán García, Cristián Carvajal, Carlos Fardella, Alejandro Martínez-Aguayo
Departamentos de Endocrinología Pediátrica y Endocrinología. Pontificia Universidad Católica de Chile.
- P 36** SÍNDROME AUTOINMUNE POLIGLANDULAR EN PEDIATRÍA: CASO CLÍNICO
Paola Riffo, Karina Sotomayor
Endocrinología Infantil, Instituto de Pediatría Universidad Austral de Chile.
- P 37** SÍNDROME POLIGRANDULAR AUTOINMUNE: CARACTERIZACIÓN GENÉTICO MOLECULAR
María Eugenia Willshaw, Roberto Wiener, Guillermo Del Campo, Lidia Espinosa
Servicio de Pediatría y Servicio de Endocrinología, Hospital Militar.
- P 38** CAMBIOS EN EL PERFIL DE PARÁMETROS DE INFLAMACIÓN SUBCLÍNICA EN PÚBERES VERSUS PREPÚBERES DE UNA POBLACIÓN DE NIÑOS SANOS
Clarita Ferrada; Hernán García; Alejandro Martínez; Marlene Aglony; Carolina Ávalos; Carolina Loureiro; Lilian Bolte; Cristian Carvajal; Carmen Campino; Rodrigo Bancalari; Carlos Fardella
Unidad de Endocrinología Pediátrica, Departamento de Endocrinología. Pontificia Universidad Católica de Chile.



Trabajos Seleccionados para Posters

P 39 TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA EN LACTANTE DE 10 MESES: PRESENTACIÓN COMO PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA

Patricia Lacourt, Carolina Avalos, Hernán García, Karime Rumié

Hospital Sótero Del Río, Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 40 EFECTO DE LA NUTRICIÓN NEONATAL EN LA ASOCIACIÓN ENTRE EL GEN FTO Y OBESIDAD EN NIÑOS CHILENOS

Jorge Sapunar, Natalia Ulloa, Sylvia Asenjo, Andrea Gleisner, Katia Sáez, Benilde Riffo y Sergio Muñoz

Centro de Excelencia CIGES Universidad de La Frontera. Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia.

Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina. Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas,

Universidad de Concepción.

Viernes 12 de Octubre

Guía: Dra. María Eugenia Bruzzone

OBESIDAD Y METABOLISMO 1 | Salón Río Calle Calle

P 41 MANIPULACIÓN GENÉTICA DE APO A-I, APO A-II y SR_BI NO AFECTAN EL METABOLISMO GLUCÍDICO EN EL RATÓN

M. Fernanda Awad, Ludwig Amigo, Attilio Rigotti

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

P 42 SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y PREVENCIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA: VÍA DE SEÑALIZACIÓN INVOLUCRADA

Daniel González-Mañán, Rodrigo Valenzuela, Diego Escudero, Daniel Hasson y Gladys Tapia

Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Universidad de Chile.

P 43 PREVENCIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA Y DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN RATONES SUPLEMENTADOS CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3: ACTIVACIÓN DE AKT y JNK

Camila Dossi, Pedro Leiva, Amanda D'Espessailles y Gladys Tapia

Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Trabajos Seleccionados para Posters

- P 44** LA DEFICIENCIA DE AGPAT2 DETERMINA DIFERENCIACIÓN ADIPOGÉNICA DEFECTUOSA Y ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN ANORMAL DE LA GOTA LIPÍDICA EN FIBROBLASTOS EMBRIONARIOS DE RATÓN
Kelly Cautivo, Víctor Cortés
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- P 45** NIVELES DE COLESTEROL E HIDROXIMETIL GLUTARIL CoA REDUCTASA EN LA PREVENCIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA INDUCIDA POR DIETA ALTA EN GRASA MEDIANTE SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3
Stefanie Chalmers, María Ignacia Zapata, Elizabeth Leiva, Patricia Varela y Gladys Tapia
Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Universidad de Chile
- P 46** ACCIÓN PREVENTIVA DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA INFLAMACIÓN INDUCIDA POR UNA DIETA ALTA EN GRASA EN RATÓN
Verónica Jara¹, Daniel González-Mañán², Amanda d'Espessailles², Gladys Tapia²
¹Centro Médico San Joaquín-Pontificia Universidad Católica de Chile, ²Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Universidad de Chile.
- P 47** DESARROLLO DE UN MODELO DE OBESIDAD PREGESTACIONAL Y MACROSOMÍA FETAL EN RATONES
Martelo G, Berkowitz L, Busso D, Rigotti A y Olmos P
Departamentos de Nutrición, Diabetes y Metabolismo y de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- P 48** CAPACIDAD ANTIOXIDANTE DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD EN MODELOS DE DIABETES MELLITUS EN RATÓN
M. Fernanda Awad; Susana Contreras, Ludwig Amigo, Verónica Quiñones, Nicolás Santander, Dolores Busso, Attilio Rigotti
Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Pontificia Universidad Católica de Chile.



Trabajos Seleccionados para Posters

Viernes 12 de Octubre

Guía: Dr. Sergio Brantes

GÓNADAS | Salón Río Calle Calle

- P 49** CASO CLÍNICO: TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA ASOCIADO A HIPERANDROGENISMO FEMENINO RÁPIDAMENTE PROGRESIVO
Adriana Doren⁽¹⁾, Constanza Ralph¹, Paulina Villaseca², Jorge Brañez¹, Rodrigo Macaya¹
División de Obstetricia y Ginecología¹, Departamento de Endocrinología², Pontificia Universidad Católica de Chile.
- P 50** HIPERPLASIA DE CÉLULAS DE LEYDIG Y HEMANGIOMA CAPILAR TESTICULAR ASOCIADOS A GINECOMASTIA: REPORTE DE UN CASO
Félix Gabriel Lezcano G.¹; Pamela Trejo²; Claudia Campusano³; Sergio Guzman K⁴; Pablo Zoroquiain¹
¹ Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ² Post Becada Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile. ³ Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile
- P 51** SCREENING GENÉTICO DEL SÍNDROME DE KALLMAN EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO
Rodrigo Bancalari, Mark McCabe, Louise Gregory, Youli Hu, Pierre-Marc Bouloux, Mehul Dattani
University College London/ Institute Child Health
- P 52** SÍNDROME DE KALLMAN POR MUTACIÓN FGFR1 HETEROCIGOTO Y TACT3R HETEROCIGOTO
Valdés C, Gaete X, Merino P, García R, Unanue N
IDIMI, Hospital San Borja Arriarán.
- P 53** EFECTO DE UN INHIBIDOR DE AROMATASA EN LOS NIVELES DE TESTOSTERONA DE UN PACIENTE PORTADOR DE SÍNDROME DE KALLMAN CON MUTACIÓN DE KAI-1 Y PROK2
Rafael Ríos¹⁻³, Paulina M Merino², Cristián Jesam⁴, Luigi Devoto⁴, Verónica Mericq⁴, Ariel Fuentes⁴
Departamento de Endocrinología HSBA¹, Departamento de Pediatría², Campus Centro³. Instituto de Investigaciones Materno-Infantil⁴, Universidad de Chile.



Trabajos Seleccionados para Posters

P 54

FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA OVÁRICA EN CICLOS DE FECUNDACIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD (FIV)

Rodrigo Carvajal, Hugo Veis, Doron Vantman, Armando Cortínez, Antonio Carvajal, Francisco Alba, Cristian Miranda, Carmen Romero y David Vantman

Unidad de Medicina Reproductiva. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

P 55

CASO CLÍNICO: DESORDEN DEL DESARROLLO SEXUAL 45,X/46,XY DISGENESIA GONADAL MIXTA FENOTIPO FEMENINO

Patricia Godoy¹, Ximena Gaete^{1,2}, Nancy Unuane^{1,2}

Sección Endocrinología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

P 56

PERFIL METABÓLICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO, DURANTE DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA REPRODUCTIVA

Amanda Ladrón de Guevara^{1,2}, Bárbara Echiburú², Nicolás Crisosto^{1,2}, Cecilia Pereira¹, Francisco Pérez-Braco³ y Teresa Sir-Petermann^{1,2}

¹ Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina, Hospital San Juan de Dios; ² Laboratorio de Endocrinología Sede Occidente; ³ Laboratorio de Genómica Nutricional, Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

P 57

SENSIBILIDAD DIFERENCIAL EN EL TESTICULO FETAL A LA EXPOSICION PRENATAL A UN EXCESO DE TESTOSTERONA

Sergio E Recabarren¹, Pedro Pablo Rojas-García¹, Mónica Recabarren¹, Albert Carrasco¹, Daniel Sandoval¹, Felipe Díaz¹, Alejandra Vorpal¹, Teresa Sir-Petermann².

¹. Laboratorio de Fisiología y Endocrinología Animal. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Concepción, Chillán. ². Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Escuela de Medicina Occidente, Universidad de Chile

Sábado 13 de Octubre

Guía: Dra. Lilian Sanhueza

DIABETES 2 | Salón Río Calle Calle

P 58

RESULTADOS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA EN PÉRDIDA DE PESO Y COMORBILIDADES EN SEGUIMIENTO PROMEDIO DE 2 AÑOS

María Isabel González, Franco Innocenti, Paula Cabrera, Carla Contente, Carla Innocenti, Erika Lermenda, Rosa Moisan, Eugenia Miranda

Unidad de Obesidad; Clínica Sanatorio Alemán Concepción.

Trabajos Seleccionados para Posters

P 59

CIRUGÍA BARIATRICA EN REMISIÓN DE DIABETES, INSULINORESISTENCIA E INSULINOSECRECIÓN EN OBESOS DIABÉTICOS

María Isabel González, Franco Innocenti, Paula Cabrera, Carla Contente, Carla Innocenti, Erika Lermenda, Rosa Moisan, Eugenia Miranda

Unidad de Obesidad; Clínica Sanatorio Alemán Concepción.

P 60

NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA Y MICROALBUMINURIA EN PACIENTES DM2 ASINTOMÁTICOS CORONARIOS CON SEGUIMIENTO MEDIANTE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

Francisco Cordero, Teresa Massardo, Isabel Berrocal, Rodrigo Jaimovich, Hernán Prat, Verónica Araya

Unidad Endocrinología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 61

DIABETES COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE HEMOCROMATOSIS

Maritza Atkinson, Macarena Arias, Maite Candia, Fernando Bello, Mónica Romero

Unidad Endocrinología, Hospital Higuera, Talcahuano.

P 62

DEBUT DE DIABETES MELLITUS SECUNDARIA A PANCREATITIS CRÓNICA EN PACIENTE DE 20 AÑOS

Maite Candia, Macarena Arias, Maritza Atkinson, Fernando Bello

Unidad Endocrinología, Hospital las Higuera, Talcahuano.

P 63

EFFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO DE ALTA INTENSIDAD Y SOBRECARGA EN PARÁMETROS DE SALUD METABÓLICA EN MUJERES SEDENTARIAS, PRE-DIABÉTICAS CON SOBREPESO U OBESIDAD

Cristian Álvarez ^{1a}, Rodrigo Ramírez ^{2b}, Marcelo Flores ^{3,4c}, Cecil Zúñiga ^{5d}, Carlos Celis-Morales ^{6d}

¹ Centro de Salud Familiar de Los Lagos, Chile. ² Universidad de Los Lagos, Chile. ³ Universidad de Melbourne, Australia. ⁴ Universidad San Sebastián, Chile. ⁵ Universidad de Newcastle, UK

P 64

ADAPTACIONES METABÓLICAS AGUDAS Y CRÓNICAS INDUCIDAS POR ACTIVIDAD FÍSICA DE ALTA INTENSIDAD EN MUJERES HIPERGLICÉMICAS E HIPERCOLESTEROLÉMICAS

Cristian Álvarez Lepín ^{1a}, Rodrigo Ramírez Campillo ^{2b}, Marcelo Flores Opazo ^{3c}, Carlos Henríquez Olguín ^{4c}, Christian Campos ^{5d}, Carlos Celis-Morales ^{6e}

¹ Facultad de Ciencias de la Actividad Física, Universidad San Sebastián, Valdivia, ² Departamento de Ciencias de la Actividad Física, Universidad de Los Lagos, Osorno. ³ Departamento de Fisiología del Ejercicio, Universidad de Melbourne, Australia



Trabajos Seleccionados para Posters

Sábado 13 de Octubre

Guía: Sra. Elena Carrasco

DIABETES 3 | Salón Río Calle Calle

- P 65** SOCIOLOGÍA DE LA SALUD: INTEGRACIÓN DE LA COTIDIANIDAD DE LOS PACIENTES HACIA LA FORMACIÓN DE UNA VISIÓN HOLÍSTICA DE LA PATOLOGÍA PIE DIABÉTICO
Nina Rojas, Viviana Canessa
Diabetes, Hospital Regional Concepción GGB.
- P 66** LIPODISTROFIA EN DIABETES MELLITUS 1: ESTRATEGIAS PARA SU MANEJO
E.U. Lissett Slaibe, Karime Rumie, Patricia Lacourt, Claudia Godoy, A. García, M. Alcázar, Ps Berríos
Unidad de Endocrinología y Diabetes Infantil, Complejo Asistencial Dr. Sotero del Río.
- P 67** CARACTERIZACIÓN DE EVENTOS HIPOGLICÉMICOS EN PACIENTES CONTROLADOS EN UN POLICLÍNICO DE DIABETES
Regina Vargas, María José Jiménez, Verónica Bilbao
Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile.
- P 68** CALIDAD DE VIDA Y SUS DETERMINANTES EN PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2
Catalina Tobar, Carolina San Martín, Berta Garrido, Carmen Farías, Juliana Bastías
Hospital Naval Almirante Nef.
- P 69** CALIDAD DE VIDA Y DIABETES
Vielka E. Agreda A; Luis H Agreda P; Gustavo A Delgado R, Acero Jonna
Red de Diabetes; I.V.S.S Puerto Cabello, Estado Carabobo, Republica Bolivariana de Venezuela.
- P 70** ATAQUE CEREBROVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS
María Constanza Abarca, Rocío Contreras, Rodrigo Rivas
Clínica Alemana Temuco.
- P 71** PREVALENCIA DE DETERIORO SICOORGÁNICO EN PACIENTES PORTADORES DE ENFERMEDADES CRÓNICAS
Carla Contente, María Isabel González
Clínica Sanatorio Alemán Concepción.



Trabajos Seleccionados para Posters

Sábado 13 de Octubre

Guía: Dr. Miguel Domínguez

TIROIDES 3 | Salón Río Calle Calle

- P 72** LOS NIVELES HORMONALES TIROIDEOS MATEROS SON DIFERENTES DE ACUERDO AL CRITERIO UTILIZADO PARA DEFINIR POBLACIÓN NORMAL Y EN RELACIÓN AL ÍNDICE DE MASA CORPORAL
Lorena Mosso¹, Alejandra Martínez¹, María Paulina Rojas², Paula Margozzini³, Sandra Solari⁴, Trinidad Lyng⁵, Juan Andrés Ortiz⁶, Jorge Carvajal⁶
Departamentos de ¹ Endocrinología ² Medicina Familiar. ³ Salud Pública ⁴ Laboratorios Clínicos ⁵ Estudiante Medicina ⁶ Obstetricia y Ginecología. Pontificia Universidad Católica de Chile
- P 73** TIROIDITIS SILENTE RECURRENTE, PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO
Valeria Suazo, María Fernanda Sepúlveda, Eugenio Arteaga
Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- P 74** MIOPATÍA ASOCIADA CON HIPOTIROIDISMO AGUDO SEGUIDO A TERAPIA CON RADIOYODO POR ENFERMEDAD DE GRAVES EN UN ADOLESCENTE
Ana Céspedes, Claudia Alarcón, Fernando Bello, Tania Martínez, Laura Campos
Hospital Las Higueras de Talcahuano, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.
- P 75** CORRELACIÓN DEL ÍNDICE C.A.S. (SCORE DE ACTIVIDAD CLÍNICA) ENTRE ENDOCRINÓLOGO Y OFTALMÓLOGO EN LA EVALUACIÓN DE LA OFTALMOPATÍA DE GRAVES
Alejandra Lanas, Neil Saldías, Francisco Cordero, Marcela Barberan, Fernando Osorio, Daniela Eisen, Ivone Lara, Daniela Ávila
Unidad Endocrinología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.
- P 76** TRATAMIENTO DE OFTALMOPATÍA DE GRAVES CON DEXAMETASONA INTRATIROIDEA
María T. Mosquera, Raúl A. Paolucci, Javier I. Baltasar
Hospital Seccional E. Canosa Puerto Santa Cruz. Provincia de Santa Cruz, Argentina.
- P 77** EXPERIENCIA PRELIMINAR CON ESQUEMA DE 12 SEMANAS DE BOLUS DE METILPREDNISOLONA BAJAS DOSIS EN ORBITOPATÍA DE GRAVES MODERADA A SEVERA
Fernando Osorio, Alejandra Lanas, Ivone Lara, Daniela Eisen, Neil Saldías, Francisco Cordero, Claudio Liberman
Departamento de Endocrinología, Hospital Clínico Universidad de Chile.



Trabajos Seleccionados para Posters

P 78

ESTUDIO ECOGRÁFICO DE TIROIDES EN PACIENTES CON ACROMEGALIA

Elisa Millar, Jesús Véliz, René Díaz, David Rojas, Marisol García, Sergio Brantes, Nelson Wohlk

Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente. Instituto de Neurocirugía Asenjo.

Sábado 13 de Octubre

Guía: Dra. Vivian Gallardo

PEDIATRÍA 2 | Salón Río Calle Calle

P 79

HIPERINSULINISMO CONGÉNITO: REPORTE DE CASO

Claudia Bertrán¹; Adriana Incer¹; Virginia Páez³; Karina Sotomayor²

¹Instituto de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile; ²Endocrinología Infantil, Instituto de Pediatría Universidad Austral de Chile; ³Endocrinología Infantil, Hospital Regional Valdivia.

P 80

ACONDROPLASIA EN EL PREMATURO EXTREMO

Carolina Valdés¹, Nancy Unanue¹², Jeannette Linares¹, Ximena Gaete¹²

¹. IDIMI, Universidad de Chile ². Hospital San Boja Arriarán.

P 81

SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT MANIFESTADO COMO GIGANTISMO EN UN NIÑO

Patricio Romero, Hernán García

Departamento de Endocrinología Pediátrica. Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 82

CASO CLÍNICO: SÍNDROME DE SILVER RUSSELL CON TRISOMIA 7 EN MOSAICO EN FIBROBLASTOS

Patricia Godoy¹, Nancy Unuane^{1,2}, Giannina Franco³, Paula Vásquez³, Fanny Cortés⁴

¹: IDIMI Universidad de Chile ²: Hospital Clínico San Borja Arriarán ³: Laboratorio de Genética Clínica Las Condes ⁴: Clínica Las Condes

P 83

ESTADO INFLAMATORIO Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN OBESIDAD INFANTIL

Jorge Orias, Paulina Bustos, ** Katia Sáez, *Michelle Vinet, *Sylvia Asenjo

Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad Farmacia, *Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, ** Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción.

P 84

DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE 30 CASOS PEDIÁTRICOS DE DEFICIENCIA CONGÉNITA DE HORMONAS HIPOFISIARIAS MÚLTIPLES

Carolina Mendoza, Alejandro Martínez-Aguayo, Romero P, Patricia Lacourt, Hana Karime Rumie, Andreína Cattani, Hernán García, Claudia Godoy

Departamento Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.



Trabajos Seleccionados para Posters

- P 85** RESISTENCIA A LA INSULINA, ÁCIDOS GRASOS LIBRES Y ESTRÉS OXIDATIVO EN OBESIDAD INFANTIL
Karen Toledo, Paula Bustos, *Katia Sáez, *Mario Aranda, **Sylvia Asenjo**
*Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad Farmacia, *Laboratorio de Estudios Avanzados de Fármacos y Alimentos, Facultad de Farmacia, **Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, *** Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción.*
- P 86** EL DISPOSITIVO ENDOSCÓPICO DE BYPASS DUODENOYEUINAL COMO TRATAMIENTO PARA LA OBESIDAD EN ADOLESCENTES. REPORTE DE CASO
F Muñoz, F Pimentel, A Escalona, D Turiel, C Gómez
Pontificia Universidad Católica de Chile.
- Sábado 13 de Octubre**
Guía: Dra. Elena Briano
HIPÓFISIS | Salón Río Calle Calle
- P 87** USO DE ULTRASONOGRAFÍA COMO APOYO EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS MANIFESTACIONES MÚSCULOESQUELÉTICAS DE LA ACROMEGALIA
Valentina Zapata¹, Roser Areny^{1,2}, Lilian Jara³, Jorge Saavedra⁴, Susana Michaland³, Daniel Erlij³, Marta Aliste⁵.
¹ Universidad Mayor, ² Unidad de Reumatología, Hospital Félix Bulnes C, ³ Servicio de Reumatología, Hospital del Salvador, Universidad de Chile. ⁴ Servicio de Reumatología, Hospital San Juan de Dios ⁵ Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universidad de Chile.
- P 88** ACROMEGALIA Y EMBARAZO. ESTUDIO RETROSPECTIVO
Elisa Millar, René Díaz, Pamela Salazar, Francisco Flores, David Rojas, Jesús Véliz, Nelson Wohlk
Sección Endocrinología, Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente. Instituto de Neurocirugía Asenjo.
- P 89** FACTORES PRONÓSTICOS DEL RENDIMIENTO DE LA CIRUGÍA TRANSESEFENOIDAL EN LA ACROMEGALIA: EXPERIENCIA LOCAL
Pablo Villanueva, Carmen Carrasco
Departamento de Neurocirugía, Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- P 90** REMISIÓN DE ENFERMEDAD DE CUSHING POSTERIOR A CIRUGÍA TRANSESEFENOIDAL: EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE REFERENCIA
Elisa Millar, Pamela Salazar, Marisol García, René Díaz, David Rojas, Jesús Véliz, Nelson Wohlk
Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente. Instituto de Neurocirugía Asenjo.



Trabajos Seleccionados para Posters

P 91 GRADO DE RESECCIÓN TRANSESFENOIDAL EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS NO FUNCIONANTES BASADO EN ANÁLISIS TUMORAL VOLUMÉTRICO

Pablo Villanueva, Adrián Zárate, Pablo Albiña, Isidro Huete, Carmen Carrasco

Departamentos de Neurocirugía, Radiología y Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 92 SEGURIDAD DE UN PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN SELECTIVA DE GLUCOCORTICOIDES EN LA CIRUGÍA TRANSESFENOIDAL DE ADENOMAS HIPOFISIARIOS

Carmen Carrasco, Pablo Villanueva*

Departamento de Endocrinología y Neurocirugía, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

P 93 ADENOMA HIPOFISIARIO PLURIHORMONAL: REPORTE DE UN CASO

Daniela Ávila, Daniela Eugenin, Andrea Sepúlveda, Carlos Martínez

Sección Endocrinología, Clínica Santa María. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

P 94 MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE MACROPROLACTINOMA GIGANTE INVASOR. CASOS CLÍNICOS

Elisa Millar, René Díaz, Pablo Flores*, Carlos Utreras, David Rojas, Jesús Véliz, Nelson Wohlk

Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente. Instituto de Neurocirugía Asenjo. Becado de Neurocirugía Pontificia Universidad Católica de Chile. Laboratorio IEMA.*

P 95 MENINGIONA DEL DIAFRAGMA SELAR, CAUSA INFRECUENTE DE HIPOPITUITARISMO

Beatriz Jiménez, Marcela Barberán, Gilberto Pérez, David Rojas

Clínica INDISA.

Sábado 13 de Octubre

Guía: Dra. Ada Cuevas

OBESIDAD Y METABOLISMO 2 | Salón Río Calle Calle

P 96 EXTRACTOS DE MAQUI Y CALAFATE INHIBEN LA COMUNICACIÓN INFLAMATORIA ENTRE ADIPOCITOS Y MACROFAGOS IN VITRO

Diego F. García-Díaz, Carolina Lorenzo, Rodolfo Morales, Catalina Ossandon, Gabriela Torres, Paula Jiménez, Vilma Quitral

Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Trabajos Seleccionados para Posters

P 97

CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE LAS MUTACIONES VAL333MET Y MET404VAL EN LA ENZIMA LECITINA-COLESTEROL ACILTRANSFERASA (LCAT) PRESENTES EN UNA PACIENTE CHILENA CON HIPOALFALIPOPROTEINEMIA

Ricardo Rodríguez, Trinidad González, Rodrigo Cataldo, Susan V Smalley, Valentina Serrano, Attilio Rigotti, Antonio Arteaga, José Luis Santos

Laboratorio de Nutrición y Genética; Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

P 98

BÚSQUEDA DE LA CAUSA GENÉTICA DE LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA EN UNA FAMILIA CHILENA

Denisse Goldenberg, Susan V Smalley, M Isabel Hodgson, Víctor Cortés, José Luis Santos

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

P 99

LIPODISTROFIA GENERALIZADA ADQUIRIDA ASOCIADA CON TIROIDITIS Y HEPATITIS AUTOINMUNE. REPORTE DE UN CASO

Jeannette Linares, Verónica Mericq, María Eugenia Willshaw, Nelly Espinoza, María Isabel Hernández

Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja Arriarán. Hospital Militar.

P 100

COMPARACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE BDNF (BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR) EN HÍGADO, GRASA VISCERAL Y GRASA SUBCUTÁNEA EN SUJETOS OBESOS Y NORMOPESO

Verónica Araya, Verónica Tapia, Enrique Lanzarini, Ximena Orellana, Maritza Maripangui, César Paulsen, Carmen Romero, M. Elena Villanueva

Sección Endocrinología, Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción, Departamento de Cirugía y Departamento de Anatomía Patológica Hospital Clínico Universidad de Chile.

P 101

SENSIBILIDAD AL ESTRÉS Y RESTRICCIÓN ALIMENTARIA; EXPLORANDO EL PERFIL PSICOBIOLOGICO DE LOS DIETANTES CRÓNICOS

Jaime R. Silva, Karina Jaramillo, Jenny Lagos, Luis Salazar y Jorge Sapunar

Departamento Salud Mental y Psiquiatría, Departamento Ciencias Básicas, Unidad de Endocrinología, Departamento Medicina Interna. Universidad de La Frontera.

P 102

EMBARAZO ANTES Y DESPUÉS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

María Magdalena Farías, Ada Cuevas, Carlos Barrera, Marcos Berry, Alfredo Germain

Departamento de Nutrición y Cirugía Bariátrica, Clínica Las Condes.



Trabajos Seleccionados para Posters

P 103

SEGUIMIENTO A UN AÑO POSTERIOR A REIMPLANTE DE DISPOSITIVO ENDOSCÓPICO DE BYPASS DUODENO YEYUNAL

F. Muñoz, C. Muñoz, A. Escalona, F. Pimentel, D. Turiel, C. Gómez

Departamento de Cirugía Digestiva, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Sábado 13 de Octubre

Guía: Dr. José Lam

PARATIROIDES Y HUESO | Salón Río Calle Calle

P 104

EPIDEMIOLOGÍA DE LA FRACTURA OSTEOPORÓTICA DE CADERA EN LOS ADULTOS MAYORES DE CHILE

Marta San Juan, Gerson Ocares, Paula Barra, Iván Quevedo

Sección Endocrinología. Departamento de Medicina Interna. Universidad de Concepción.

P 105

COSTO ECONÓMICO DIRECTO DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS DE CADERA DEL ADULTO MAYOR EN EL SISTEMA DE SALUD PÚBLICA DE LA REGIÓN DEL BIO-BIO

Gerson Ocares, Paula Barra, Marta San Juan, Iván Quevedo

Sección Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

P 106

UTILIDAD DEL CINTIGRAMA DE PARATIROIDES EN UN HOSPITAL PÚBLICO

Nicolet Riquelme¹, Valentín Valdés¹, María Soledad Báez², Victoria Novik A.³, Claudio Opazo⁴

¹ Internos Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. ² Servicio de Medicina, Departamento Endocrinología, Cátedra de Medicina, Hospital Dr. Gustavo Fricke Viña del Mar. ³ Cátedra de Medicina Hospital Dr. Gustavo Fricke Viña del Mar, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. ⁴ Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar.

P 107

HIPERPARATIROIDISMO RECURRENTE: REPORTE DE UN CASO

Andrea Sepúlveda, Daniela Eugenin, Daniela Ávila, Antonella Sanguinetti, Patricio Cabané

Servicio de Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile y, Clínica Santa María.

P 108

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO ECTÓPICO MEDIASTINICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Carlos Utreras, Pamela Salazar, Elisa Millar E, Jesús Véliz, Nelson Wohlk

Departamento de Endocrinología, Hospital del Salvador. Universidad de Chile.

Trabajos Seleccionados para Posters

P 109

HIPOACONDROPLASIA Y ACANTOSIS NIGRICANS EN UNA FAMILIA

Molina Marcela¹, Moreno Regina², Paleo Francia³

¹Unidad de Endocrinología, Hospital Regional de Temuco, Departamento de Pediatría Universidad de La Frontera; ²Unidad de Genética, Hospital Regional de Temuco, Departamento de Cs. Básicas Universidad de La Frontera. ³Residente de Pediatría, Universidad de La Frontera, Temuco.



P 110

OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA JUVENIL SEVERA. REPORTE DE UN CASO

Jeannette Linares¹, María Isabel Hernández¹, Ximena Gaete^{1,2}, Verónica Mericq¹

Sección Endocrinología. Departamento de Medicina Interna. Universidad de Concepción.



P 111

SINDROME DE Mc CUNE-ALBRIGHT: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO CON 20 AÑOS DE EVOLUCIÓN: ENDOCRINOPATÍAS HIPERFUNCIONANTES Y DISPLASIA ÓSEA CRANEAL

Ana Luisa Plaza, Fernando Molt, Valentina Riquelme, Fernando Blumel

Servicios de Medicina y Neurocirugía, Hospital de Coquimbo. Servicio Radiología IMATEC.



P 1

EFFECTO DE LOS ANTAGONISTAS DE ALDOSTERONA EN NEFROPATÍA DIABÉTICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Jorge Sapunar , Tatiana Vásquez , Víctor Neira y Nicolás Aguilar

Unidad de Endocrinología y Unidad de Kinesiología, Departamento de Medicina Interna. Centro de Excelencia CIGES, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera. University of Queensland, Australia.

Entre las intervenciones más efectivas para evitar la progresión de la nefropatía diabética se encuentra el bloqueo del eje renina – angiotensina – aldosterona (RAA). Los fármacos más usados para este fin son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II). Un factor que limita el efecto beneficioso de IECA y ARA II es el llamado “escape de aldosterona”. Para contrarrestar este mecanismo se dispone de los antagonistas de aldosterona como Espironolactona y Epleronona.

Objetivo: Obtener la mejor evidencia disponible que permita conocer el efecto de los antagonistas de aldosterona en desenlaces relacionados con nefropatía diabética en relación al comparador, en pacientes usuarios de IECA y/o ARA II.

Método: Búsqueda computarizada por EMBASE y por MEDLINE. Se consideraron elegibles ensayos clínicos controlados y estudios de cohortes. Se seleccionaron para la extracción de datos y análisis aquellos estudios elegibles en que los antagonistas de aldosterona fueron evaluados en relación a un comparador y en que el desenlace relacionado con nefropatía diabética fue la relación albuminuria/creatininuria o albuminuria.

Resultados: Mediante las estrategias de búsqueda utilizadas encontramos 1345 artículos que se referían al efecto de los antagonistas de aldosterona en nefropatía diabética, de los cuales seleccionamos para análisis 10. De éstos 9 fueron en DM2 y uno en DM1.

En todos los casos en que Espironolactona se comparó con placebo produjo una reducción adicional significativa de la relación albuminuria/creatininuria (30 a 40%). Contra comparadores activos, la Espironolactona fue más efectiva que Cilazapril, Furosemida, Losartán y Amlodipino. El efecto en albuminuria de Epleronona no fue superior al de sus comparadores. Todos los estudios originales mostraron una reducción modesta en la VFG con Espironolactona en relación al placebo. Entre los comparadores activos sólo se apreció versus Amlodipino. Considerando la variabilidad en la función renal y kalemia basales promedio entre los estudios, la Espironolactona se asoció con un aumento significativo en la kalemia en relación al placebo y los comparadores activos.

Conclusiones: Espironolactona en dosis de 25 a 100 mg produce una reducción adicional de la albuminuria en DM, sin embargo su uso se asocia con hiperkalemia y menos frecuentemente deterioro de función renal en pacientes sin éstos trastornos.

P 2

RELACIÓN HIPERBÓLICA ENTRE ÍNDICES DE SECRECIÓN Y SENSIBILIDAD INSULÍNICA OBTENIDOS A PARTIR DE LA PRUEBA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ORAL EN UNA POBLACIÓN CHILENA

Mauricio Morales, José Luis Santos, Constanza Arancibia, Oscar Barrera, José Galgani, Juan Patricio Valderas, Felipe Pollak

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

Introducción: Se ha descrito una relación hiperbólica entre índices de secreción y sensibilidad de insulina obtenidos mediante tests endovenosos. Se ha sugerido que es posible calcular índices análogos mediante la prueba de tolerancia a la glucosa oral (TTGO). La función matemática que relaciona ambos tipos de índices no ha sido evaluada en la población Chilena.

Objetivos: Evaluar si existe un ajuste estadístico adecuado para la función hiperbólica rectangular entre índices de secreción y sensibilidad de insulina obtenidos mediante TTGO, así como explorar la capacidad del índice de disposición oral (IDO) para discriminar grupos de pacientes.

Sujetos y Métodos: Estudio transversal en 744 adultos de ambos sexos que fueron sometidos a TTGO con mediciones de glucosa (glucosa-oxidasa) e insulina (ECLIA) (0, 30, 60, 90 y 120 minutos). Los participantes fueron clasificados en 5 grupos: Normoglicémico (NGT; n=369), glicemia alterada en ayuno aislada (IFG; n=114), intolerancia a la glucosa aislada (IGT; n=167), IFG+IGT (n=46) y diabetes mellitus (DM; n=48). Se calculó el índice insulinogénico y la razón de áreas bajo la curva de insulina/glucosa (AUCR) como índices de secreción, así como ISI-COMP y OGIS como medidas de sensibilidad insulínica. El ajuste para la relación hiperbólica rectangular entre ambos tipos de índices operó vía transformación logarítmica y evaluación de la pendiente negativa ($m=-1$) mediante regresión de Deming, que considera errores en ambos ejes. Se calculó IDO como el producto entre índices de secreción y sensibilidad de cada función examinada, comparando este valor entre los grupos de estudio.

Resultados: Existe un adecuado ajuste para la función hiperbólica rectangular entre AUCR e ISI-COMP, dado que las pendientes estimadas incluyen el valor -1 en el intervalo de confianza 95% de todos los grupos: NGT ($m=-1.04$; IC95%:-1.2,-0.8), IFG ($m=-2.3$; IC95%:-3.8,-0.9), IGT ($m=-0.98$; IC95%:-1.2,-0.7), IFG+IGT ($m=-1.03$; IC95%:-1.5,-0.5), DM ($m=-0.94$; IC95%:-1.5,-0.5). Los IDO obtenidos mostraron diferencias significativas entre grupos ($p<0.01$): IDO-NGT: 472 ± 176 ; IDO-IFG: 476 ± 1130 ; IDO-IGT: 233 ± 68 ; IDO-IFG+IGT: 166 ± 49 ; IDO-DM: 136 ± 65). Conclusión: Se obtuvo un ajuste satisfactorio de la función hiperbólica rectangular entre AUCR e ISI-COMP. Los valores de IDO derivados de estos índices mostraron un perfil decreciente a medida que se evalúan pacientes diabéticos o con intolerancia a la glucosa en relación a los sujetos euglicémicos. FONDECYT 1120586.

P 3

EFFECTO DE METFORMINA SOBRE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE PCR ULTRA SENSIBLE Y LA EXPRESIÓN DE GENES DE LA INFLAMACIÓN

Mónica Andrews, Néstor Soto, Miguel Arredondo

Laboratorio de Micronutrientes, INTA, Universidad de Chile. Servicio de Endocrinología, Hospital San Borja Arriarán.

Introducción: El control glicémico es una meta a cumplir en la diabetes. Metformina es el fármaco insulino sensibilizante de elección en el tratamiento de la diabetes tipo 2. En los últimos años se ha demostrado que la acción farmacológica de metformina va mas allá del mero control glicémico, este fármaco disminuye marcadores de inflamación y contribuye a la disminución del estrés oxidativo.

Objetivo: Evaluar parámetros bioquímicos, antropométricos y de expresión de genes de la inflamación en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 obesos tratados con y sin metformina.

Pacientes y métodos: A 30 pacientes hombres obesos con diabetes tipo 2 se les determinó parámetros bioquímicos (glucosa, insulina, PCRus, perfil lipídico) y antropométricos (peso, circunferencia abdominal), se les realizó un cuestionario sobre ingesta de fármaco y se dividieron en dos grupos: tratados con y sin metformina. Además, se aislaron células mononucleares periféricas de todos ellos y se evaluó la expresión de genes de la inflamación: Factor de necrosis tumoral (TNF)- α , interleuquina (IL)-6, Factor de necrosis (NF)- κ B y los receptores Toll-like (TLR)2/4.

Resultados: 16 sujetos estaban en tratamiento con metformina. Estos sujetos tuvieron un menor nivel de PCRus (en μ g/dl, 2.7 (0.1-5.9) vs 5.1 (0.7-13.6), T student: $p < 0.05$; $t = 1.94$) y una menor abundancia relativa de los RNAm de TNF- α (T student: $p < 0.05$; $t = 2.3$) y de los TLR 2/4 (T student: $p < 0.05$; $t = 1.67$; $p < 0.05$, $t = 1.35$; respectivamente). No se encontró diferencias en la glicemia ni perfil lipídico de ambos grupos.

Conclusiones: El grupo con tratamiento con metformina mostró tener un mejor control de la inflamación a través de la reducción de la PCRus y de la expresión de TNF- α y los TLR 2 y 4.

P 4

METFORMINA ASOCIADA A INSULINOTERAPIA EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1

Lilian Sanhueza, Luciana Concha, Pilar Durruty, Carlos Wolff, René Nanjari, Claudia Rubio, Manuel García de los Ríos

Unidad Diabetes, Hospital San Juan de Dios.

En los pacientes diabéticos tipo 1 (DM1) el control glicémico sigue siendo subóptimo, a pesar que se dispone de análogos de insulina y de sistemas continuos de infusión. La metformina podría ser una terapia complementaria a la terapia insulínica intensiva.

Objetivo: analizar en pacientes DM1 los efectos clínicos y metabólicos de la asociación de metformina al tratamiento insulínico.

Pacientes y método: a 13 DM1, 8 mujeres y 5 hombres, edad 42 años (rango 18-64) y 16 años de diagnóstico de DM1 (rango 5-37), mal controlados, se les agregó metformina 850 mg/ día durante 6 meses. Se registraron antes y después del tratamiento con metformina: requerimientos de insulina, peso, circunferencia de cintura, relación cintura/cadera, glicemia de ayunas, HbA1c, colesterol HDL, triglicéridos, presión arterial sistólica y diastólica, y captación de glucosa. Análisis estadístico: mediana y rango, prueba de Mann Whitney ($p < 0.05$).

Resultados: en la tabla se presentan los parámetros analizados (mediana y rango) antes y después del tratamiento con metformina.

DM1 (n=13)	Antes Metformina	Después Metformina	p
Requerimiento insulina (U/kg peso)	0,77 (0,42-2,13)	0,80 (0,31-2,18)	NS
Peso (kg)	78 (63-105)	81 (56-104)	NS
Circunferencia de cintura (cm)	99 (79-109)	98 (77-109)	NS
Relación cintura/cadera	100 (83-110)	97 (83-111)	NS
Glicemia de ayunas (mg/dl)	173 (79-233)	105 (56-205)	p=0.01
HbA1c (%)	9,9 (7,3-13,3)	8,8 (6,7-10,6)	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	44 (33-74)	47 (36-72)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	127 (50-336)	117 (41-257)	NS
Presión sistólica (mmHg)	140 (110-180)	120 (100-140)	p=0.03
Presión diastólica (mmHg)	88 (70-100)	80 (70-90)	NS
Captación de glucosa (mg kg ⁻¹ min ⁻¹)	4,05 (1,61-9,42)	7,29 (3,01-8,97)	NS

Debido a la heterogeneidad de respuestas, al analizar las variaciones individuales de los parámetros, encontramos que en 7 pacientes hubo una disminución del requerimiento de insulina de 0,21 (0,4-1,5) U/kg peso; mejoría en las glicemias de ayunas (n=10): 78 mg/dl (20-175) y en las HbA1c (n= 9): 1,8 % (0,1-4,8). En 4 pacientes con baja captación de glucosa (< 3 mg kg⁻¹ min⁻¹), ésta se elevó de 4 a 7 con el uso de metformina. El fármaco fue bien tolerado.

Conclusión: en esta serie de DM1, la asociación de metformina al tratamiento insulínico durante 6 meses, sólo logró mejoría en las glicemias de ayunas y en la presión sistólica. El análisis individual permite ser optimistas respecto a la terapia coadyuvante con metformina en DM1.

P 5

IDENTIFICACIÓN Y VERIFICACIÓN DE NUEVOS INHIBIDORES DE LA ENZIMA 11BHSD1 PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN Y SÍNDROME METABÓLICO

Carlos Lagos ^{a,b}, Andrea Vecchiola ^a, Fidel Allende ^c, Juan Tichauer ^a, Carolina Valdivia ^a, Cristobal Fuentes ^a, Sandra Solari ^c, Carmen Campino ^{a,f}, Rene Baudrand ^{a,f}, Mariana Cifuentes ^e, Gareth Owen ^d, Cristian Carvajal ^{a,f}, Carlos Fardella ^{a,f}

^a Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina; ^b Departamento de Farmacia, Facultad de Química; ^c Departamento de Laboratorios Clínicos, Facultad de Medicina; ^d Departamento de Fisiología, Facultad de Ciencias Biológicas; Pontificia Universidad Católica de Chile; ^e INTA, Universidad de Chile.

En el XXII Congreso SOCHED se presentó la identificación de potenciales inhibidores de la enzima 11beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11BHSD1) mediante herramientas de bioinformática estructural. Recientemente, nuestro grupo ha demostrado que la sobreexpresión de esta enzima en tejidos metabólicos claves se asocia al desarrollo de hipertensión arterial (HTA) y síndrome metabólico (SM). Así, la inhibición de la actividad 11BHSD1 puede ser considerada como un nuevo blanco terapéutico para el tratamiento de estas enfermedades.

Objetivo: Evaluar biológicamente en cultivos celulares la citotoxicidad y la capacidad inhibitoria de los compuestos previamente identificados y seleccionados mediante bioinformática estructural.

Material y Métodos: Los compuestos fueron donados por el Developmental Therapeutic Program del NCI (n=39). Los ensayos de citotoxicidad se realizaron en la línea celular HepG2 (hepatocitos) utilizando el método MTS. La expresión de las enzimas 11BHSD1 y 11BHSD2; así como la evaluación de la capacidad inhibitoria de los compuestos se realizó en la línea celular LS14 (adipocitos humanos), utilizando como control el ácido beta-glicirriténico (BGA). La determinación de los esteroides se realizó mediante cromatografía líquida acoplada a espectroscopia de masas (HPLC-MS/MS).

Resultados: Los compuestos ensayados presentan una viabilidad celular mayor al 85% en el rango de concentraciones utilizado (2-20 µM). La expresión de la 11BHSD1 ocurre solo en adipocitos diferenciados, en los cuales la expresión de la 11BHSD2 es despreciable. A una concentración de 40 µM, el rango de inhibición varió entre 1,29% a 90,69%. De los 39 compuestos ensayados, fue posible identificar 4 compuestos con una capacidad inhibitoria mayor al 50%. Los compuestos activos identificados mostraron una inhibición dosis-dependiente con valores de IC50 en el rango 5 a 13 µM, y presentan esqueletos químicos novedosos no reportados previamente como inhibidores de la 11BHSD1.

Conclusiones: Utilizando una estrategia combinada de diseño de fármacos asistida por computadora y su posterior verificación utilizando cultivos celulares y determinación de los sustratos y productos por HPLC-MS/MS, hemos identificado compuestos con actividad inhibitoria de la enzima 11BHSD1, con potencial aplicación clínica en HTA y SM. Actualmente se trabaja en la optimización de la actividad inhibitoria de los compuestos más promisorios.

Financiamiento: FONDEF D08i1087, FONDECYT 1100356 & NMII P07/088-F.

P 6

BIOMARCADORES DE DAÑO RENAL EN NIÑOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 1. DATOS PRELIMINARES

Francisca Ugarte, Carlos Irrarrázabal, Carolina Garfias, Vivian Gallardo, Cristián Suazo, Gabriel Cavada

Unidad de Endocrinología, Hospital Exequiel González Cortés; Departamento de Pediatría y Laboratorio de Fisiología Molecular, Universidad de Los Andes.

Objetivo: Cuantificar biomarcadores de daño renal, NFAT5, HIF-1 α y NGAL, en pacientes pediátricos con Diabetes Mellitus tipo 1 y comparar sus niveles de acuerdo al control metabólico.

Método: 20 niños y adolescentes con DM-1 fueron estudiado. Se formaron 2 grupos según promedio de HbA1c en el último año, pareados por edad, sexo y estadio puberal. Presentamos los resultados preliminares de 8 pacientes. Se registraron sexo, edad, tiempo desde debut, HbA1c, creatininemia, microalbuminuria y albuminuria/creatininuria. Una muestra de 5 ml de sangre fue recolectada, se separó el suero por centrifugación (4000g x 10 minutos) y las fracciones sobrenadante (S) y exosomas (E) se obtuvieron por ultracentrifugación (38000gx1 hr, 4 ° C). Cada fracción fue tratada con buffer lítico. Las concentraciones de NFAT5, HIF-1 α y NGAL fueron determinados en 100 microgramos de las fracciones S y E por Western blot. Promedios y SD fueron calculados y análisis de cluster fueron realizados.

Resultados: La tabla 1 muestra los datos generales y de laboratorio. NFAT5 se expresó igual en pacientes con buen y mal control en ambas fracciones. HIF-1 α y NGAL se expresaron más en el grupo con mal control vs buen control, en S y E. La abundancia de cada marcador estaba levemente aumentada en la fracción exosomal. El análisis de Cluster mostró que los biomarcadores medidos se agrupan de acuerdo al control metabólico en ambos grupos. Conclusiones: Los datos presentados sugieren que la determinación de estos biomarcadores de daño renal en niños con DM-1 serían una herramienta promisoría en la detección precoz de compromiso renal en niños con DM-1. **Tabla 1.** Resultados generales por grupo:

Group		Good Control	Bad Control	p
N		4	4	
Male /female		3/1	3/1	
HbA1c		7,8 + 3,5	11 + 1	0,004
Age		14,0 + 2,7	14,4 + 0,4	0,78
Time DM-1		6,2 + 2,4	7,5 + 3,5	0,71
NFAT5	S1	0,2 + 0,1	0,27 + 0,14	0,48
	P2	0,32 + 0,23	0,36 + 0,16	0,45
	Total	0,52 + 0,32	0,63 + 0,3	0,63
NGAL	S1	0,43 + 0,13	0,65 + 0,42	0,36
	P2	0,48 + 0,26	0,78 + 0,29	0,16
	Total	0,91 + 0,32	1,44 + 0,67	0,38
HIF-1a	S1	0,45 + 0,15	0,78 + 0,30	0,09
	P2	0,5 + 0,18	0,68 + 0,51	0,17
	Total	0,95 + 0,32	1,66 + 0,70	0,11

Jorge Valdivia, Camila Herrera, María Soledad Báez y Victoria Novik

Servicio de Medicina Hospital Dr. Gustavo Fricke de Viña del Mar. Cátedra de medicina Hospital Dr. Gustavo Fricke. Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

Introducción: Existen numerosas guías y forma de manejo del paciente diabético hospitalizado.

Objetivos: Comparar la efectividad del manejo de la hiperglicemia en el paciente diabético hospitalizado no crítico al ser realizada por un equipo Endocrinológico con un esquema insulínico fisiológico versus el manejo no estandarizado guiado por el médico tratante.

Materiales y métodos: Estudio de Cohorte Histórico. Se revisaron retrospectivamente fichas clínicas de pacientes diabéticos hospitalizados en el Servicio de medicina no ingresados desde Unidad de cuidados intensivos o intermedio, entre los meses de Octubre y Diciembre de los años 2010 y 2011. El año 2011 se incluyeron todos los pacientes diabéticos evaluados por el equipo de endocrinología; el año 2010 se incluyeron todos los pacientes diabéticos que no hubieran sido evaluados por endocrinología. Los datos se analizaron con Chi2, Test exacto de Fisher y Test de Student. Se consideró significancia estadística un valor de $p < 0,05$.

Resultados: Se analizaron 57 pacientes el año 2010 y 60 el 2011. Los grupos no presentaron diferencias en cuanto a edad, género, tipo ni años de evolución de DM. Se logró un mejor control glicémico el 2011, $p=0.004$ (42.9% logró control 2010 y 68.4% 2011), siendo la estadía hospitalaria mayor el 2011, $p=0.012$ (9,7+ 5,2 días el 2010 y 12,3+ 7,1 el 2011). No hubo diferencia en mortalidad, rehospitalizaciones e infecciones intrahospitalarias en los dos grupos evaluados. El esquema insulínico inicial se mantuvo más tiempo el 2010, $p=0.011$ (54.4+31.8% del tiempo de hospitalización total en el año 2010 y 41.8+26.8% en el año 2011). Los pacientes que no lograron control glicémico de ambos periodos utilizaron más tiempo el esquema insulínico inicial, $p=0.0189$ (54.3+27.4% del tiempo de hospitalización total de quienes no lograron control y 42.8+31.04% de quienes lograron control) El año 2011 se utilizaron más esquemas fisiológicos en la hospitalización, $p=0.000$ (35.1% uso el 2010 y 68.4% el 2011), y al alta el 2011, $p=0.035$ (45.7% el 2010 y 65% el 2011).

Conclusiones: Se logró un mejor control glicémico el año 2011 al ser guiada por un equipo endocrinológico, lo que probablemente tuvo relación con una conducta más activa por parte de los tratantes frente al control de la glicemia, independiente del tipo de esquema utilizado. A pesar de eso, se ha logrado instaurar en el paciente hospitalizado en medicina el uso de esquemas más fisiológicos.

p 8

CETOACIDOSIS DIABÉTICA ENTRE 2010 2012, CAUSAS Y CARACTERÍSTICA. HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSIDAD DE CHILE Y HOSPITAL PADRE HURTADO

González A., Vargas R., López G., Durruty P., Sanzana G., Gómez P.

Unidad Diabetes, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Objetivos: Caracterizar a los pacientes con Cetoacidosis diabética (CAD) ingresados a los servicios de UCI – Intermedios en los Hospitales José Joaquín Aguirre y Padre Hurtado de Santiago entre enero 2010 al 31 de julio de 2012. Analizar la evolución clínica del paciente durante este período.

Diseño: Estudio observacional de revisión de fichas clínicas de pacientes adultos que ingresaron durante este período. Los datos son expresados en promedios $\pm$ DS y porcentajes. Los criterios de CAD fueron definidos por los Statement de la ADA 2006

Resultados: Ingresaron 47 pacientes, de los cuales el 57% eran mujeres y el 43% hombres, edad promedio 36 años (15 - 88). 25 DM1 (53%) 22 DM2 (47%). La evolución de la enfermedad en los pacientes DM1 fue de 6,8 años $\pm$ 3,9 y en los DM2 fue 11,7 $\pm$ 11,1. Los factores precipitantes: suspensión o reducción de medicación (insulina e HGO) 36%, infecciones 19%, otros (descompensación de patología asociada, transgresión alimentaria, uso de corticoides) 19%; en 26% no se identificó causa, la mayoría eran pacientes de nuevo diagnóstico DM1 (8) y DM2 (3) y un DM2 conocido. En los pacientes DM1 el tiempo entre la suspensión de insulina y la CAD fue 4,2 días $\pm$ 2,7. El 54% presentó CAD moderada, el 22% severa y 24% leve. El 80% de DM1 (20) y el 68% (15) de DM2 presentaron CAD moderada y severa. Se realizó HbA1C al 68% de los pacientes y el promedio fue de 11,9%. El tiempo de resolución de CAD fue 30,8hs $\pm$ 17,6 período de estadía en las unidades de mayor complejidad. Alta a los 7,4 días en promedio $\pm$ 3,6. Las complicaciones crónicas fueron subregistradas 7 RPD 3 asociados a NPD, un paciente con Pie diabético. Recurrencia de CAD: 17 pacientes presentaron más de un episodio en el periodo de estudio 14 eran DM1. Contabilizando 48 eventos de CAD: 2,85 por paciente (1 - 7), la duración de la hospitalización de estos episodios fue 1,76 $\pm$ 2,47 días.

Conclusiones: La Causa más frecuente de CAD es la suspensión del tratamiento: insulina e HGO seguida por infecciones, en concordancia con la literatura. Existe mal control metabólico, por lo tanto es posible su prevención. 100% de DM2 diagnosticados con CAD fueron obesos. La recurrencia CAD es más frecuente en DM1 con casos extremos de 5 y 7 eventos en este período. Es necesario identificar el perfil del paciente que recurre para un manejo individualizado y el uso adecuado de los recursos.

P 9

COMPARACIÓN DE LAS DIFERENTES CLASIFICACIONES DE RIESGO DE RECURRENCIA

P. Hernández¹, C. Pereira², D. Miranda³, N. Crisosto², E. Díaz², F. Vásquez², A. Ladrón de Guevara², B. Jiménez², G. Pérez², M. Domínguez²

¹Servicio de Medicina, Hospital San Juan de Dios ²Unidad de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios ³Becado de Medicina Interna, Universidad de Chile Sede Occidente.

Objetivos: Comparar la distribución de los pacientes con CDT atendidos en nuestro hospital en las distintas categorías de riesgo según los criterios de ATA y LATS.

Establecer la capacidad discriminatoria de las diferentes categorías de riesgo según la respuesta a los dos años de tratamiento.

Pacientes y método: Se analizó retrospectivamente la historia clínica de pacientes con diagnóstico de CDT en nuestro hospital entre el 2006 y 2010. Se incluyó todos los casos que tenían medición de tiroglobulinas (Tg), anticuerpos antitiroglobulinas (Ac Tg), imágenes, rastreo sistémico, tiroglobulina estimulada al año (Tg est) y un seguimiento mínimo de 2 años. Se analizó estadio de RRT de la ATA y LATS que incluye el tipo histológico, permeaciones vasculares, compromiso ganglionar metástasis a distancia, rastreo post radioyodo, Tg post operatoria, además de Tg est al año, e imágenes de seguimiento. Se definió la respuesta a los 2 años como Excelente si: Tg suprimida, Tg est y tendencia de la Tg son indetectables, Ac Tg ausentes, imágenes negativas. Aceptable si: Tg suprimida es menor a 1, Tg est menor a 10, tendencia de Tg en disminución, imágenes indeterminadas. Respuesta incompleta si: Tg est es mayor a 10, Tg suprimida mayor a 1, tendencia de Tg estable o en aumento. Ac Tg persistente o en aumento, imágenes positivas. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de X².

Resultados: 84 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. La edad media fue 46,8 años $\pm$ 14,6, 88% mujeres. En el 100% se realizó tiroidectomía total y 98,8% recibió radioyodo con rango 50 a 194 mCi. La histología fue 86,9% cáncer papilar, 10,7% cáncer folicular, 2,3% carcinoma de células de Hurthle, 5,9% presentaron histología mixta. Respuesta a 2 años excelente 64,3% aceptable 22,6%, incompleta 13,1%

Distribución por categoría de riesgo

ATA	%	LATS	%
Bajo	36,9	Muy bajo	25
Intermedio	47,6	Bajo	9,5
Alto	15,5	Alto	65,5

Respuesta a 2 años

LATS	Excelente	Aceptable o incompleta
Muy bajo	90,4%	9,5%
Bajo	62,5%	37,5%
Alto	54,5%	45,5%

p=0,017

ATA	Excelente	Aceptable o incompleta
Bajo riesgo	77,4 %	22,6%
Intermedio	62,5%	37,5%
Alto	38,4%	61,%

p<0,04

Conclusiones: La distribución de los pacientes en la clasificación LATS vs ATA son discordantes. Observamos que ambas clasificaciones son capaces de discriminar RRT, sin embargo ATA permite individualizar mejor el grupo de mayor riesgo; mientras LATS el de menor riesgo.

P 10

ROSIGLITAZONA COMO TRATAMIENTO REDIFERENCIADOR CELULAR, EN UN CASO DE CÁNCER FOLICULAR TIROÍDEO METASTÁSICO Y RASTREO SISTÉMICO NEGATIVO

A. Ladrón de Guevara¹, G. Donoso², P. Hernández¹, P. López¹, C. Pereira¹, N. Crisosto¹, F. Vásquez¹, E. Díaz¹, B. Jiménez¹, M. Domínguez¹, G. Pérez¹

¹ Unidad de Endocrinología Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile. ² Servicio de Medicina Nuclear Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile.

Las Tiazolidinedionas poseen efectos antiproliferativos y proapoptóticos en distintas líneas celulares tumorales. En cáncer diferenciado tiroideo (CDT) pueden recuperar la captación de yoduro en tejido metastático que ha perdido esta capacidad lo que podría mejorar la sensibilidad del tumor a la terapia con radioyodo (RI). Se presenta el caso de una mujer de 58 años, hipertensa, con antecedente de tiroidectomía total por nódulo tiroideo izquierdo 5 años atrás, con biopsia definitiva que demostró carcinoma Folicular invasor de 2,5 cms. Clasificación post operatoria, previa a tratamiento con RI, evidenció alto riesgo de recidiva :TSH: 87,7 uU/ml, Tiroglobulina (Tg) :115,8 ng/ml, Anticuerpos antitiroglobulina (AcTg) negativos y captación de I131 a las 24 hrs. de 1,3 %. Ecografía cervical y tomografía axial computarizada (TAC) de tórax negativa para metástasis. Recibe 100 mCi de RI. El rastreo sistémico (RS) post tratamiento evidenció remanente tiroideo. Durante el primer año de seguimiento presenta Tg indetectable y AcTg negativos. Tg estimulada, al año post RI fue elevada (TSH :95uU/ml ; Tg :11,8 ng/ml) con estudio imagenológico negativo para metástasis. Se administra 2ª dosis de RI de 100 mCi con RS post dosis negativo. Presenta elevación progresiva de Tg a pesar de tratamiento supresor óptimo con levo tiroxina; estudios seriados de imágenes negativos hasta hace 2 años en que TAC de tórax y PET-CT son compatibles con micrometástasis pulmonares bilaterales. Se administra 3ª dosis de RI, 200mCi. Pre terapia destacan TSH :78,2uU/ml , Tg : 232 ng/ml , AcTg negativos y captación I131 de 0,3%. RS post dosis negativo. Evoluciona con Tg permanentemente en ascenso hasta 240 ng/ml con TSH suprimida. TAC de tórax con progresión en número y tamaño de las lesiones pulmonares compatibles con metástasis. Al 6º mes post 3er tratamiento con RI se inicia tratamiento rediferenciador con Pioglitazona 15 mg/día por 6 meses. Se administra cuarta dosis de RI, 200 mCi .Exámenes pre tratamiento: TSH : 78uU/ml, Tg: 501 ng/ml, AcTg negativos y Captación I131 de 0,3%. RS post yodo fue positivo en tórax . Se observa importante descenso de los niveles de Tg : 110ng/ml al 2º mes y 18 ng/ml al 6º mes con supresión óptima de TSH. La pioglitazona puede ser una alternativa a considerar para aumentar la sensibilidad de las células tiroideas al I131 en pacientes con metástasis de CDT.

P 11

VALIDACIÓN DE UN MODELO ULTRASONOGRÁFICO ABREVIADO EBC (ECOGENICIDAD, BORDES, CALCIFICACIONES) PARA PREDECIR EL RIESGO DE MALIGNIDAD EN 4000 BIOPSIAS TIROIDEAS

María Fernanda Sepúlveda, Lorena Mosso, José Delgado, Felipe Valenzuela, Claudia Campusano, Tatiana Arias, Valeria Suazo, José Miguel Domínguez

Departamentos de Endocrinología y Radiología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Nuestro grupo publicó que el análisis de la presencia o ausencia de 3 características ecográficas fácilmente identificables puede ayudar con precisión a identificar riesgo de malignidad en nódulos tiroideos. Nuestro objetivo es validar el modelo ecográfico EBC (ecogenicidad, bordes, calcificaciones) para predecir el riesgo de malignidad de nódulos tiroideos sometidos a biopsia por punción aspirativa con aguja fina (PAAF).

Material y métodos: Revisión de 4169 PAAF realizadas desde Agosto 2008 a Junio 2012. Se analizaron las características ecográficas de los nódulos tiroideos cuya biopsia informó carcinoma papilar (CPT) vs benignos (nódulos coloideos y/o tiroiditis). Para el análisis estadístico se calculó X², OR y LR con Graph Pad Prism 5.01.

Resultados: 4013 PAAF resultaron válidas para análisis. La edad promedio de los pacientes fue 48± 15 años, 88.5% fueron mujeres. Se observó nódulo coloideo o quiste coloideo en 2547 (63.5%), carcinoma papilar 512 (14.01%), tiroiditis 463 (11.61%), lesión folicular 232 (5.78%), carcinoma medular 10 (0.25%), otros diagnósticos 5 (0.12%) y muestra insuficiente en 366 (9.12%). Las variables con significancia estadística para presentar CPT son la presencia de hipoecogenicidad, microcalcificaciones, bordes irregulares, presencia de adenopatía y ausencia de halo, y con una especificidad de 90, 87, 83 y 99% las 4 primeras respectivamente. Para evaluar la asociación de estas variables entre sí, y corroborar lo previamente propuesto y poder predecir efectivamente un CPT utilizamos el cálculo de Likelihood ratio (LR). Al realizar esto, se demostró que la ausencia de las 3 características EBC otorga un LR de 0,16 para CPT. Por el contrario, la presencia de las 3 características alcanza un LR de 15,15. Ninguna combinación parcial fue de utilidad diagnóstica.

Conclusiones: Se confirma que el modelo EBC basado en el análisis de la presencia o ausencia en forma simultánea de 3 características ecográficas genera un gran cambio en la probabilidad post-test para CPT y puede ayudar en forma simple a evitar estudios innecesarios.

Tabla N°1	Benignas	%	CPT	%	OR	IC 95%	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Hipoecogenicidad (E)	1679	60,1	436	85,3	51,1	38,9 - 67	85	90
Microcalcificaciones (C)	343	12,3	292	57,1	9,5	7,6 - 11,6	57	87
Bordes irregulares (B)	455	16,3	273	53,4	5,9	4,8 - 7,1	53	83
Adenopatía	19	0,6	25	4,9	7,5	4 - 13,7	4	99
Ausencia de halo	1801	64,51	407	79,6	2,13	1,7 - 2,7	79	35
Vascularización central/ Mixta	1189	42,55	197	38,6	0,84	0,7 - 1,02	38	57

P 12 FRECUENCIA DE MALIGNIDAD DE LAS LESIONES FOLICULARES TIROIDEAS

Valeria Suazo R., Lorena Mosso G., Claudia Campusano M., Tatiana Arias A., José Miguel Domínguez R., María Fernanda Sepúlveda A.

Departamento de Endocrinología y Radiología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

Introducción: Las lesiones foliculares corresponden a un hallazgo frecuente en nódulos tiroideos y sólo el estudio histológico post-tiroidectomía permite diferenciar lesiones malignas de lesiones benignas. Se presenta la frecuencia de lesiones malignas encontradas luego de tiroidectomías en pacientes con lesiones foliculares tiroideas.

Método: Se analizó registro de lesiones foliculares en resultado de punción biopsia de nódulos tiroideos entre agosto de 2008 y mayo del 2012 y el correspondiente análisis histológico post-tiroidectomía. Se obtuvieron porcentajes de lesiones malignas y benignas y se realizó análisis estadístico (chi2 y t student, Graph Pad Prism 5.01) entre características ecográficas y frecuencia de malignidad.

Resultados: De 4158 punciones biopsia de tiroides, 215 (5,1%) fueron lesiones foliculares (edad promedio 50 años y 89% mujeres), de las que en 112 (52%) se contó con análisis histológico post-tiroidectomía. Se encontró lesiones benignas en 84 nódulos (75%): adenoma folicular, adenoma oncocítico e hiperplasia; y lesiones malignas en 28 casos (25%): cáncer folicular, cáncer papilar variedad folicular, variante usual y variante oncocítico. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de microcalcificaciones y malignidad (OR 3,7 IC 1,3-10,4) y entre isoecogenicidad y benignidad (OR 0,25 IC 0,06-0,91).

Conclusión: En la mayoría de las lesiones foliculares, el hallazgo del análisis post-tiroidectomía muestra lesiones benignas, se reporta malignidad en un porcentaje ligeramente mayor a lo publicado (análisis parcial). Sólo se encontró asociación significativa entre la presencia de microcalcificaciones y lesiones malignas y la isoecogenicidad y lesiones benignas. No hubo asociación significativa entre malignidad y género, edad ni otras características ecográficas. Hace falta contar con otros elementos para apoyar la indicación de tiroidectomía como el estudio genético/molecular en lesiones foliculares.

P 13 ESTUDIO DEL PROTO-ONCOGEN RET EN CÁNCER MEDULAR DE TIROIDES. RESULTADOS DE LOS PRIMEROS 6 CASOS

C. Letelier, P. Trincado, R. Montes, C. Hurtado, G. Encina, M.J. Mullins, U. Kronberg, R. Schwartz J., G. Vial.

Clínica Las Condes, Departamento de Endocrinología. Laboratorio de Oncología y Genética Molecular. Centro Clínico del Cáncer, Departamento de Cirugía.

Introducción: El cáncer medular de tiroides (CMT) es un tumor neuroendocrino agresivo derivado de las células parafoliculares. Su tratamiento es quirúrgico y el pronóstico depende del estadio tumoral y tratamiento quirúrgico inicial. El 25% de los casos de CMT son hereditarios, asociados a neoplasia endocrina múltiple (NEM2) o cáncer medular del tiroides familiar (CMTF) cuya herencia es autosómica dominante. Diversas mutaciones en el proto-oncogen RET dan cuenta de un riesgo cercano al 100% de desarrollar la enfermedad, lo que obliga al estudio genético del caso índice y su familia si corresponde. Esto permite realizar tiroidectomía profiláctica precoz en los familiares afectados. La asociación de Tiroides Americana (ATA) recomienda el estudio del proto-oncogen RET a todos los pacientes con CMT. En Chile, hasta ahora, no existía la posibilidad de realizar este estudio.

Objetivo: Mostrar el estudio de las mutaciones del proto-oncogen RET, realizado en 6 pacientes con CMT en nuestro centro.

Materiales y método: En dos meses se han estudiado 6 pacientes con CMT. Una vez consentido al paciente se toma una muestra de sangre periférica para realizar la extracción de DNA genómico, posteriormente se realiza la amplificación mediante técnica de PCR convencional y luego, mediante secuenciación de Sanger de dichos fragmentos amplificados se procede a analizar las secuencias. Mediante esta técnica se estudiaron los exones 10, 11, 13, 14, 15 y 16, donde se encuentra el 90% de las mutaciones descritas.

Resultados: De los 6 pacientes estudiados, se encontró 1 paciente con la mutación C634R. Al correlacionar los datos con el pedigrí familiar, sólo el paciente con la mutación encontrada tenía antecedentes familiares compatibles con NEM2. En los otros pacientes se encontraron polimorfismos ampliamente descritos y dos variantes intrónicas con efecto incierto no descritos previamente.

Discusión: El estudio genético del CMT es ampliamente recomendado en el manejo de estos pacientes. En Chile hasta ahora no se realiza de regla y las muestras deben ser enviadas al extranjero. En este pequeño grupo estudiado íntegramente en nuestro laboratorio de genética encontramos NEM 2 en 1 de los 6 pacientes estudiados, permitiendo establecer consejo genético a la familia y determinar la agresividad de la enfermedad del paciente afectado. Contar con esta herramienta en Chile es fundamental en la aproximación terapéutica de pacientes con CMT.

P 14 CA PAPILAR DE TIROIDES: DESCRIPCIÓN DE 4 CASOS

Clarita Ferrada; Hernan García

Unidad de Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: El carcinoma familiar papilar de tiroides se define clínicamente por 2 o más familiares de primer grado con este tumor, sin componentes de algún síndrome genético. Representa un 5 % de los carcinomas tiroideos papilares, su herencia es autosómica dominante con penetrancia incompleta y expresibilidad variable, afecta más a mujeres 2-3:1, edad de diagnóstico: menor que el esporádico. Se sospecha en: lesión multifocal, multinodular, bilateral, casos en varones y en niños. Se asocia a enfermedades tiroideas benignas (36-57%), mayor riesgo de otras neoplasias, mayor frecuencia de invasión local (32%), recurrencia (20-50%) y metástasis linfática (57%).

Casos Clínicos: Se presentan 4 casos índices y sus características clínicas en la tabla anexa.

Conclusión: El cáncer familiar papilar de tiroides es una patología con peor pronóstico que la variedad esporádica por lo que se requiere una alto índice de sospecha en las familias afectadas para un diagnóstico y tratamiento precoz.

Caso	Sexo M: masculino F: fem	Antecedentes familiares (n)		Asociación a patología benigna tiroidea	Edad Diag	Histología	Multifocal Multinodular Bilateral	Invasión local/ Invasión vascular/ Metástasis linfática	Recurrencia	Seguimiento (tiempo)
		Ca papilar Tiroides	Patología Benigna tiroidea							
1	F	3	5	Tiroiditis autoinmune	10 años	Variedad usual	No	No	No	8 meses
2	F	1	2	No	13 años	Variante escler- osante difusa	Bilateral	Invasión local y vascular, metástasis linfática.	Si	7 meses
3	F	2	4	Tiroiditis autoinmune	13 años 4 meses	Variedad usual	Multinodular	Invasión local	No	4 años
4	M	2	1	No	14 años 6 meses	Variedad usual	No	Metástasis linfática.	No	4 años 6 meses

P 15 CARCINOMA PAPILAR TIROIDEO: RECIDIVA TARDÍA CON METÁSTASIS MÚLTIPLES

Andrea Sepúlveda, Daniela Eugenin, Daniela Ávila

Sección Endocrinología, Clínica Santa María. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

Introducción: El hallazgo de metástasis (Mtt) de presentación tardía en Cáncer Papilar Tiroideo (CPT) de buen pronóstico inicial es poco frecuente y por esto presentamos este caso clínico.

Caso clínico: Hombre 62 años, con antecedentes de CPT operado en 1992 (Biopsia: nódulo de 2 cms, papilar clásico sin Mtt ni invasión capsular). Recibe tratamiento con radioyodo (Ry) con 100 milicurios (mCi). Evoluciona con Tiroglobulinas (Tg) bajas, TSH < 1 con Levotiroxina 150µg, dado de alta en 2006. Antecedentes mórbidos de FA permanente en tratamiento con Amiodarona (AMD). En Marzo 2011 inicia dolor lumbar y de cadera derecha, por lo que se realiza RNM que mostró lesiones líticas de T8-T11. Se realiza TAC y PET-CT: masa suprarrenal izquierda, múltiples lesiones pulmonares bilaterales, masa costal izquierda, Mtt hepáticas y cadera derecha. En Junio se realiza resección de lámina T11 y fijación de T9-T11 (Biopsia: Mtt de CPT bien diferenciado.) Se prosiguió con suprarrenalectomía izquierda y radioterapia de columna. Luego de 1 mes y por imposibilidad de administrar Ry por la reciente suspensión de AMD, se realiza resección de tumor costal y lobectomía superior e inferior izquierda. En Julio se realizó osteosíntesis de cadera y radioterapia. Luego de 3 meses de suspensión de la AMD y a pesar de la yoduria elevada (2000) recibe 300 mCi de Ry (TSH:58, Tg:7220). A los 6 meses recibe 300 mCi, la búsqueda sistémica mostró focos en pulmón y cadera derecha, hígado y suprarrenal izquierda. Última Tg: 1795. Actualmente paciente trabaja, con leves molestias en cadera derecha.

Discusión: El CPT rara vez metastiza, 2-10 % presenta diseminación al diagnóstico, se disemina frecuentemente a linfonodos locales y puede extenderse a pulmón y hueso. Se han descrito casos de Mtt tardías: pulmón, hueso, riñón y coroides. De los factores pronósticos asociados a recurrencia (>45 años, hombre, > 2cm, diseminación local o a distancia, variante histológica), el paciente cumple con el género. Es importante dar a conocer estos casos para mantener un seguimiento a largo plazo. Cabe mencionar que el paciente presentaba yoduria elevada (por la AMD) lo que dificultó el tratamiento con Ry, siendo cuestionable el uso de AMD. Además, presenta acumulación de dosis de Ry, aprox 700 mCi; teniendo mayor riesgo de leucemias, cánceres secundarios y pancitopenia. El tratamiento a seguir es limitado, dentro de las nuevas opciones se destaca la posible eficacia de inhibidores tirosina kinasa.

P 16 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE TIROIDES EN CHILE. ESTUDIO MULTICÉNTRICO INCATIR

Jorge Sapunar, Sergio Muñoz, Juan Carlos Roa e Investigadores INCATIR

Unidad de Endocrinología, CIGES, Departamento de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina, Universidad de la Frontera.

Introducción: La iniciativa internacional GLOBOCAN estimó que en Chile el año 2008 se habrían diagnosticado 619 casos de cáncer de tiroides. La última Encuesta Nacional de Salud estimó por autoreporte que la prevalencia de cáncer de tiroides era 0,28%. Las estimación GLOBOCAN mediante centros de monitoreo regional tiene desventajas como variabilidad epidemiológica y pérdida de casos por resolución fuera de la región. Los datos aportados por la Encuesta Nacional de Salud tienen la poca confiabilidad del autoreporte.

Objetivos: Conocer la incidencia de carcinoma de tiroides en Chile a través de los informes histológicos de todas tiroidectomías realizadas entre el 1/3/2011 y el 28/2/2012. Describir las características demográficas, importancia relativa de los tipos histológicos y extensión de los casos de cáncer de tiroides reunidos

Método: Se conformó una red de 50 centros de anatomía patológica a lo largo del país. Se habilitó el correo cancertiroides@gmail.com para recepción de formularios o bases EXCELL. Los datos se presentan como estadística descriptiva. Algunas asociaciones se evaluaron mediante prueba de hipótesis. El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico STATA 11.

Resultados: De un total de 200 trimestres de reporte se recibieron 122 (61%). Se registraron 1249 cánceres en 2528 tiroidectomías (49,04%). La edad promedio de los pacientes con cáncer fue 45,81 años (6-81 años), la proporción de mujeres fue 85,7%. El tipo histológico más frecuente fue papilar (92,9%). El 32% de los cánceres fueron multicéntricos, 26% tuvo compromiso de bordes, 31% invasión extratiroidea y 31% de los explorados tenía compromiso ganglionar. En mujeres el 51% de los cánceres medían menos de 1 cm y en los varones 36% ($p = 0.0316$).

Conclusiones: En el 49% de las tiroidectomías registradas se encontró cáncer de tiroides. El 93% de los cánceres corresponden al tipo histológico papilar. Los microtumores fueron significativamente más frecuentes en las mujeres. Disponiendo del 61% del tiempo de registro encontramos 1249 casos de cáncer de tiroides. Esta cifra podría triplicar la estimación GLOBOCAN y se asemeja a los reportes de SEER para EE.UU.

P 17

ASOCIACIÓN ENTRE TIROIDITIS CRÓNICA Y CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN MUESTRA HISTOLÓGICA DE PACIENTES SOMETIDOS A TIROIDECTOMIA TOTAL ENTRE LOS AÑOS 2006 Y 2010. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

Alejandra Lanás, Francisco Cordero, Víctor Salazar, Patricio Gac, Pedro Pineda, Jorge Sapunar

Sección Endocrinología y Departamento de Cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile. Unidad de Endocrinología, Universidad de la Frontera.

Introducción: Existe evidencia que el cáncer diferenciado de tiroides (CDT) se encuentra en aumento. Las causas no están claras y se ha planteado una posible asociación con la presencia de tiroiditis crónica (TC).

Objetivo: Evaluar si existe asociación entre la frecuencia de tiroiditis crónica según el hallazgo de CDT en la histología de pacientes sometidos a tiroidectomía total. **Método:** Estudio de casos y controles. Se realiza revisión de informes anatomopatológicos y fichas clínicas de pacientes con tiroidectomía total entre 2006 y 2008. Se considera casos aquellos con CDT y controles a los sin CDT. Se calcula OR para la asociación entre CDT y TC. Se realiza análisis estratificado por variables de control. Se calcula OR ajustado mediante regresión logística. Se considera significativo $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyen 416 casos y 510 controles. El 87,3% de los casos corresponde a cáncer papilar. El 86,2% de los con CDT es de sexo femenino y 90,58% de los controles ($p=0,031$). El promedio de edad es 47,3 (DS 14,2) años en los casos y 48 (DS 14,6) años en los controles ($p=0,47$). No se encontraron diferencias en los promedios de TSH, T4 libre, T4, T3 ni anticuerpos antitiroperoxidasa (ATPO). Hay menor frecuencia de hipertiroidismo en el grupo con CDT ($p=0,002$). Hay mayor riesgo de CDT con TSH $>4,5$ mIU/L con OR= 2,74 (IC95 1,375-5,657; $p=0,0017$). Se encuentra asociación positiva entre niveles de TSH y tamaño tumoral ($p=0,036$). La TC está presente en 48,7% de los sujetos, siendo mayor en CDT (55,5%). Existe asociación significativa entre CDT y TC con OR=1,64 (IC95 1,26-2,16) y $p=0,0002$. La asociación con TC solo se observa para cáncer papilar OR= 1,61 (IC95 1,22-1,12 y $p=0,0004$) y no para cáncer folicular. Se evalúa el efecto de las variables de control sexo, edad, TSH $>4,5$ mIU/L e hipertiroidismo obteniéndose un OR ajustado para la asociación de TC con CDT =1,98 (IC95 1,36-2,89; $p < 0,001$). El OR ajustado para la asociación de cáncer papilar con TC= 1,85 (IC95 1,26-2,7; $p=0,002$).

Conclusiones: En la población estudiada se encuentra una elevada frecuencia de TC, la cual es mayor en aquellos pacientes con CDT. Se encuentra una asociación significativa entre TC y CDT. Esta asociación se mantiene luego de ajustar por variables de control.

P 18 DOSIS SUSTITUCIÓN TIROIDEA CON L-TIROXINA EN HIPOTIROIDISMO PRIMARIO SEGÚN ETIOLOGÍA Y VOLUMEN TIROIDEO

Fernando Munizaga, Claudia Munizaga

Unidad de Endocrinología, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Universidad de Chile. Campus Centro.

Introducción: La dosis recomendada en la literatura de sustitución en hipotiroidismo 1ª (H) establecido es de 1.5 a 1.7 ug/kg peso de L-T4 **Objetivo:** Evaluar dosis de sustitución en pacientes hipotiroideos establecidos

Material y Métodos: Estudio prospectivo de 632 pacientes portadores de H de más de 2 años de evolución, diagnosticado con TSH >10 mU/L y T4 libre <0.8 ng/dL. Se realizó historia clínica y control de TSH, T4 libre, anticuerpos antitiroideos y Ecografía tiroidea (ECT).

Definiciones: Post-quirúrgicos (PQ) antecedentes de tiroidectomía total por patología benigna, Post-I131 (PR) por hipertiroidismo, Tiroiditis crónica (TCA) anticuerpos positivos y/o ECT con pattern 3, Primaria (P) anticuerpos negativos y ECT pattern 1. Con ECT se calculo volumen, grande (g) >10 ml, normal (n) 5-10 ml y pequeño (p) <5 ml y midió remanente, < 1 cm: sin remanente (r). Se utiliza L-tiroxina (Merck Serono), 15 min antes desayuno, se miden 2 TSH separada por intervalo > 6 meses, con adherencia 100% 4 semanas previa toma de muestra. **Objetivo terapéutico** 0.5-4 mU/L de TSH.

Criterios de exclusión: embarazo (E), cambio peso >4 kg (CP), estar fuera de rango (FR), uso de amiodarona y fármacos (F) nuevos por más de 1 mes. **Resultados:** 136 excluidos (90 FR,, 26 F, 8 CP, 2 E. Seleccionados 496, hombres 49 (9.9%), mujeres 447 (90.1%), Edad 45.8 ± 14.3 (15-81), Peso actual 67.7 ± 11.9 kg (41.6-120). Talla 1.61 ± 0.04 m (1.39-1,86). IMC 26.06 ± 3.93 kg/m² (16.7-41.45). Etiología: PQ 89 (18%), PI 20 (4%), TCA 326 (65.7%), P 61 (12.3%). Mujeres(M) con terapia estrogénica (TE) 109, sin TE 338. TSH (1) 1.84 ± 1.15 . TSH (2) 1.93 ± 1.14 (0.5-4).

ETIOLOGIA Y ECT	n	EDAD.x±DS.AÑOS	LT4(dosis:ug/kg.peso.actual)
PQ s/R	68	47.2±15.3	1.63±0.36
PQ c/R	21	50.1±13	1.33±0.31 (a)
PI	20	47±14.3	1.47±0.4 (a)
TCA (g)	57	37±14.8 (d)	1.23±0.4 (a,b)
TCA (n)	119	43.8±13	1.22±0.34 (a,b)
TCA (p)	150	48.9±13.3	1.35±0.34 (a,b)
P (n)	20	40.2±16.3 (d)	1.06±0.3 (a,b)
P (p)	41	49.6±12.6	1.13±0.29 (a,b)
TOTAL	496	45.8±14.3	1.31±0.28
M c/TE	109	38.6±12.51	1.41±0.25
M s/TE	338	47.76±14,1	1.26±0.27 (c)

p< 0.01: (a) con respecto al grupo PQ s/R (b) con respecto al grupo RI. (c) con respecto M c/TE, (d) co respecto a la edad con otros grupos.

Resultados: La dosis de sustitución en pacientes hipotiroideos establecidos es menor a lo que refiere la literatura y depende de la etiología y volumen tiroideo, siendo mayor significativamente en post-quirúrgicos sin remanentes, post-radioyodo y usaria de terapia estrogénicas.

P 19 DETECCIÓN DE ENFERMEDAD TIROIDEA EN LA MUJER EMBARAZADA EN ATENCIÓN PRIMARIA

C. Castillo S., H. Vitali G., M. Vargas L., R. Muñoz V., L. Alcántara R., B. Montecinos G., G. Cofré A., C. Navarro V., V. Mujica E., C. Lagos F.

Servicios de Medicina y Ginecología, Hospital de Curicó. Consultorios dependientes de la Municipalidad de Curicó. Servicio de Radiología Clínica Regional Curicó.

Introducción: En embarazadas con patología tiroidea se han descrito múltiples complicaciones, tanto para la madre como para el hijo, como hipertensión inducida por el embarazo (preeclampsia), parto prematuro, aborto, desprendimiento prematuro de placenta, malformaciones congénitas, anemia, retardo del crecimiento intrauterino y bajo peso de nacimiento. Además mayor frecuencia de abortos en pacientes eutiroideas con anticuerpos anti TPO presentes. Es conocido que las hormonas tiroideas participan de manera fundamental en el desarrollo normal del sistema nervioso central, en particular en las primeras 6 semanas de gestación, lo que podría condicionar la normalidad del desarrollo cognitivo y psicomotor.

Objetivos: Determinar la frecuencia de patología tiroidea funcional, autoinmune y/o anatómica en mujeres sanas durante el primer trimestre de su embarazo, y correlacionar con el curso y resultado del embarazo.

Métodos: Estudio prospectivo de cohorte. Se reclutaron 235 mujeres embarazadas sanas durante el control rutinario ambulatorio de su embarazo, en el primer trimestre. Se realizaron mediciones de TSH, T4 total, T3 total, T4 libre, anticuerpos antiTPO y antitiroglobulina, yoduria en muestra de orina matinal y se realizó una ecografía tiroidea por un mismo radiólogo. Se completó cuestionario en la primera entrevista a cada paciente, con antecedentes personales y familiares relevantes a la patología tiroidea y examen físico de tiroides.

Resultados: De 235 pacientes reclutadas, sólo completaron los criterios de inclusión y los exámenes iniciales 201 pacientes. La frecuencia de hipotiroidismo clínico fue de 2,9%, de hipotiroidismo subclínico 26%, de anticuerpos antiperoxidasa 7.9%, antitiroglobulina 6.4%, cualquiera de los dos anticuerpos o los dos positivos 11.4% y yoduria baja 20%. No se encontró correlación con los antecedentes personales. La incidencia de enfermedad nodular fue de un 40%, con el diagnóstico de cáncer en 2 pacientes (1%).

Conclusiones: Hay diferente evidencia a la fecha, nuestra población de mujeres embarazadas tendría un mayor riesgo de padecer enfermedad tiroidea. El tratamiento de dicha enfermedad no ha demostrado ser dañina para la madre ni el feto, pero su ausencia podría ser deletérea. No existe la aprobación del tamizaje de hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos a toda mujer embarazada en su control prenatal, pero la disponibilidad de ellos podría implicar un embarazo con menores riesgos.

P 20

APLASIA MEDULAR SECUNDARIA A TIAMAZOL

Macarena Arias, Maritza Atkinson, Maite Candia, Fernando Bello, Mónica Romero

Sección Endocrinología, Hospital las Higueras. Talcahuano.

La aplasia medular (AM) es una muy grave y rara complicación al uso de drogas antitiroideas (DAT). Su presentación es aguda. El diagnóstico y manejo oportuno condicionan pronóstico favorable en un alto porcentaje de los casos, con recuperación clínica y hematológica completa.

CASO CLÍNICO: mujer de 43 años con hipertiroidismo por Basedow Graves hace 10 años en tratamiento irregular con DAT, los primeros años con propiltiuracilo y desde hace 3 con tiamazol. Consulta por fiebre, disnea, odinofagia, baja de peso de 6 kilos en dos sem. Al examen IMC 21, pulso 118, temperatura 38,6°C y PA 90/70 mmHg, fascie hipertiroidica, sudorosa, piel caliente, mirada brillante con retracción palpebral bilateral, candidiasis oral, bocio palpable de 30 gr y estertores y secreciones bronquiales. Al laboratorio leucocitos 864, RAN 173, Hb 11,4, VHS 121, PCR 310, TSH 0,01, T4 8,24, T3 0,8. Se maneja en UCI con dg de sepsis, neutropenia severa e hipertiroidismo, se inicia antibióticos, antifúngicos, neupogen y apoyo nutricional. Evoluciona con progresión de pancitopenia y nula respuesta a neupogen. Mielograma informó muy escasa celularidad, con abundantes vacuolas grasas, algunos promielocitos y linfocitos aislados, un eritroblasto y sin megacariocitos. El día 8 comenzó con recuperación clínica y de laboratorio, siendo dada de alta a la dos semanas. El día 50 recibe 15 mCi de radioyodo, y cursa con hipotiroidismo, inició levotiroxina. A los 8 meses se encuentra eutiroidica, asintomática con hemograma y función hepática normal.

Discusión: Las DAT pueden producir efectos adversos (EA) en 3-5% de los pacientes, sin embargo, EA serios como la agranulocitosis se ve en 0,1 a 0,5%, siendo la AM aún más infrecuente. Su presentación es aguda, por lo cual el control rutinario hematológico no presta utilidad. La mayoría de los casos descritos se presenta como fiebre y odinofagia dentro de los primeros 3 meses de uso de DAT. A pesar de evidenciarse severa hipocelularidad medular, generalmente el pronóstico es favorable, con una sobrevida > 70% y recuperación clínica y celular en 2 a 5 sem. Como mecanismo se plantea toxicidad directa y daño autoinmune que puede dar reacción cruzada con el uso de otra DAT. Su tratamiento comprende la suspensión de DAT y eventual uso de factores estimulantes de colonias, glucocorticoides, terapia inmunosupresora. Para pesquisa precoz, es fundamental educar al paciente usuario de DAT, sobre consultar inmediatamente frente a fiebre y odinofagia.

P 21 PARÁLISIS PERIÓDICA HIPOPOTASÉMICA TIROTÓXICA: REPORTE DE UNA SERIE DE CASOS

Carolina Martínez, Gabriel Mezzano, Pablo Valenzuela

Unidad de Endocrinología, Servicio de Medicina Interna, Hospital DIPRECA.

Resumen: La parálisis periódica hipopotasémica tirotóxica (PPHT) es una complicación del hipertiroidismo de baja frecuencia asociada a población asiática, lo que dificulta el diagnóstico. A continuación se exponen dos casos de PPHT que consultan por paraparesia de EEII, asociados a hipertiroidismo e hipokalemia. Se objetivó el diagnóstico de Enfermedad de Graves en los 2 casos. Se realizó tratamiento de patología tiroidea, logrando remisión completa de los síntomas.

Objetivos: Presentar dos casos clínicos de PPHT.

Caso 1: Paciente masculino de 26 años, sin comorbilidades. Consulta en S.U. por paraparesia de EEII de semanas de evolución, con deterioro en las últimas 24hrs. Al examen fuerza M3 cuádriceps y arreflexia en 4 extremidades. Exámenes K: 1.8 mEq/Lt. En control destaca palpitaciones, fatigabilidad, temblor de EEII, astenia y baja de peso. Al examen físico: dermatogrfismo, sin oftalmopatía, miopatía, ni mixedema, tiroides: bocio difuso. Exámenes: TSH:0.005uIU/ml, T4L:5,57ng/dl, T3:5,25ng/ml, K: 4mEq/Lt. Cintigrama: bocio difuso severo con hiperfuncionamiento global; Captación 24hrs: 75% y Ecografía tiroidea: normal. Se trata con tiamazol + betabloqueo y resolución definitiva con I131.

Caso 2: Paciente masculino 49 años, con hipertiroidismo hace 1 año en tratamiento con propanolol y PTU. Consulta por paraparesia de EEII, de inicio súbito, que cede espontáneamente; había presentado esta sintomatología en 4 ocasiones posterior al consumo de carbohidratos; en el último episodio consultó en S.U donde se pesquiza K: 2,5 mEq/Lt. Examen físico: dermatogrfismo, miopatía, temblor fino de EEII, sin mixedema ni oftalmopatía, tiroides aumentada de tamaño, fuerza M5 en las 4 extremidades y reflejos hiporeactivos. Se plantea PPHT por hipertiroidismo; se solicita estudio que muestra TSH 0,015 uIU/ml, T4L: 3,96 ng/dl, T4: 16,90 ug/dl, T3: 2,21 ng/ml, K: 3,7 mEq/Lt, ecografía tiroidea: bocio nodular; cintigrama tiroideo: nódulo hipocaptante; PAAF: carcinoma papilar tiroideo. Se realiza tiroidectomía total y terapia con I131.

Discusión: la rápida y masiva redistribución del K al intracelular es dependiente de la bomba Na/K ATPasa la cual es estimulada por hormonas tiroideas de forma directa e indirecta; estimulación del sistema adrenérgico, insulina y ejercicio.

Conclusiones: Consideramos importante presentar estos casos clínicos dado la baja incidencia de esta enfermedad y la importancia de asociar ambas patologías para lograr el tratamiento específico de esta.

P 22

EVALUACIÓN DE LA PERSISTENCIA DE ANTICUERPOS ANTITIROPEROXIDASA POSITIVOS, EN SUJETOS SIN PATOLOGÍA TIROIDEA PREVIA, DESPUÉS DE 8 AÑOS

Verónica Araya, Alejandra Lanas, Teresa Massardo, Isabel Berrocal, Edgardo Caamaño, Patricio González

Sección Endocrinología, Centro de Medicina Nuclear, Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción. Hospital Clínico Universidad de Chile.

Se ha descrito que un nivel elevado de anticuerpos anti-tiroperoxidasa (ATPO), confiere un riesgo aumentado de desarrollar hipotiroidismo (2% anual). En el año 2003, determinamos en una muestra de 144 sujetos sin patología tiroidea, los niveles de ATPO y TSH, encontrando ATPO (+) en 45% de los casos.

Objetivos: Determinar los niveles de TSH, T4 libre, ATPO y presencia de bocio, después de 8 años, en sujetos de una muestra histórica.

Sujetos y Método: Se contactó telefónicamente a los casos originales, invitándolos a realizarse evaluación clínica y de laboratorio consistente en examen físico general, palpación de tiroides y toma de muestra de sangre para determinación de T4 libre, TSH y ATPO. Se comparó los resultados obtenidos con los valores anteriores, utilizando la misma técnica, determinando que porcentaje de los que tenían ATPO(+) persistían positivos o, evolucionaron a hipotiroidismo y, establecer la situación de los casos ATPO(-). Se consideró significativo $p < 0.05$.

Resultados: Se logró contactar a 75 de los 144 sujetos originales, 2 informaron estar en tratamiento por hipotiroidismo y 60 aceptaron asistir a la evaluación; 37 mujeres/23 hombres, edad 54 ± 14 años. Inicialmente, 34/60 fueron ATPO(+), de estos, sólo 9 (26,5%) persistió (+). Se observó incremento significativo de la TSH en ambos grupos: 1.86 ± 1.06 vs 2.69 ± 2.06 mUI/ml ($p = 0.006$) en los ATPO(+), y $1,6 \pm 0,8$ vs $2,3 \pm 1,3$ ($p = 0.02$) en los ATPO(-). La T4L fue $1 \pm 0,1$ ng/ml en los ATPO(+) y $0,97 \pm 0.1$ en los ATPO(-) ($p = \text{NS}$); 17/34 ATPO(+) presentaba bocio a la palpación vs 8/26 en los ATPO(-). Dos casos ATPO(+) y ningún ATPO(-) tenía hipotiroidismo subclínico inicial. Al control, 8 ATPO(+) y 2 ATPO(-) presentaban hipotiroidismo subclínico. Ningún caso evolucionó a hipotiroidismo clínico.

Conclusión: Los ATPO pueden negativizarse a lo largo del tiempo, independientemente de los cambios en la TSH o palpación tiroidea. El incremento de TSH a mediano plazo, parece independiente de la presencia de ATPO. Financiamiento: OAIC Hospital Clínico Universidad de Chile

P 23 HIPERTENSIÓN PULMONAR Y ANEMIA: MANIFESTACIONES POCO FRECUENTES DE ENFERMEDAD DE GRAVES. REPORTE DE UN CASO

Daniela Eugenin, Andrea Sepúlveda, Daniela Ávila, Juan Alberto Luna, María Pía Cid

Hospital Luis Tisné Brousse y Servicio Endocrinología Clínica Santa María.

Caso clínico: Mujer 62 años, con antecedentes de Hipertensión arterial, refiere historia de 6 meses de evolución de baja de peso +/- 20 kilos, aumento del tránsito intestinal. Los últimos 2 meses se agregan palpitations, disnea progresiva y edema de extremidades inferiores. Se hospitaliza. Se objetiva Fibrilación auricular, derrame pleural derecho, edema extremidades inferiores, reflujo hepatoyugular. Se realizan exámenes TSH <0,02 T4L 2,7, anti TRAB > 70%, HCTO 30 % VCM normal y normal, cinética de fierro normal, ecocardiograma 2D TT: PSAP 58 mmHg. Al aumentada de tamaño, VI normal, FE 70 %, dilatación de cavidades cardiacas derechas. Se estudio Hipertensión pulmonar: angioTAC tórax normal, ANA(+) 1/160 perfil ENA(-) y se estudio anemia con EDA y colonoscopia normal. Se inicia tratamiento con propiltiuracilo 300 mg/dia. Se recontrola con exámenes al mes y medio TSH <0,02 T4L 0,67, anemia revirtió sin otro tratamiento HCTO 38%. ECOcardiograma 2D PASP 43 mmHg y normalización de cavidades cardiacas derechas.

Discusión: El hipertiroidismo tiene una prevalencia 0.5-1% en la población general, donde la enfermedad de graves (GD) representa el 80% de las causas. Se manifiesta habitualmente por temblor, irritabilidad, aumento del tránsito intestinal, palpitations. Sin embargo existen también manifestaciones poco frecuentes del hipertiroidismo como es la anemia y la hipertensión pulmonar, que pudiesen enlentecer el diagnostico. La anemia se presenta en coexistencia con la GD alrededor 33%, puede presentarse aislada o con compromiso de las otras series hematológicas Sin embargo la anemia GD propiamente tal se caracteriza por mejorar con tratamiento tiroideo, puede ser normocítica o microcítica, se desconoce bien la fisiopatología, se sospecha que es secundaria a una eritropoyesis infectiva por aumento de T3 lo que produciría un VCM disminuido. La hipertensión pulmonar se manifiesta 43% de los pacientes, se caracteriza por mejorar con el estado eutiroideo, se postula que el aumento del gasto cardiaco producirá disfunción endotelial y a su vez aumento del metabolismo de la sustancias vasodilatadoras. En nuestro caso se demostró que tanto la anemia, las manifestaciones cardiacas derecha y la hipertensión pulmonar regresaron con al restablecer el estado eutiroideo, consideramos es necesario tener presente estas manifestaciones.

TRABAJOS SELECCIONADOS PARA POSTERS

P 24 REPORTE DE SEIS PACIENTES CON COMA MIXEDEMATOSO

F. Vásquez, C. Pereira, E. Tapia, N. Crisosto, P. Hernández, A. Ladrón de Guevara, E. Díaz, B. Jiménez, G. Pérez, M. Domínguez

Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios.

Introducción: El coma mixedematoso (CM) es una afección multisistémica y representa la expresión extrema de hipotiroidismo (HT). Se manifiesta por disfunción del SNC con compromiso respiratorio y cardiovascular asociado a hipotermia. Es importante su diagnóstico precoz dado su alta mortalidad. Es más frecuente en mujeres mayores, con mayor incidencia en invierno siendo los principales factores desencadenantes la hipotermia, infecciones y fármacos. Para confirmar el diagnóstico se requiere la determinación de TSH y T4 libre. En la siguiente tabla se resume la forma de presentación, evolución y tratamiento (tto) de seis pacientes en que se diagnosticó CM entre los años 2010 y 2012 e ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro hospital.

Edad/genero	E. Conciencia	T°C	FC	Desencadenante	TSH (uU/ml)	T4L (ng/dl)	ttoT4	ttoT3	Complicación	Apache	Resultado
63/fem	Sopor	(uU/ml)	T4L	No consignado	144	0,06	200 ug vo	no	Pancreatitis	29	Muerto
50/fem	Sopor	(ng/dl)	ttoT4		43,6	0,2	250 ug ev	30 ug vo	Neumonía	21	Vivo
51/fem	Coma	ttoT3	Complicación	Apache	Resultado	0,25	500 ug ev	no	Neumonía	24	Vivo
64/fem	Sopor	35	50	Neumonía	1,62	0,00	200 ug vo	no	No consignado	20	Muerto
79/fem	Sopor	35	50	Neumonía	23,9	0,4	200 ug vo	30 ug vo	Ileo médico y Úlcera gástrica	19	Vivo
72/masc	Coma	30	40	Fármacos depresores	103	0,37	200 ug vo	30 ug vo	Neumonía	37	Vivo

Discusión: En nuestra serie, cinco pacientes tenían antecedente de HT (1º y 2º), el sexto fue un debut de esta enfermedad. El factor desencadenante más frecuente fue el infeccioso. En cuanto al tratamiento todos los pacientes recibieron medidas de soporte vital avanzado y al igual que en la literatura se utilizaron distintos esquemas de reposición de hormona tiroidea (LT4). Según la experiencia recogida de nuestra serie el diagnóstico precoz de CM parece ser el factor más importante para mejorar la sobrevida incluso por sobre las complicaciones asociadas y la vía de administración de LT4. Lo anterior se reflejaría en los niveles de T4 libre de los pacientes que fallecieron. La mortalidad en nuestra serie fue 33%, lo que se encuentra dentro de lo descrito en la literatura (20 a 60%). Esta serie de 6 pacientes resulta de interés dado lo excepcional y catastrófico de esta forma de presentación de HT.

P 25

LA METILACIÓN DEL PROMOTOR DEL GEN DE LA 11BETA-HIDROXISTEROIDE DEHIDROGENASA TIPO-2 ES UN FACTOR DE RIESGO EN LA APARICIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Cristian A. Carvajal^{1,3}, Simonetta Friso¹, Carolina Valdivia^{1,3}, Alejandra Tapia¹, Carmen Campino¹, Silvia Udali², Patrizia Pattini², Patrizia Guarini², Oliviero Olivieri², Carlos E. Fardella^{1,3}

¹Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. ²Medicina Interna, University of Verona, Verona, Italy. ³Millenium Institute in Immunology and Immunotherapy, Santiago, Chile.

La hipertensión arterial afecta al 26% de la población mundial. Entre un 15-20% de pacientes hipertensos esenciales tendrían una actividad deteriorada en la enzima 11beta-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (11BHSD2), pudiendo activar la cascada mineralocorticoidea a nivel renal. La actividad y expresión de la 11BHSD2 puede ser afectada por mutaciones, polimorfismos, y recientemente por modificaciones epigenéticas.

Objetivo: Evaluar la metilación del promotor de HSD11B2 hipertensos (HT) esenciales adultos y pediátricos, y determinar su asociación con parámetros bioquímicos.

Sujetos y Métodos: Se obtuvieron muestras DNA/sangre/orina de 64 pacientes, agrupados en 16 HT adultos, 16 adultos normotensos (NT), 16 niños HT y 16 niños NT. Se excluyeron niños y adultos con enfermedades crónicas. Se determinó los niveles de aldosterona, actividad de renina plasmática (ARP), el cortisol (F), la cortisona (E), y metabolitos de excreción urinaria de cortisol (THF, aTHF, y THE). El ADN genómico se aisló de leucocitos periféricos. La PCR metilación específica (MS-PCR) semi-cuantitativa de promotor de HSD11B2, se utilizó para determinar el índice de metilación [met/(met + no-met)]. Las diferencias entre los grupos fueron analizadas con ANOVA (Bonferroni) o U de Mann-Whitney (Dunn). Los datos se expresan como promedio±SE.

Resultados: Se encontró que los adultos HT tienen porcentajes más altos de metilación en promotor de HSD11B2 en comparación con los adultos NT ($0,154 \pm 0,031$ vs. $0,072 \pm 0,011$, $p < 0,05$), mientras tanto los niños HT y NT tienen una metilación baja y similar entre ellos ($0,021 \pm 0,005$ vs. $0,052 \pm 0,008$, pNS). La metilación en los adultos HT también fue más alta que los niños HT y NT ($p < 0,05$), no así en los NT adultos. Preliminarmente, se observa que la metilación de HSD11B2 en pacientes HT adultos se asocia negativamente con la cortisona urinaria (E ur) ($r = -0,601$, $p = 0,013$).

Conclusiones: La mayor metilación en promotor de HSD11B2 en adultos HT que en adultos NT sugiere que existe una ganancia de eventos de metilación asociado al estado hipertensivo, lo cuál indirectamente podría reflejar el estado de metilación renal. Más estudios, incluyendo aumento en número de pacientes y análisis de secuencia del promotor HSD11B2, son necesarios para apoyar la metilación del promotor de HSD11B2 como posible marcador epigenético de hipertensión arterial. FONDEF D08i1087, FONDECYT 1100356 y P09/016-F IMII. CAC es becario CONICYT.

P 26 CARCINOMA SUPRARRENAL: NUESTRA EXPERIENCIA EN EL MANEJO LAPAROSCÓPICO DE LA PATOLOGÍA

Octavio Castillo, Ivar Vidal, Vincenzo Borgna, Eduardo Landerer

Centro de Cirugía Robótica y Urología Mínimamente Invasiva, Clínica INDISA; Universidad Andrés Bello.

Introducción: El carcinoma suprarrenal (CS) es una neoplasia infrecuente. Pese a que la laparoscopia es la tecnica de elección en el manejo de la patología adrenal tumoral benigna, su aplicación en el manejo del CS es altamente controversial.

Objetivo: Describir nuestros resultados quirúrgicos y oncológicos en el manejo laparoscópico puro del CS.

Material y métodos: Realizamos un estudio de cohorte histórico único entre los años 1993 y 2012, incluyendo a todos los pacientes con diagnóstico patológico de CS sometidos a adrenalectomía laparoscópica. Se analizaron las características demográficas, quirúrgicas y seguimiento oncológico de los pacientes hasta mayo 2012. Los datos son expresados como promedio o mediana en función de la simetría de las variables continuas.

Resultados: Durante periodo descrito se realizaron 340 adrenalectomías laparoscópicas; sólo en 13 de ellas se reportó como resultado histopatológico la existencia de un carcinoma suprarrenal. La edad promedio de los pacientes fue de 38 años (rango 12-63 años); siete de los pacientes fueron del sexo masculino (53.8%) y 6 pacientes del sexo femenino (46.2%). La mediana del tiempo quirúrgico fue de 75 min (rango 50-180 min.); la mediana del sangrado fue de 20 ml. (rango 0-2.500 ml.). El tamaño tumoral promedio fue de 10 cm (rango 5.5-16 cms.); el peso tumoral promedio fue de 250 gramos (rango 55-560 grs.). El 92% de los pacientes presentó márgenes quirúrgicos negativos en el reporte patológico. Sólo 1 paciente (8%) presentó una complicación intraoperatoria (Clavien II) que requirió conversión. La mediana del tiempo de estadía hospitalaria fue de 3 días (rango, 1-14). El seguimiento promedio de la serie fue de 61 meses (rango 4-135 meses). La estimación de supervivencia a 11 años de esta serie, expresada por una curva de Kaplan-Meier, fue del 76%. 4 de nuestros pacientes murieron después de un tiempo promedio de 17 meses (rango 4-50 meses) por progresión de la enfermedad.

Conclusiones: La adrenalectomía transperitoneal laparoscópica es un procedimiento seguro y efectivo en el manejo del carcinoma suprarrenal. Los resultados de esta serie son comparables desde un punto de vista oncológico, a los resultados de la adrenalectomía abierta publicados por otros autores.

TRABAJOS SELECCIONADOS PARA POSTERS

P 27

CARCINOMA ADRENOCORTICAL EN NIÑOS POR MUTACIÓN DEL GEN TP53: UNA PATOLOGÍA ENDOCRINOLÓGICA. DOS CASOS CLÍNICOS

Claudia Godoy, Karime Rumie, Angélica García, Patricia Lacourt, María Luisa Alcázar

Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.

Caso 1 Niña 4 meses, con aumento de vello corporal, piel hiperpigmentada, fascie cushingoidea y acné. Vello púbico TIII y clitoromegalia (3,6cm) Lab: aumento de andrógenos y cortisol (Tabla1). TAC: masa suprarrenal izq 5cm. Resección tumoral (etapa I); histología: Carcinoma Adrenocortical (ACT). Mutación TP53 (+) R158H en niña y su madre (de línea germinal heredada). Seguimiento: 18 meses sin recidiva.

Caso 2 Niña 10 años; 2 meses de aumento de peso. Cara de luna llena y acné. Vello grueso corporal y púbico (TIII). Part 124/75 (p95-99). Lab: aumento de cortisol y andrógenos (Tabla1). TAC: masa adrenal izq 9cm. Resección completa con ruptura de cápsula (Etapa III) + QT (protocolo St Jude 2010). Recidiva local al año: reoperación, RT y Mitotane. TP53(+) R175H, padres (-) (mutación de novo de línea germinal).

Caso 3 Niña 15 años, con dolor abdominal y aumento de peso. Eco: masa suprarrenal izq 15 cm. Lab: hiperandrogenismo leve. Resección tumoral no completa (Etapa III). histología: ACT. Recibe QT. 15 meses de seguimiento sin recidiva. Pendiente TP53.

Discusión: ACT en niños es raro, (incidencia 0,3/millón); hiperandrogenismo está en 90% y exceso de cortisol en 35%. Sobrevida promedio 54% a 5 años. Según estadísticas debe aparecer 1 caso anual en Chile, y en 2011 hubo 5. Dado la experiencia de Brasil, cuya incidencia es 15 veces mayor que en el mundo, por la alta prevalencia de mutación del gen TP53 supresor de tumor, que predispone a este y otros tumores (leucemia, sarcoma, mama y SNC), se estudió este gen en estas pacientes, siendo (+) en 2 de ellas y la madre de una (pendiente resultado de la 3). Esto indica que requieren seguimiento oncológico y endocrino de por vida.

Tabla1	Caso1	Caso2	Caso3	VN
Cortisol libre/creat orina 24 h	342	435		7-25ug/g
ACTH	5,9	5		10-60pg/ml
Testosterona	814	206	78	<50 ng/dl
DHEAS	17	4,4		<4,3ug/ml
17OH Progesterona	6	3,9	68	<1,5ng/ml
Androstenediona		6,4		

P 28 MANEJO LAPAROSCÓPICO DEL FEOCROMOCITOMA ADRENAL EN EL EMBARAZO

Octavio Castillo, Ivar Vidal, Vincenzo Borgna, Eduardo Landerer

Centro de Cirugía Robótica y Urología Mínimamente Invasiva, Clínica INDISA; Universidad Andrés Bello.

Introducción: El feocromocitoma adrenal es un tumor extramadamente infrecuente en el embarazo, con una incidencia de 1 en 50,000 mujeres embarazadas. Normalmente es diagnosticado como etiología de hipertensión arterial secundaria del primer trimestre, factor de incremento en el riesgo de morbilidad materno-infantil. A pesar de los pocos reportes en la literatura mundial, la resección adrenal laparoscópica es considerada el "estándar de oro" en este contexto.

Objetivos: Describir nuestra experiencia en el manejo quirúrgico laparoscópico del feocromocitoma adrenal en pacientes embarazadas.

Material y Método: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, entre Marzo 2002 y Mayo 2012. Se identificó a 2 pacientes, las cuales fueron diagnosticadas como portadoras de una masa adrenal funcionante en presencia de un embarazo del 2° trimestre, quienes fueron tratadas quirúrgicamente mediante una técnica laparoscópica pura. Se registraron las variables demográficas, quirúrgicas y la evolución post-operatoria de las pacientes.

Resultados: La edad media de las pacientes fue de 23 años (22 y 25 años); el motivo de consulta en ambos casos fue síndrome hipertensivo del primer trimestre de embarazo; la edad gestacional fue de 22 semanas en ambos casos. Una de las pacientes se presentó con óbito fetal in útero previo a la cirugía resectiva adrenal. Los tumores se ubicaron a derecha; el acceso quirúrgico fue laparoscópico transperitoneal; la duración promedio del procedimiento fue de 87.5 minutos (55 y 120 minutos), el sangrado intraoperatorio promedio fue de 60 ml (20 y 100 ml), el tamaño tumoral fue de 8.5 cm y de 14 cm. Ninguna de las pacientes presentó complicaciones intraoperatorias ni postoperatorias. El diagnóstico patológico diferido fue feocromocitoma benigno en ambas pacientes. Ambas pacientes evolucionaron sin medicación anti-hipertensiva.

Conclusiones: Entre las causas de síndrome hipertensivo del primer trimestre del embarazo debe considerarse al feocromocitoma adrenal. El manejo quirúrgico laparoscópico puro del feocromocitoma en pacientes embarazadas, es una técnica segura y eficiente en el control de la patología en el segundo trimestre del embarazo. El tamaño tumoral no representa un impedimento en el manejo laparoscópico de la patología en manos expertas.

P 29

ADRENALECTOMÍA LAPAROSCÓPICA EN TUMORES ADRENALES MAYORES A 8 CMS: UN PROCEDIMIENTO TERAPÉUTICO SEGURO EN EL MANEJO DE LA PATOLOGÍA ADRENAL BENIGNA

Octavio Castillo, Ivar Vidal, Vincenzo Borgna, Eduardo Landerer

Centro de Cirugía Robótica y Urología Mínimamente Invasiva, Clínica INDISA; Universidad Andrés Bello.

Introducción: Desde la descripción de Gagner en 1992, la adrenalectomía laparoscópica (AL) se ha transformado en el estándar de oro para el manejo quirúrgico de la patología adrenal benigna, gracias a sus ventajas comparativas por sobre la cirugía abierta tales como la disminución del dolor post operatorio y la disminución del periodo de convalecencia. Sin embargo, el rol de la laparoscopia en masas de gran volumen es aún controversial. El estado del arte ha establecido como volumen relacionado a una condición de malignidad 6 cms. No obstante, un importante número de pacientes presenta tumores con un tamaño mayor al momento del diagnóstico.

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es comparar la factibilidad técnica, los resultados quirúrgicos, la morbilidad y los resultados a mediano plazo de la AL en la resección de masas tumorales mayores y menores de 8 cms.

Materiales y Métodos: Entre Junio de 1993 y Marzo del 2011, un total de 330 pacientes sometidos a una AL en nuestra institución, fueron incluidos en un estudio de cohorte retrospectivo registrándose las variables demográficas, quirúrgicas y el seguimiento clínico. La serie fue dividida en dos grupos: Grupo A: masas menores de 8 cms; Grupo B: masas iguales o mayores de 8 cms. Las variables categóricas fueron comparadas con el test de Chi-cuadrado y las variables numéricas con la prueba de t.

Resultados: El grupo A estuvo compuesto por 273 pacientes; el grupo B por 55. Ambos grupos fueron demográficamente comparables. Tanto el tiempo operatorio promedio, sangrado intraoperatorio, estadía hospitalaria y el tamaño tumoral fueron mayores en el grupo B ($p < 0,05$). Sin embargo, el número de complicaciones (9 y 3 respectivamente) no mostró una diferencia estadísticamente significativa.

Conclusiones: La AL es una técnica quirúrgica factible y segura para el manejo de masas adrenales de gran tamaño (mayores de 8 cms).

P 30 ADENOMA SUPRARRENAL FUNCIONANTE: CASO CLINICO

Evelyn Krause¹, Gustavo Cea¹, Juan Anzieta², J Daniel Carpio³, Karina Sotomayor⁴

¹ Instituto de Pediatría Facultad de Medicina Universidad Austral de Chile; ² Servicio Cirugía Infantil, Hospital Regional Valdivia; ³ Servicio Anatomía Patológica Hospital Regional Valdivia; ⁴ Servicio Pediatría Hospital Base Valdivia.

Introducción: Los tumores suprarrenales tienen una incidencia de 0,3/millón de habitantes, 0,2% de los tumores en pediatría. El 50% son adenomas y se manifiestan generalmente como un tumor funcionante; como un cuadro virilizante o como síndrome de Cushing asociado a hipertensión arterial.

Caso Clínico: Escolar de 10 años, sexo masculino, con antecedente de pubarquia precoz. Consultó por dolor en hipocondrio izquierdo de 1 año de evolución, asociado a náuseas y aumento rápido de peso. Examen físico: P 82 k, T 152 cm, IMC 35, P/A 133/93, obesidad central, "cuello de búfalo", acantosis nigricans, vello corporal normal, estrías blancas escasas, tiroides normal, ginecomastia. Genitales y vello púbico Tanner IV, testes 3cc bilateral. Exámenes: Testosterona total 47 ng/dL (3-68), 17-OH-Progesterona 10 ng/ml, (0,07-1,7), DHEA-S 22,4 ug/dl (80-560), 17-beta estradiol 64,4 pg/ml (<10), B-HCG <1,5 mUI/ml (<6,15), Cortisol AM 81 ng/ml (40-230), CLU de 24 hrs muestra perdida, Glicemia y ELP normales. Ecografía abdominal: masa sólida probablemente de glándula suprarrenal izquierda. TAC de abdomen: tumoración adyacente al polo renal superior izq 5 x 2,5 cm, de aspecto hipodenso, que comprime pero no invade el resto de los planos vecinos, sin adenopatías intraabdominales. Cintigrafía ósea, TAC tórax y cerebro normales. Tratamiento: Suprarrenalectomía parcial izquierda. Anatomía patológica: formación ovoide de 5,5x4x3,5 cm, amarillo anaranjado, sólida con algunas áreas quísticas. Histología: neoplasia encapsulada, que conforma estructuras acinares, alveolares, pseudoglandulares y algunas áreas sólidas, cuyos núcleos presentan moderado pleomorfismo y mitosis (3-50/50HPF). Inmunohistoquímica: Vimentina (+), Melan A (+), Pancitoqueratina (+), Ki67: reactividad nuclear intensa en 10% de cel neoplásicas. Biopsia: adenoma adrenocortical izquierdo. Evolución: Cese del dolor abdominal, baja de peso gradual, normalización de PA y de los niveles hormonales. A los 2 meses post cirugía se evidencia testes de 6-8 cc. Seguimiento: con clínica, TAC abdomen y niveles hormonales. Discusión: se presenta caso de un tumor de la corteza suprarrenal productor de andrógenos y glucocorticoides, cuya primera manifestación fue una pubertad precoz periférica (no se estudió) Aunque no contamos con CLU de 24 hrs, es compatible con Sd Cushing secundario. Es muy importante el seguimiento clínico y de laboratorio de este paciente dado que este tumor puede estar dentro del contexto de un NEM1.

P31 SINDROME CARCINOIDE: PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Pablo Florenzano , Carlos Reyes , Rafael Tellez , Magdalena Jiménez

Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Servicio de Medicina, Hospital Sotero del Río.

Se presenta el caso de una paciente de 61 años que en 1993 fue operada por una colecistitis aguda. En la cirugía se objetivan nódulos hepáticos y un tumor de íleon distal el cual se reseca y se toman biopsias. Estas muestran un tumor carcinoide con metástasis hepáticas. La paciente no tuvo seguimiento médico posterior. El año 2011 presenta un cuadro de flushing facial y diaforesis profusa recurrente a lo que se agregan episodios de diarrea asociado a sensación de lipotimia y palpitations hasta 2 veces por semana. Se hospitaliza en Enero del 2012 para estudio. El examen físico era normal al ingreso, pero en numerosas ocasiones se objetivó episodios no provocados de taquicardia sinusal con hipotensión y flushing facial que responden a administración de volumen. Se estudia con TAC de abdomen que muestra hallazgos compatibles con tumor carcinoide con recidiva infradiafragmática, con imágenes múltiples de metástasis hepáticas y adenopatías retroperitoneales. Se miden niveles de Acido 5-Hydroxyindoloacético (5-HIAA) en orina que fue de 809 Umol/24 h (normal < 34 Umol/24h). Se estima que está fuera del alcance terapéutico curativo. Se inicia manejo con Análogos de Somatostatina de liberación prolongada (Octréotide-LAR 20 mg IM cada 4 semanas) con lo que presenta mejoría sintomática significativa. Actualmente en seguimiento ambulatorio, ha persistido asintomática, en muy buenas condiciones generales. El carcinoide es un tumor neuroendocrino que puede ser maligno, dando metástasis a diversos órganos, pudiendo secretar distintos mediadores. El síndrome carcinoide ocurre habitualmente cuando éste tiene extenso compromiso hepático lo cual no permite la inactivación de los mediadores. Los síntomas característicos del síndrome carcinoide son la diarrea y el flushing siendo menos frecuentes las crisis severas, caracterizadas por hipotensión y taquicardia debido a la secreción masiva de mediadores. El tratamiento ideal es la resección quirúrgica. De no ser posible, el uso de análogos de Somatostatina, como el Octréotide, ha demostrado ser efectivo para el control de la secreción de estos tumores y en parte en disminuir su crecimiento. Estos fármacos son bien tolerados y permiten buen control a largo plazo de la enfermedad. En resumen, presentamos el caso de una paciente con un carcinoide maligno con compromiso hepático y ganglionar, con un síndrome carcinoide característico, en tratamiento con Octréotide LAR, con buen control sintomático.

P 32

ESTADO DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISIARIO-ADRENAL EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA POST ETAPA DE INDUCCIÓN

P Lacourt, H Rumié, L Slaibe, C Godoy, A García, ML Alcázar

Unidad Endocrinología Infantil, Centro Asistencial Dr. Sótero del Río.

Introducción: El uso de glucocorticoides (GC) en forma prolongada y en altas dosis puede suprimir el Eje Hipotálamo-Hipofisiario-Adrenal (HHA) induciendo atrofia adrenal. En la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) en niños se utilizan en fase de inducción prednisona 60mg/m²/día por 4 semanas con posterior interrupción en forma escalonada en un periodo de 9 días. En la práctica clínica esta suspensión es hecha sin evaluación del estado de suficiencia suprarrenal (SS). A la fecha son pocos los estudios que muestren el estado del eje HHA post suspensión GC y su tiempo de recuperación, que puede variar de algunos días hasta meses y en algunos de ellos sólo se mide cortisol basal (CB) y no post estímulo de ACTH, considerado el gold estándar de esta evaluación.

Objetivos: Evaluar el eje HHA en niños con LLA pre y post fase de inducción, estableciendo la presencia de insuficiencia suprarrenal (IS) secundaria y el momento de su recuperación. Evaluar la utilidad de CB como predictor de SS.

Diseño Experimental: Durante el 2011 y primer semestre del 2012 en niños menores de 15 años en debut de LLA, se realizó cortisol previo tratamiento y al finalizar uso de GC, un test de ACTH microdosis (md) (1ug) mensual hasta alcanzar un valor post inyección de 18ug/dl (respuesta normal).

Sujetos y método: En 8 niños en debut de LLA se realizaron exámenes descritos hasta recuperar SS. Se administró dosis fisiológica de cortisol (12mg/m²/día) en aquellos pacientes insuficientes, con uso de dosis de estrés frente a enfermedades intercurrentes (25-50mg/m²/día).

Resultados: De los 8 pacientes evaluados, previo a fase de inducción, sólo 1 tenía un valor de CB bajo. Un mes posterior al uso de GC, 7/8 pacientes presentan IS. Al tercer mes 6/8 mantienen este estado y al 6º mes 62,5% (5). Hay 4 pacientes que llevan 1 año de seguimiento y aún persisten con IS. Evaluados utilizando CB como único parámetro se habría catalogado erróneamente como suficientes a 4/8 pacientes.

Conclusiones: Un alto porcentaje de los niños con LLA presenta IS posterior al tratamiento de inducción y este valor disminuye muy lentamente pudiendo llegar a un 62,5% aún 6 meses post suspensión de GC. Esta situación puede ser sub-valorada si se utiliza sólo CB y no test de ACTH en la evaluación del eje HHA por lo que se recomienda su utilización en forma rutinaria para evitar esta frecuente e importante complicación de la terapia oncológica.

P 33 LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE GRAVES NO DIFIEREN ENTRE NIÑOS PREPÚBERES Y PÚBERES

Francisca Grob, Mario Zanolli de S, Andrea Araya del P, Diego Carrillo, Andreina Cattani, Hernán García, Claudia Godoy, Pilar Orellana, Alejandro Martínez- Aguayo
Departamento de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: La enfermedad de Graves (EG) es rara en niños, se diagnostica con mayor frecuencia en adolescentes. Se ha sugerido que la presentación clínica en niños prepúberes sería más severa con respecto a los púberes.

Objetivo: Nuestro objetivo fue determinar si existen diferencias en la presentación de la EG entre estos dos grupos de edad.

Métodos: Se compararon características clínicas y bioquímicas al diagnóstico de la EG en 27 niños prepúberes (mediana, Q1-Q3) (7, 5.7 a 9.3 años) con 31 pacientes puberales (12,7; 10,9-14). Se revisó en forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes diagnosticados entre los años 1992 y 2011 en la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resultados: Al momento del diagnóstico, el 46,5% de los pacientes eran prepúberes. Las edades variaron entre los 2,9 y 17,1 años (10,35 años; 6,92- 13 años, $P < 0,0001$), relación mujeres a hombres 4.1. La talla (SDS) (mediana, Q1-Q3) [(0,67;-0.52-1.86) / vs (0,32;-0.12-0.87), $p = NS$] y el IMC (DS) [(0,18;-0.97 a 0.75) / vs (0,18;-0.82-0.62, $p = NS$] no difirieron entre los prepúberes y púberes. Las presentaciones clínicas más frecuentes entre los dos grupos fueron bocio difuso (96.3/vs 96,6%); $p = NS$), hiperactividad (63/vs 41,9%, $p = NS$), movimientos intestinales frecuentes (48.1/vs 51,6%; $p = NS$), trastornos del sueño (54,6% 44.4/vs, $p = NS$) y palpitaciones (37/vs 48,4%, $p = NS$). Las manifestaciones oculares más frecuentes fueron exoftalmos (48.1/vs 58,1%, $p = NS$) y retracción palpebral (14.8/vs 16,1, $p = NS$). Los valores de TSH (UI/ml) [(0,01; 0,01-0,03) /vs (0,01; 0,01 a 0,02), $p = NS$], T4 libre (ng/dL) [(2,44; 1,61-5,43) /vs (3,42 ; 2,18 a 6,35), $p = NS$] y T3 (ng/dL) [(401,9; 258,5 a 644,8) /vs (410, 223-572), $p = NS$] no presentaron diferencias.

Conclusiones: No observamos diferencias en la presentación de la EG entre pacientes prepúberes y púberes. Los síntomas neuropsiquiátricos tales como trastornos de hiperactividad y el sueño, junto con exoftalmos son características comunes en los niños con EG.

P 34 CÁNCER DIFERENCIADO DE TIROIDES EN PEDIATRÍA: SERIE DE 6 CASOS

Vivian Gallardo , Francisca Ugarte , Anahí Yizmeyian , Carolina Garfias , Antonio Barrera , Soledad Villanueva , Carolina Sepúlveda

Unidad de Endocrinología Infantil. Hospital Exequiel González Cortés.

Introducción: El cáncer diferenciado de tiroides (DTC) en niños es poco frecuente y presenta diferencias importantes con los adultos. En los últimos años hemos visto un aumento de estos casos en pediatría.

Objetivo: Describir serie de 6 casos de DTC en pediatría entre los años 2003 y 2011. Resultados: 6 pacientes de sexo femenino, promedio de edad 11,6 años $\pm$ 1,9 (8,5-13,4), 4 consultaron por aumento de volumen cervical anterior, 1 por adenopatía cervical y 1 por masa submaxilar indurada, en las 2 últimas el diagnóstico inicial fue probable linfoma. En el estudio inicial 5/6 pacientes tenían evidencia de metástasis ganglionares y 3/6 con metástasis pulmonares, en la evolución 1 paciente desarrolló compromiso ganglionar y pulmonar. La tiroglobulina inicial fue de 998,3 $\pm$ 1865,9 (86,5 a 4330). La punción con aguja fina de nódulo tiroideo fue diagnóstica en 4 y negativa en 2 casos: uno se repunccionó y en el otro se biopsió un ganglio. En todas se realizó tiroidectomía total y en 5/6 vaciamiento ganglionar cervical. Con respecto a las complicaciones 3/6 presentaron hipocalcemia transitoria asintomática y 1/6 quedó con disfonía permanente por lesión de recurrente laríngeo. El estudio histológico arrojó carcinoma papilar en 5 casos (1 con variante folicular) y 1 carcinoma mixto foliculo-papilar. Cuatro presentaban nódulo único y 2 compromiso tiroideo multifocal y en 2 casos hubo asociación con tiroiditis crónica. Se confirmó compromiso metastásico en ganglios extraídos en la cirugía en 5/5 casos. Cinco de 6 pacientes recibieron I131 (100 a 200 mCi) entre 27 y 150 días post tiroidectomía (1 requirió TSH recombinante), 1/6 frente a una recidiva, 2 recibieron una 2° y 1 una 3° dosis. Una paciente requirió 3 cirugías por metástasis ganglionares. El seguimiento promedio es de 34,2 meses (rango de 10 a 79 meses), 1 presentó enfermedad recurrente, actualmente 3 tienen enfermedad persistente y 3 pacientes se consideran libres de enfermedad, con examen físico (-) y niveles suprimidos de tiroglobulina.

Conclusiones: El DTC se presenta en pediatría de manera más agresiva en comparación con los adultos, con compromiso metastásico (inicial o recurrencia) ganglionar en el 100% y pulmonar en el 66,6% de los casos.

	Año DG	Edad DG	TNM	Dosis I-131 (mCi)	Seguimiento (meses)	Libre de enfermedad
1	2003	10a2m	T3N0M0	200 (5° año)	79	Si
2	2008	12a9m	T4N1bM1	150/150	48	No
3	2009	11a11m	T4N1bM1	200/150/150	40	No
4	2010	8a7m	T4N1bM1	100	15	si
5	2011	13a	T4N1bM0	150	12	No
6	2011	13a5m	T4N1aM0	150	10	Si

P 35 ¿FRACCIÓN EXCRETADA DE SODIO: UN NUEVO COMPONENTE DEL SÍNDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA?

Carolina Loureiro, Carmen Campino, Marlene Aglony, Rodrigo Bancalari, Hernán García, Cristián Carvajal, Carlos Fardella, Alejandro Martínez-Aguayo

Departamentos de Endocrinología Pediátrica y Endocrinología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

La ingesta de sal tiene efecto en la presión arterial (PA) y en el síndrome metabólico (SM). En población pediátrica existe escasa evidencia de la asociación que existe entre ellos.

Objetivos: Evaluar la asociación entre la fracción excretada de sodio (FeNa-12 h) con los componentes del SM: razón cintura/talla, sensibilidad a la insulina, presión arterial y perfil lipídico.

Sujetos y Métodos: Se estudiaron 291 niños, 49,1% mujeres, edad (mediana [Q1-Q3]) = 11,7 [9,4-13,3] años. Se calculó el índice de presión arterial sistólica y diastólica (IPAS & IPAD) usando PA observada/ percentil 50 PA. Se extrajeron muestras de sangre para medir Na, creatinina, perfil lipídico y HOMA-IR. Simultáneamente se recolectó orina nocturna de 12 horas (7:00 PM a 7:00 AM) para medir Na y creatinina. Se calculó FeNa-12h. Las asociaciones fueron analizadas con Rho's Spearman.

Resultados: FeNa-12 h se correlacionó positivamente con la razón cintura/talla; (Rho=0,129; P= 0,029), IPAS (Rho= 0,133; P= 0,024), IPAD (Rho=0,209; P <0,001), TG/ HDL-Col (Rho=0,149; P= 0,014) y HOMA-IR (Rho=0,137; P=0,020).

Conclusión: FeNa-12 h se asoció con los componentes del SM. Esta asociación observada en población pediátrica podría ser relevante en el desarrollo de hipertensión arterial así como también de enfermedad cardiovascular y daño renal en la adultez. FONDECYT 1100356, FONDEF D08I1087 Millennium Nucleus on Immunology and Immunotherapy P07/088-F

TRABAJOS SELECCIONADOS PARA POSTERS

P 36 SINDROME AUTOINMUNE POLIGLANDULAR EN PEDIATRÍA: CASO CLÍNICO

Paola Riffo, Karina Sotomayor

Endocrinología Infantil, Instituto de Pediatría Universidad Austral de Chile.

Introducción: El síndrome autoinmune poliglandular (SAP) se caracteriza por el compromiso de múltiples glándulas endocrinas que pueden presentarse hipofuncionantes en forma simultánea. El mecanismo autoinmune es el más frecuente y, dependiendo del conjunto de glándulas comprometidas, se han propuesto tipos característicos de SAP.

Caso Clínico: Adolescente de 11 años, sexo masculino, sin antecedentes de importancia, es derivado con el diagnóstico de Hipotiroidismo con TSH de 99 uUI/mL. Madre refiere cuadro de 3 meses de evolución, caracterizado por astenia, adinamia, anorexia, baja de peso, mareos, náuseas, dolor abdominal matinal, constipación e hiperpigmentación de encías y palmas. Examen físico: P 47,5 k, T 154 cm, IMC 20 pc79, FC 80x', P/A 100/60. Decaído, enflaquecido, piel seca, frialdad distal, hiperpigmentación de encías, palmo-plantar y de abdomen, tiroides AVO difuso, vello púbico Tanner I, genitales Tanner III, testes 8-9 cc. Hipótesis diagnóstica: adolescente eutrófico, bocio difuso hipotiroideo, Obs tiroiditis de Hashimoto, Obs insuficiencia suprarrenal crónica ¿enfermedad de Addison?, Obs SAP-II. Exámenes: cortisol AM 1,5 µcg/dl (4,2-38,4), ACTH >1.250 pg/ml (9-65), T4 libre 0,61 ng/dl, TSH >100 uUI/mL, Ac anti TPO 211,6 UI/ml (0,5-34), Ac anti TGB 389,5 UI/ml (10-115), Glicemia 92 mg/dl, Ca 10,4 mg/dl, P 5,3 mg/dl, Na 138 mEq/L, K 4,6 mEq/L, Cl 103 mEq/L, ARP 17,8 ng/ml/h (0,9-5,2), DHEA-S 0,3 µg/ml (0,8-5,6). Anticuerpos antiadrenales pendientes. Tratamiento: Levotiroxina 50 µcg/día, Hidrocortisona 11 mg/m²/día, Florinef 0,05 mg/día. Evolución: anímicamente mejor, aumento de apetito, menor hiperpigmentación de encías, normalización tamaño tiroides, progresión desarrollo puberal y disminución de los niveles hormonales.

Discusión: Si bien el SAP-I es el tipo más frecuente en pediatría, la presencia de insuficiencia suprarrenal crónica asociada a tiroiditis de Hashimoto, en ausencia de candidiasis mucocutánea y de hipoparatiroidismo, hacen planteable el diagnóstico de SAP-II en nuestro paciente. Es fundamental el seguimiento clínico y de laboratorio, y la educación a la madre sobre signos de alerta que hagan sospechar la presencia de otra endocrinopatía asociada, siendo la más frecuente la DM1.

TRABAJOS SELECCIONADOS PARA POSTERS

P 37 SINDROME POLIGRANDULAR AUTOINMUNE: CARACTERIZACIÓN GENÉTICO MOLECULAR

María Eugenia Willshaw, Roberto Wiener, Guillermo Del Campo, Lidia Espinosa

Servicio de Pediatría y Servicio de Endocrinología, Hospital Militar.

Paciente (F), Nacida 12/02/2004, 37 S., PN 2.890 grs., TN 46 cms. Madre Celiaca, Padre enfermedad de Graves. 2008 AC Antiendomiso +, Antitransglutaminasa +, biopsia duodenal normal. 2009 DM1, ACS ICA +, IAA -, GAD - IA2 +, Péptido C 0.74 ng/ml (0.81-385), AC AntiTPO 145.0 (-60), Anti TG 135.0 (-60), TSH 1.72, T4 libre 1.3, T4 8.9, T3 1.90, AC Antitransglutamisa 100.0 (-25), Endoscopia Digestiva Alta enfermedad celiaca, biopsia: atrofia vellositaria MARSH IIIA. 2010: Se hace HLA DQ2B1 - DQ5 B1. Diciembre 2010 Tirotoxicosis Clínica TSH 0.004, T3 2.45, T4 12.4, T4L 1.53. Evolución: progreso pondoestatural adecuado, buen control metabólico de diabetes e hipertiroidismo tratado con Tiamazol. A los 18 meses, estando eutiroides se suspende el Tiamazol, dieta sin sacarosa, sin gluten e insulina glargina y ultra rápida. AC Antisuprarenal neg. Hermana mayor debuta con tiroiditis autoinmune. Caracterización Genético Molecular Familiar, realizada en Barbara Davis Center, University of Colorado. Comentarios: Caso poco habitual en edad pediátrica sin compromiso suprarrenal. Estudio familiar coincidente con SPG2.

Estudio Genético Molecular

	FN	GADA (<20)	IA-2 (<5)	MIAA (<0.011)	ZnT8RW (<0.02)	TGlgA (<0.049)	HYD21 (0.15)	IFNa (<0.044)
Caso	12/02/2004	582	294	0.897	0.356	0.106	0.002	-0.001
Padre	02/05/1958	8	0	0.002	0.001	-0.002	0.012	0.001
Madre	04/02/1966	0	2	0.005	-0.001	0.015	-0.004	-0.006
Hermana	16/10/2000	5	1	0.008	0.009	0.026	0.019	-0.012

P 38 CAMBIOS EN EL PERFIL DE PARÁMETROS DE INFLAMACIÓN SUBCLÍNICA EN PÚBERES VERSUS PREPÚBERES DE UNA POBLACION DE NIÑOS SANOS

Clarita Ferrada; Hernán García; Alejandro Martínez; Marlene Aglony; Carolina Ávalos; Carolina Loureiro; Lilian Bolte; Cristian Carvajal; Carmen Campino; Rodrigo Bancalari; Carlos Fardella

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

Introducción: Se postula que la pubertad persé generaría un estado de inflamación subclínica, pero hay pocos estudios bien diseñados que lo demuestren.

Objetivos: Evaluar si existe diferencia en los niveles de parámetros inflamatorios (PI) en niños sanos púberes vs prepúberes.

Sujetos y métodos: Se examinó 113 niños de 10.59 ± 2.82 años eutróficos, normotensos y sanos al momento del examen, 55.8% mujeres, 58.4% púberes. La evaluación incluyó antropometría, presión arterial, estadio puberal según Tanner y se determinó: FNT α , Interleuquina 6 y 8, PAI-1, Adiponectina, PCR ultrasensible y se analizó si existían diferencias para cada parámetro según edad, género y púberes vs prepúberes.

Análisis estadístico: Análisis descriptivo, percentiles, regresiones lineales simples y comparación de promedios con T de student.

Resultados: Tabla.

Conclusiones: Se encontraron diferencias significativas solo en los niveles de adiponectina y PAI-1, sugiriendo que estos son los exámenes más sensibles a los cambios puberales. Los valores de PI establecidos en esta población pediátrica sana pueden servir como referencia. Rangos de referencia de parámetros inflamatorios en una población normal.

Parámetro	Total		Prepúberes		Púberes		P value
	Percentil 50	Rango intercuartilico	Percentil 50	Rango intercuartilico	Percentil 50	Rango intercuartilico	
Factor de necrosis tumoral (FNT α) pg/ml	17,32	(12,6-24,23)	17,32	(13,12-24,23)	17,46	(11,56-24,24)	0,74
Interleuquina 6 (IL6) pg/ml	11,85	(8,33-14,6)	12,62	(8,45-15,55)	11,68	(7,96-14,51)	0,53
Interleuquina 8 (IL8) pg/ml	19,45	(16,04-28,21)	18,72	(16,41-25,28)	20,14	(15,53-30,07)	0,51
PCR ultrasensible (PCRus) mg/l	0,29	(0,2-0,77)	0,26	(0,2-0,68)	0,34	(0,2-0,82)	0,73
Factor inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI I) ng/ml*	12,76	(7,7-19,65)	8,51	(5,66-15,68)	14,72	(10,22-22,56)	0,0006 *
Adiponectina ug/ml *	13,4	(11,1-17)	14,2	(12,6-18,2)	12,65	(9,6-15,3)	0,015 *

* : Diferencia estadísticamente significativa.

P 39 TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA EN LACTANTE DE 10 MESES: PRESENTACIÓN COMO PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA

Patricia Lacourt, Carolina Avalos, Hernán García, Karime Rumié

Hospital Sótero Del Río, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Mujer de 10 meses, sin antecedentes mórbidos previos. Consulta por telarquia y vello púbico (VP) desde los 6 y 8 meses. Examen físico: mamas y VP Tanner III, masa abdominal izquierda 10 cm, flujo vaginal, y crecimiento exagerado. Edad ósea: Recién Nacido de Término. Exámenes: Estradiol 457,9 pg/mL, LH <0,5 mUI/mL, FSH 0,66 mUI/mL, Testosterona 25 ng/dL, Androstenediona 1,06 ng/mL, LDH 2690 U/L, resto normales. Ecografía pelviana: masa abdominopelviana 11,7 x 8,2 x 11 cm, sólidoquística, bien delimitada en relación con ovario izquierdo, útero: 7cm. Se realiza salpingooforectomía izquierda. Histología: Tumor células de la granulosa tipo juvenil. Evoluciona con mejoría clínica, de laboratorio y normalización de velocidad de crecimiento. El ovario puede desarrollar tumores (TO) de variada histología, como los del estroma-cordones sexuales, y dentro de éstos, los de células de la Granulosa (TCG). Los TO ocurren raramente, sobretodo en niños. Sólo 0.1% de TO y 5% de los TCG ocurren en niños, siendo su presentación principalmente como Pubertad Precoz periférica. Se debe sospechar ante una masa anexial con componente sólido. Los TCG pueden clasificarse en los subtipos adulto y juvenil. El pronóstico de éstos últimos es excelente luego de la salpingooforectomía, si la afectación es exclusiva del ovario. La telarquia prematura puede ser signo inicial de un hiperestrogenismo no fisiológico, por lo que debe seguirse cuidadosamente.

P 40 EFECTO DE LA NUTRICIÓN NEONATAL EN LA ASOCIACIÓN ENTRE EL GEN FTO Y OBESIDAD EN NIÑOS CHILENOS

Jorge Sapunar, Natalia Ulloa, Sylvia Asenjo, Andrea Gleisner, Katia Sáez, Benilde Riffo y Sergio Muñoz

Centro de Excelencia CIGES Universidad de La Frontera. Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad de Farmacia. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina. Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción.

Introducción: Riffo y colaboradores (2011) confirmaron la asociación entre el polimorfismo rs9939609 del gen FTO con obesidad en escolares de la Región del Bío-Bío. Por otra parte la desnutrición neonatal ha sido propuesta como un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome metabólico en el mismo grupo etario. Es posible que la nutrición neonatal actúe en el desarrollo de trastornos nutricionales por exceso y alteraciones metabólicas en los niños, afectando la expresión de FTO.

Objetivo: Establecer si el estado nutricional neonatal afecta la asociación entre el polimorfismo rs9939609 de FTO y obesidad en escolares.

Método: Re-análisis del estudio de casos y controles Riffo y colaboradores, obteniendo los datos de la muestra (136 niños eutróficos y 238 obesos entre 6-11 años) para calcular el Índice Ponderal Neonatal (IPN). Posteriormente se generó la variable IPN < percentil 10 de acuerdo a la curva SOCHIPE. Se realizó un análisis estratificado evaluando el efecto de rs9939609 en el riesgo de obesidad en sujetos con desnutrición neonatal (IPN < p10) y sin desnutrición neonatal (IPN > p10). Finalmente se realizó un modelo de regresión logística múltiple para incluir el efecto del sexo.

Resultados: El riesgo de obesidad en los sujetos con rs9939609 (Homo y heterocigotos) respecto al Wild type fue 1,46 (IC 95% 1,13-1,67). Al considerar sólo a los sujetos con IPN > p10 el OR fue 1,41 vs el OR 1,87 de los sujetos con desnutrición neonatal (IPN < p10). El test de M-H fue significativo para la interacción. El modelo de regresión logística evidenció que la interacción era mayor en el sexo masculino.

Conclusiones: La desnutrición neonatal parece afectar la asociación entre rs9939609 y obesidad en escolares.

P 41 MANIPULACIÓN GENÉTICA DE APO A-I, APO A-II Y SR-BI NO AFECTAN EL METABOLISMO GLUCÍDICO EN EL RATÓN

M. Fernanda Awad, Ludwig Amigo, Attilio Rigotti

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

Los pacientes con diabetes mellitus (DM) presentan alteraciones significativas en el metabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Estudios recientes sugieren que estos cambios en las partículas de HDL podrían contribuir a la patogénesis de la DM tipo 2 (DM2), regulando la cantidad y la función de células β pancreáticas. Específicamente, la deficiencia de HDL dependiente de mutaciones nulas del transportador ABCA1 se asocian a disfunción de las células β en ratones y en humanos. En este contexto, se puede plantear que otros genes relacionados con el metabolismo de colesterol HDL (p.e., las apolipoproteínas A-I y A-II y el receptor de HDL) podrían estar involucrados en la regulación del metabolismo de la glucosa in vivo.

Objetivo general: Evaluar si la manipulación genética de apo A-I y A-II y de SR-BI tienen un impacto en la homeostasis de la glucosa in vivo en el ratón.

Diseño experimental/Materiales y Métodos: Para este estudio se utilizaron ratones machos adultos alimentados con dieta standard provenientes de tres modelos experimentales de ratón (knock-out de apo A-I y SR-BI y transgénico de apo A-II) con cambios en los niveles de colesterol HDL. Para evaluar el efecto de estos genes sobre el metabolismo de la glucosa, se analizaron las glicemias basales y post-sobrecarga mediante la administración de una solución de glucosa (2 g/kg de ratón) intraperitoneal y el análisis del curso temporal de la glicemia (0 min, 30 min, 60 min, 120 min post-carga).

Resultados: Se detectó una diferencia significativa en los niveles de colesterol plasmático total y HDL en los ratones knock-out de apo A-I y SR-BI y transgénico de apo A-II en comparación con sus respectivos controles. Sin embargo, no se observan alteraciones en las glicemias basales ni post-sobrecarga en estas cepas de ratones en comparación con el grupo control.

Conclusiones: Usando dieta control, los genes que codifican para apo A-I, A-II y SR-BI no modifican el metabolismo de la glucosa en el ratón. Se requieren estudios adicionales para evaluar si estos genes modulan la homeostasis glucídica frente a una dieta inductora de insulinoresistencia. Financiamiento Proyecto FONDECYT #1110712

P 42

SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 Y PREVENCIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA: VÍA DE SEÑALIZACIÓN INVOLUCRADA

Daniel González-Mañán, Rodrigo Valenzuela, Diego Escudero, Daniel Hasson y Gladys Tapia

Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Universidad de Chile.

La enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) abarca un conjunto de patologías caracterizadas por la acumulación anormal de triglicéridos en los hepatocitos (esteatosis hepática), como consecuencia de un desbalance entre la captación/síntesis de novo de ácidos grasos y la beta-oxidación y/o exportación de lipoproteína hepáticas. En este sentido, el receptor activado por proliferadores peroxisomales (PPAR)- α , factor de transcripción que regula la expresión de genes de enzimas involucradas en la beta-oxidación mitocondrial y peroxisomal de ácidos grasos, es activado por los ácidos grasos omega-3 eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), por lo que éstos podrían contribuir a la prevención de la esteatosis. Este trabajo evaluó el efecto de EPA+DHA sobre la expresión de PPAR- α (RT-PCR) y acil-CoA oxidasa (ACOX) y carnitil-aciltransferasa (CAT)-I (Western Blot) en la prevención de la esteatosis frente a una dieta alta en grasa. Ratones machos C57BL/6J (n=9 por grupo) fueron alimentados durante 12 semanas con dietas (i) control (20% proteínas, 70% carbohidratos, 10% lípidos); (ii) control más EPA+DHA (200mg/kg/día), (iii) alta en grasa (20% proteínas, 20% carbohidratos, 60% lípidos), (iv) alta en grasa más EPA+DHA. El grupo (iii) presentó una disminución significativa ($p<0,05$, ANOVA unifactorial y test de Newman Keuls) en los niveles de PPAR- α , ACOX y CAT-I respecto al grupo (i), en cambio el grupo (iv) no mostró diferencias respecto a los grupos controles. En la prevención de la esteatosis hepática inducida por una dieta alta en grasa, participaría el PPAR- α vía la acción prolipolítica de ACOX y CAT-I. Financiado por FONDECYT 1110043

P 43

PREVENCIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA Y DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN RATONES SUPLEMENTADOS CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3: ACTIVACIÓN DE AKT Y JNK

Camila Dossi, Pedro Leiva, Amanda D'Espessailles y Gladys Tapia

Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Introducción: El consumo de una dieta alta en grasa en ratones produce estrés oxidativo, resistencia a la insulina, estado proinflamatorio, estrés oxidativo y esteatosis hepática, efectos que son prevenidos mediante la suplementación dietaria de ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA). La resistencia a la insulina se asocia a la disminución en la vías de señalización de esta hormona, que se acompaña de un aumento anormal en la activación de quinasa N-terminal de jun (JNK), enzima que fosforila al sustrato del receptor de insulina (IRS) hepático en serina, en vez de tirosina, alterando de esta forma la señalización normal y disminuyendo la activación de Akt. El EPA y DHA actuarían favoreciendo la sensibilidad a la insulina y previenen la esteatosis, ya que son ligandos del factor de transcripción PPAR-alfa, de acción prolipolítica y disminuyendo al factor SREBP, de acción prolipogénica.

Objetivo: Evaluar el efecto de la suplementación con EPA y DHA en las vías de señalización Akt y JNK en la prevención de la esteatosis y de la resistencia a la insulina en ratones alimentados con dieta alta en grasa.

Material y Métodos: Ratones macho cepa C57BL6J (n=9) alimentados durante 12 semanas con dieta i) control (20% proteínas, 70% carbohidratos, 10% lípidos), ii) control más EPA y DHA (200mg/kg/día), iii) alta en grasa (20% proteínas, 20% carbohidratos y 60% lípidos) y iv) alta en grasa más EPA y DHA. Se evaluó los niveles de fosforilación de Akt y JNK mediante Western Blotting.

Resultado: El grupo iii) presentó una disminución significativa en los niveles de Akt fosforilado y un aumento significativo de los niveles de JNK fosforilado ($p < 0,05$; ANOVA unifactorial y Test Newman-Keuls) respecto al grupo i). El grado de fosforilación de Akt y JNK no variaron respecto a controles en el grupo alimentado con dieta alta en grasa y suplementado con EPA+DHA (grupo IV).

Conclusión: La suplementación con EPA y DHA en dosis de 200 mg/Kg/día en ratones alimentados con dieta alta en grasa mantiene la fosforilación Akt y JNK, lo que indicaría una normalización de la vía de señalización de la insulina. Financiado por FONDECYT 1110043

P 44 LA DEFICIENCIA DE AGPAT2 DETERMINA DIFERENCIACIÓN ADIPOGÉNICA DEFECTUOSA Y ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN ANORMAL DE LA GOTA LIPÍDICA EN FIBROBLASTOS EMBRIONARIOS DE RATÓN

Kelly Cautivo, Víctor Cortés

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

Introducción: La diferenciación adipocitaria (adipogenesis) no ha sido caracterizada completamente in vivo. 1-acilglicerol-3-fosfato O-acyltransferase (AGPAT) 2 cataliza la conversión de ácido lisofosfatídico a ácido fosfatídico en la síntesis de glicerolípidos y sus mutaciones causan lipodistrofia congénita generalizada. Para determinar las causas de la lipodistrofia se caracterizaron los eventos transcripcionales y la biogénesis de la gota lipídica en fibroblastos embrionarios de ratón (FER) Agpat2^{-/-} sujetos a estimulación adipogénica.

Diseño Experimental: Diferenciación adipogénica in vitro de FER cultivados.

Materiales y Métodos: FER fueron generados desde embriones 13.5 dpc. La adipogenesis fue inducida con 1 mM 3-isobutil-1-metilxantina, 1 μ M dexametasona, 10 μ g/ml insulina y 10 μ M rosiglitazona. El contenido de triglicéridos (TAG) y ácido fosfatídico (PA) fue determinado por métodos bioquímicos e inmunológicos. La morfología de las gotas lipídicas fue evaluada por tinción con Oil Red O y microscopía confocal. PPAR γ , c/EBP- α , β y δ , perilipina, seipina, ATGL, beclina y ATG12 fueron determinados por inmunoblot y/o inmunofluorescencia confocal. Factores de transcripción adipogénicos fueron cuantificados por qPCR.

Resultados: La inducción adipogénica determina gotas lipídicas de menor tamaño y abundancia en FER Agpat2^{-/-}. Los TAG son menores pero el PA es mayor en estas células. Los factores adipogénicos PPAR γ , c/EBP- α , β y δ están reducidos a nivel de transcrito y proteína. ATGL y perilipina también están reducidos. Seipina es indetectable a nivel de proteína. La distribución subcelular de perilipina es anormal, con múltiples agregados no asociados a lípidos neutros. Las proteínas controladoras de la autofagia ATG12 y beclina presentan niveles significativamente reducidos en FER Agpat2^{-/-}.

Conclusiones: AGPAT2 es necesaria en la diferenciación adipogénica normal. Su ausencia causa acumulación anormal de lípidos, morfogénesis defectuosa de la gota lipídica y disregulación de la remodelación celular autofágica, determinando, posiblemente, muerte celular acelerada.

P 45

NIVELES DE COLESTEROL E HIDROXIMETIL GLUTARIL COA REDUCTASA EN LA PREVENCIÓN DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA INDUCIDA POR DIETA ALTA EN GRASA MEDIANTE SUPLEMENTACIÓN CON ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3

Stefanie Chalmers, María Ignacia Zapata, Elizabeth Leiva, Patricia Varela y Gladys Tapia

Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Universidad de Chile.

Introducción: Una dieta alta en grasa desregula el metabolismo de lípidos y carbohidratos, induciendo resistencia a la insulina, esteatosis hepática y alteración del perfil lipídico, efectos que son prevenidos mediante la suplementación con ácidos grasos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), derivados del ácido alfa-linolénico. EPA y DHA, son capaces de disminuir los niveles de SREBP, factor de transcripción prolipogénico y de activar a PPAR-alfa, factor de transcripción de acción prolipolítico, favoreciendo así, la mantención de la homeostasis y la prevención de dichos cuadros.

Objetivo: Evaluar el efecto de la suplementación con EPA y DHA, sobre los niveles de HMGCofA Reductasa hepática y colesterol plasmático, en la prevención de la esteatosis hepática inducida por dieta alta en grasa.

Material y métodos: Ratones machos C57BL/6J (n=9 por grupo), alimentados por 12 semanas con dieta: (i) control (20%proteínas, 70%carbohidratos, 10%lípidos), (ii) control más EPA+DHA (200mg/kg/día), (iii) hipergrasa (20%proteínas, 20%carbohidratos, 60%lípidos), (vi) hipergrasa más EPA+DHA (200mg/kg/día). Se evaluó la esteatosis hepática (histología y grasa total), resistencia a la insulina (HOMA), niveles de HMGCofA reductasa hepática fosforilada y no fosforilada (Western Blot), y colesterol plasmático (mg/dl).

Resultados: El grupo (iii) desarrolló esteatosis hepático, y aumentos significativos ($p < 0,05$, ANOVA unifactorial y Test de Newman Keuls) en los niveles de HMGCofA reductasa desfosforilada, colesterol, glicemia, insulinemia e índice HOMA-IR, respecto al grupo control (i), alteraciones que, a excepción del colesterol plasmático, no se observaron significativamente en el grupo (iv).

Conclusión: La prevención de la resistencia a la insulina y la esteatosis hepática inducida por una dieta alta en grasa, se acompaña de una disminución significativa en los niveles de la HMGCofA reductasa, sin efectos sobre el colesterol plasmático. Financiado por FONDECYT 1110043

P 46 ACCIÓN PREVENTIVA DE LOS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3 SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO Y LA INFLAMACIÓN INDUCIDA POR UNA DIETA ALTA EN GRASA EN RATÓN

Verónica Jara¹, Daniel González-Mañán², Amanda d'Espessailles², Gladys Tapia²

¹Centro Médico San Joaquín-Pontificia Universidad Católica de Chile, ²Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Universidad de Chile

Introducción: Una dieta alta en grasa induce resistencia a la insulina y esteatosis hepática, efectos que se acompañan de una disminución en los niveles de los ácidos eicapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), ambos ácidos grasos omega-3. Estos efectos son prevenidos mediante la suplementación con EPA y DHA, ambos derivados del ácido alfa-linolénico y de conocida acción antiinflamatoria. EPA y DHA, son ligandos que activan al factor de transcripción PPAR-alfa, de acción antiinflamatoria ya que secuestra a p65, subunidad del factor proinflamatorio NF-kB y además aumenta la expresión de la proteína CAT-1, lo cual lleva a un aumento de la beta-oxidación y en consecuencia una disminución de los ácidos grasos circulantes.

Objetivo: Evaluar la prevención del estrés oxidativo y la inflamación inducida por una dieta alta en grasa mediante la suplementación dietaria con EPA y DHA.

Métodos: Ratones machos C57BL/6J (n=9 por grupo), alimentados por 12 semanas con dieta: (i) control (20%proteínas, 70%carbohidratos, 10%lípidos), (ii) control más EPA+DHA (200mg/kg/día), (iii) alta en grasa (20%proteínas, 20%carbohidratos, 60%lípidos), (iv) alta en grasa más EPA+DHA. Se evaluó (i) el estrés oxidativo mediante la determinación hepática del glutatión reducido y oxidado, carbonilación de proteínas y los niveles plasmáticos de isoprostanos; (ii) la inflamación sistémica mediante los niveles plasmáticos de interleuquina (IL) 1-beta, IL-6 y TNF-alfa.

Resultados: Los animales que recibieron dieta alta en grasa aumentaron significativamente los niveles de estrés oxidativo e inflamación (p<0,05, ANOVA unifactorial y Test de Newman Keuls), en cambio el grupo que recibió dieta alta en grasas más EPA+DHA no mostró diferencia significativa con los grupos control.

Conclusión: La suplementación con EPA y DHA previene la inflamación sistémica y el estrés oxidativo inducido por una dieta alta en grasa. En esta prevención es fundamental la activación del factor de transcripción PPAR-alfa, vía unión de sus ligandos EPA y DHA. Financiado por FONDECYT 1110043

P 47 DESARROLLO DE UN MODELO DE OBESIDAD PREGESTACIONAL Y MACROSOMÍA FETAL EN RATONES

Martelo G, Berkowitz L, Busso D, Rigotti A y Olmos P

Departamentos de Nutrición, Diabetes y Metabolismo y de Gastroenterología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: Aunque la causa más importante de macrosomía fetal es la Diabetes Mellitus Gestacional (DMG), 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. En nuestro hospital, las embarazadas con DMG y sobrepeso pregestacional tienen una frecuencia de macrosomía 2,4 veces mayor que las embarazadas sin sobrepeso, a pesar de un óptimo control glicémico.

Objetivo general: Para evaluar si la dislipidemia gestacional asociada a obesidad pregestacional influye en el desarrollo de macrosomía fetal, nos hemos propuesto desarrollar un modelo murino de obesidad pregestacional independiente o asociada a diabetes gestacional.

Diseño experimental y metodología: Se utilizaron en este estudio ratones C57BL/6 hembras de 6 semanas de edad, de genotipo silvestre o bien heterocigotas para una mutación en el gen del receptor de leptina (leprdb/+), las cuales desarrollan espontáneamente diabetes gestacional. Las ratonas fueron alimentadas por 7-9 semanas con una dieta rica en grasas (60% de calorías de grasa) para generar obesidad (DO) o con una dieta control (10% de calorías de grasa) (DC), y luego colocadas con machos para el apareamiento. La gestación se interrumpió al día embrionario E15, y se pesaron los fetos individualmente. En plasma materno se midió glicemia en ayunas, tolerancia a la glucosa y niveles de colesterol plasmático total y fracciones de lipoproteínas, aisladas por cromatografía de filtración, por métodos enzimáticos.

Resultados: La DO produjo un incremento promedio del 30% del peso corporal de las ratonas silvestres y Leprdb/+ (obesidad pregestacional) en comparación con el grupo control, sin afectar su fertilidad. Las ratonas silvestres con obesidad pregestacional no desarrollaron diabetes gestacional, y aun así se observó macrosomía fetal en sus crías ($p < 0,001$). Las ratonas obesas no presentaron en E15 un incremento en los niveles de colesterol total o en fracciones de lipoproteínas.

Conclusiones: Logramos montar un modelo en ratones de obesidad pregestacional asociada a macrosomía fetal, e independiente de diabetes o hipercolesterolemia gestacionales. Este modelo permitirá analizar si anomalías en el metabolismo lipídico de madres obesas (aumento de triglicéridos, ácidos grasos libres) conducen al desarrollo de macrosomía fetal.

P 48 CAPACIDAD ANTIOXIDANTE DE LAS LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD EN MODELOS DE DIABETES MELLITUS EN RATÓN

M. Fernanda Awad; Susana Contreras, Ludwig Amigo, Verónica Quiñones, Nicolás Santander, Dolores Busso, Attilio Rigotti

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

Los niveles plasmáticos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se asocian en forma inversa con el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Además de su participación en el proceso de transporte reverso de colesterol, las HDL exhiben otras propiedades funcionales beneficiosas para el organismo como su capacidad antioxidante. En este contexto, se puede plantear que distintas condiciones fisiopatológicas (p.e., diabetes mellitus) pueden afectar negativamente las propiedades funcionales de las HDL, incluyendo su acción antioxidante.

Objetivo general: evaluar la capacidad antioxidante de las HDL presentes en modelos experimentales de diabetes tipo 1 y 2.

Diseño experimental/Materiales y Métodos: se utilizaron ratones C57BL6 machos de 6 semanas de edad, en los cuales se indujo diabetes tipo 1 mediante el uso de estreptozotocina, droga que destruye las células β del páncreas, o diabetes tipo 2 mediante co-administración de nicotinamida para contrarrestar parcialmente el efecto de la estreptozotocina junto con el uso de una dieta que induce insulinoresistencia. Se determinaron los niveles plasmáticos de glucosa basal y post-sobrecarga, colesterol total y lipoproteico, ICAM y la expresión hepática de genes relacionados con el metabolismo de HDL mediante western blot y qRT-PCR. Las partículas de HDL se aislaron mediante cromatografía de filtración molecular para evaluar su actividad antioxidante mediante un ensayo fluorescente de oxidación in vitro.

Resultados: los ratones diabéticos presentaron aumento en los niveles de colesterol plasmático, alteraciones en el perfil de colesterol lipoproteico, cambios en los niveles de expresión hepática de apo A-I, ABCA1 y SR-BI e incremento en los niveles séricos de ICAM comparado con sus controles. En relación al objetivo central, este estudio demostró que las partículas de HDL de los ratones con diabetes mellitus tipo 1, pero no tipo 2, tienen su capacidad antioxidante significativamente disminuida en comparación a los controles.

Conclusiones: la diabetes mellitus tipo 1 en el ratón se asocia a un deterioro significativo de la capacidad antioxidante de las HDL. La validación de estos resultados en pacientes diabéticos permitiría plantear un nuevo mecanismo mediante el cual esta enfermedad predispone a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y considerar nuevas estrategias terapéuticas para el manejo del riesgo cardiovascular asociado a la diabetes. Financiamiento: FONDECYT #1110712

P 49

CASO CLÍNICO: TUMOR DE CÉLULAS DE LA GRANULOSA ASOCIADO A HIPERANDROGENISMO FEMENINO RÁPIDAMENTE PROGRESIVO

Adriana Doren¹, Constanza Ralph¹, Paulina Villaseca², Jorge Brañez¹, Rodrigo Macaya¹

División de Obstetricia y Ginecología¹, Departamento de Endocrinología², Pontificia Universidad Católica de Chile

En mujeres, el hiperandrogenismo súbito y rápidamente progresivo con niveles altos de testosterona, sugiere un tumor ovárico o adrenal productor de andrógenos. La mayoría de los tumores ováricos funcionales son estromales o de los cordones sexuales. En jóvenes, el tumor ovárico secretor de andrógenos más frecuente es el tecoma; sin embargo, el tumor de células de la granulosa (TCG) es el tumor funcional más prevalente y se manifiesta con aumento de estrógenos circulantes. Reportamos ahora un caso de TCG expresado por hiperandrogenismo. CASO: Paciente de 21 años, con desarrollo puberal normal, terapia anticonceptiva y metformina desde los 17 años por diagnóstico presunto de SOP y resistencia a la insulina, que consulta por sangrado intermitente de 5 meses de evolución y aparición de acné. Examen físico: acné leve sin hirsutismo ni otros hallazgos, virgen. Laboratorio: TT: 177,4 ng/dL, SHBG: 25,5 nmol/L, IAL: 24,1; 17-OH-P basal normal; TTGO normal, insulina basal: 3,3 uUI/mL y 71,2 uUI/mL post carga de glucosa (bajo Metformina). Al mes refiere rápido aumento de pelo corporal y ecografía pelviana describe: tumor ovárico izquierdo sólido heterogéneo de 53 x 37 x 43 mm, con bordes bien delimitados. Se resecó laparoscópicamente y el diagnóstico histopatológico fue tumor de células de la granulosa. Siendo la terapia de estos tumores exclusivamente quirúrgica, se procedió a completar el tratamiento con una salpingo-ooforectomía ipsilateral y etapificación quirúrgica, descartándose enfermedad residual en el anexo y en ganglios paraaórticos y pelvianos. La evolución postoperatoria fue con regresión rápida del hiperandrogenismo y de andrógenos circulantes: TT 38,1 ng/dL, SHBG 38 nmol/L e IAL 3,5. La paciente recuperó menstruaciones regulares y no hay evidencia tumoral hasta la fecha.

Discusión: Existen pocos casos reportados en la literatura de TCG que se manifiestan por hiperandrogenismo. Una posible explicación para este escenario es que exista un defecto en la producción de aromatasa en las células de la granulosa, asociado a la habilidad de las células intersticiales de producir testosterona. Si bien la mutación del FOXL2 (gen codificador de un factor de transcripción crítico para el desarrollo de las células de la granulosa) se ha asociado a la patogenia de los TCG, no ha logrado demostrar una desregulación en la expresión del FOXL2 o del SOX9 como factor causal de la virilización inusualmente observada en este tipo de tumores.

P 50 HIPERPLASIA DE CÉLULAS DE LEYDIG Y HEMANGIOMA CAPILAR TESTICULAR ASOCIADOS A GINECOMASTIA: REPORTE DE UN CASO

Félix Gabriel Lezcano G.¹; Pamela Trejo²; Claudia Campusano³; Sergio Guzman K⁴; Pablo Zoroquiain¹

¹ Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. ² Post Becada Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile. ³ Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: La Hiperplasia de células de Leydig es infrecuente existiendo sólo 250 casos descritos. En alrededor del 20 al 40% de ellos existe además ginecomastia. De acuerdo a lo revisado el presente sería el primer caso de hiperplasia de células de Leydig con hemangioma capilar como entidad mixta.

Caso clínico: Hombre de 73 años de edad con antecedentes de seminoma tratado con orquiectomía izquierda más radioterapia en 1977; portador además de hipertensión arterial, hipotiroidismo y fibrilación auricular en terapia anticoagulante. Consultó en Diciembre del 2010 por aumento de volumen mamario izquierdo de un año de evolución, levemente sensible, sin otros síntomas. Al examen físico destacó índice de masa corporal de 27 y botón mamario izquierdo de 3cm de diámetro, sensible, sin secreción. Testículo derecho atrófico, sin nódulos. La mamografía corroboró ginecomastia verdadera. En el estudio de laboratorio destacó: β hCG indetectable, LH normal, testosterona total 450ng/dL (132-892ng/dL), estradiol 43pg/mL (8-43pg/mL), α Fetoproteína 5,6 (hasta 5,5ng/ml), TSH 4,8mIU/L (hasta 4,5mIU/L), hemograma y perfil bioquímico normales, TAC de abdomen y pelvis sin alteraciones y ecografía testicular derecha que evidenció lesión focal sólida, hipoecogénica, con flujo vascular central y periférico (Doppler-Color) de 6mm, resto del parénquima sin alteraciones. Se realizó resección del nódulo testicular que correspondió histopatológicamente a un hemangioma capilar lobulado e hiperplasia de células de Leydig.

Comentario: La hiperplasia de células de Leydig y el hemangioma capilar son lesiones benignas, su asociación con ginecomastia está dada por la producción de andrógenos por parte de las células de Leydig y su posterior aromatización. Se ha demostrado que células de Leydig normales y tumorales expresan factor de crecimiento endotelial vascular derivado de células endocrinas (EG-VEGF) lo que podría explicar la presentación conjunta con hemangioma capilar. El manejo establecido para los tumores testiculares es la orquiectomía radical, por lo que la diferenciación de lesiones benignas como estas se torna importante para poder plantear una conducta más conservadora en estos casos.

P51

SCREENING GENÉTICO DEL SINDROME DE KALLMAN EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON HIPOGONADISMO HIPOGONADOTROPO

Rodrigo Bancalari, Mark McCabe, Louise Gregory, Youli Hu, Pierre-Marc Bouloux, Mehul Dattani

University College London/ Institute Child Health.

Introducción: El hipogonadismo hipogonadotropo (HH) se caracteriza por una alteración en la secreción de gonadotropinas, por lo cual no se puede iniciar la pubertad en forma normal. Cuando esta condición se asocia a anosmia se denomina Síndrome de Kallman (SK). Es interesante evaluar si las alteraciones genéticas involucradas en el SK están presentes en pacientes con HH y función olfatoria normal.

Diseño experimental: Cohorte observacional.

Objetivos: Realizar estudio de los genes; KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2, PROK2 y WDR11 en 37 pacientes con HH. Material y método: Se evaluaron 33 hombres y 4 mujeres, el promedio de edad fue de 18.8 ± 7.2 años, al momento del diagnóstico se realizó examen físico (estados de Tanner) y se determinó los valores de hormona luteinizante (LH) y foliculo estimulante (FSH) posterior al test de LHRH. En cada paciente se realizó la reacción de polimerasa en cadena (PCR) y análisis de secuencia directa. Posteriormente a lo cual en las variantes encontradas se realizó estudio funcional in vitro.

Resultados: El promedio de peak de LH fue 2.08 ± 1.48 IU/L. Un paciente hombre resultó con una mutación heterocigota en el gen FGFR1 (c.2059G>A, p.G687R) en el cual el estudio in silico predijo ser funcionalmente deletéreo, para esta mutación no se dispone de ensayo para realizar el estudio funcional. Otros 2 pacientes hombres presentaron mutaciones heterocigotas en el gen KAL1, el primero con una mutación missense (c.257G>A, p.C86Y) y el segundo una mutación nonsense (c.1267C>T, p.R423X). Se realizó estudio funcional de las variantes del gen KAL1 usando luciferasa como reporte no encontrando diferencias al comparar con el gen wild type in vitro.

Conclusiones: Encontramos 3 mutaciones en pacientes que presentaban SK, ningún paciente con función olfatoria normal presentó mutaciones en estos genes. Es interesante que ninguno de los pacientes con mutaciones en el gen KAL1 mostró alteraciones en el estudio funcional con nuestro ensayo, sin embargo es el único método que existe actualmente para realizar el estudio funcional del gen KAL1 según nuestro conocimiento. Tampoco se puede descartar la interacción con otro gen que pueda explicar el fenotipo de estos pacientes, situación que no ocurre en nuestro ensayo y sí puede ocurrir in vivo.

P 52 SINDROME DE KALLMANN POR MUTACIÓN FGFR1 HETEROCIGOTO Y TACT3R HETEROCIGOTO

Valdés C, Gaete X, Merino P, García R, Unanue N

IDIMI, Hospital San Borja Arriarán.

Introducción: El hipogonadismo hipogonadotropo congénito (HHC), puede presentarse de manera aislada o formando parte del Síndrome de Kallmann (SK). El SK se caracteriza por HH y anosmia, causado por alteración en la migración y localización de las neuronas productoras de GnRH desde la placa olfatoria al hipotálamo, por mutación de los genes KAL1, FGFR1, PROK2, PROK2R y FGF8. Por otro lado, el HH aislado puede ser causado por mutaciones en genes que modulan la secreción de GnRh, entre los que están TACT3 y TACT3R, causantes de déficit severo de gonadotropinas y ausencia de pubertad espontánea, pero sin compromiso del olfato.

Caso Clínico: Escolar de 14 años derivado por obesidad y trastorno conductual, con historia de criptorquidia bilateral operada e hiposmia. Al examen físico destaca talla en p38, IMC de 27.5 (p97), adiposidad central, ginecomastia y ausencia de desarrollo puberal: testes de 2cc bilateral y pene filiforme de 4,3 cms ($\leq$ -2DS). Vello axilar (-), vello púbico (-). Laboratorio: edad ósea acorde y gonadotropinas bajas (FSH:1.2 ; LH: $\leq$ 0.6 U/l). RNM de hipófisis muestra ausencia nervios olfatorios y displasia giro recto, sugieren SK. Estudio molecular: mutación FGFR1 heterocigoto y TACT3R heterocigoto A los 15 años se inicia inducción de la pubertad, con testosterona im. en dosis crecientes, logrando mejoría en la masa muscular, fuerza y ánimo, aparición de caracteres sexuales secundarios con aumento en la velocidad de crecimiento (10 cm en un año) y crecimiento del tamaño del pene de 4.3 a 8.5 cm.

Conclusión: Presentamos paciente que presenta dos mutaciones heterocigotas, una en FGFR1 y otra en TACT3R, gen más pequeño causante de HH congénito aislado (no asociado a anosmia), que se presenta clínica y anatómicamente como síndrome de Kallmann clásico. Esto nos sugiere a importancia de realizar estudio molecular en pacientes con pubertad retrasada.

TRABAJOS SELECCIONADOS PARA POSTERS

P 53

EFECTO DE UN INHIBIDOR DE AROMATASA EN LOS NIVELES DE TESTOSTERONA DE UN PACIENTE PORTADOR DE SINDROME DE KALLMAN CON MUTACION DE KAL-1 Y PROK2

Rafael Ríos¹⁻³, Paulina M Merino², Cristián Jesam⁴, Luigi Devoto⁴, Verónica Mericq⁴, Ariel Fuentes⁴*Departamento de Endocrinología HSBA¹, Departamento de Pediatría², Campus Centro³. Instituto de Investigaciones Materno-Infantil⁴, Universidad de Chile.*

Se presenta un caso de Hipogonadismo Hipogonadotrofo (HH), con mutación KAL-1 y PROK2, para demostrar el efecto modulador de un inhibidor de aromatasa CYP 19 en la función residual hipotalámica. Paciente de 42 años, resultado de embarazo de término, pn=3000. Consultó a los 4 años por criptorquidia bilateral, realizándose orquidopexia. Reevaluado a los 16 años por retraso puberal se le inició inducción de caracteres sexuales secundarios con testosterona (T), terapia que recibió hasta los 20 años. A los 38 años consulta por infertilidad secundaria a azospermia. Se constata Anosmia, y se plantea HH por clínica y por exámenes. Reinicio terapia con T 150 mgr cada 15 días, con buena virilización. Concomitantemente se constata Obesidad y diabetes Mellitus tipo 2. Dado su deseo de fertilidad realizó inducción de espermatogénesis con FSH recombinante por 9 meses, sin resultados positivos. En el 2009 además se realiza estudio de su HH mas anosmia resultando: KAL1 c739c>t R2477X homocigoto y PROK2 c181A>G M61V heterocigoto. Finalmente logra paternidad con donación de semen. Consulta nuevamente en 2011 en endocrinología con suspensión de más de un año de terapia con T, obesidad y Diabetes mal controlada, con peso =117kg, pa 110/70, vello púbico Tanner II, Testes de < 4ml bilateral. Se le indica régimen, testosterona undecanato (Nebido®) 1000 mgr cd 3 meses, más metformina 850 cd 1 2hrs y glibenclamida 5mgr al día. Evaluación de control post terapia con T, muestra niveles de T bajo 300 mg/dl y síntomas asociados, mas una elevación de estradiol, se decide indicar letrozole oral 2mgr cd 2 días, mas la T, con el fin de reducir los niveles de estradiol, y ver si existe elevación de T. Se observa que luego de 3 meses con esta terapia eleva la T sérica y baja estradiol, sin cambios en LH ni FSH.

CONCLUSION: Se demuestra un efecto del inhibidor de aromatasa cyp19 en el aumento de T, determinado por la disminución de Estradiol a nivel periférico tisular, probablemente sin efecto hipotalámico.

		2011-2012 (sin T)	3-2012 (solo T)	8-2012(T +Letrozole)
LH	uU/ml	0,07	0,67	0,07
FSH	uU/ml	0,07	0,59	0,3
Testosterona	n g/ml	10	208	300,4
Estradiol	p g/ml	11,8	64	12
SHBG	mM/lt	6,1	8,3	8,1
Hb glicosilada	%	8,3	6,1	6,2

P 54 FACTORES PREDICTORES DE RESPUESTA OVÁRICA EN CICLOS DE FECUNDACIÓN ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD (FIV)

Rodrigo Carvajal, Hugo Veis, Doron Vantman, Armando Cortínez, Antonio Carvajal, Francisco Alba, Cristian Miranda, Carmen Romero y David Vantman

Unidad de Medicina Reproductiva. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

La infertilidad afecta a un 15% de las parejas y un porcentaje de las pacientes requerirán de tratamientos de Fecundación Reproducción Asisda In Vitro (FIV). Se han buscado elementos que permitan predecir la respuesta ovárica frente a la estimulación con gonadotrofinas y de esta manera optimizar recursos. El objetivo del trabajo es determinar variables que se correlacionan con la recuperación ovocitaria de posteriores ciclos FIV. Se reclutaron en forma prospectiva 104 pacientes infértiles que serían sometidas a un programa de FIV. En el día 2 de un ciclo menstrual previo espontáneo se les administró 10ug/kg de a-GnRH Lupron® (Test de Luprón®), tomando determinaciones basales y a las 24hrs de estradiol (E2), LH y FSH. Adicionalmente se analizaron variables clínicas como edad, volumen ovárico (VO) y Numero de Folículos Antrales (NFA). Se definió como pobre respuesta ovárica (POR) aquellas pacientes que en el FIV se recuperaron ≤ 3 ovocitos y por el contrario, adecuada respuesta ovárica (ARO) ≥ 4 ovocitos recuperados. Los datos se presentan como media $\pm$ DE, se compararon ambos grupos mediante t-student o Mann-Whitney y se realizó un análisis multivariado de Stepwise para determinar las variables que mejor correlacionan con ovocitos recuperados. Además, se realizaron curvas de ROC para determinar puntos de corte para la mayor sensibilidad y especificidad de estas variables. Se consideró significativo un $p < 0,05$. El promedio de edad fue 37 ± 4 años; FSH-basal $8,7 \pm 8$ uUI/ml; AFC $4,9 \pm 3$; VO $4,5 \pm 2$ ml; E2-basal 128 ± 104 nmol/Lt, E2-24hrs 320 ± 202 nmol/Lt y del total de pacientes 37 (35%) tuvo POR. Hubo diferencias significativas entre ambos grupos para las variables edad, FSH basal, VO, AFC y E2 basal y a las 24hrs. El análisis multivariado correlacionó significativamente con ovocitos recuperados a las variables: edad ($p=0,018$), NFA ($p=0,003$), % de incremento de E2 ($p=0,016$) y LH a las 24hrs ($p=0,003$). Las curvas AUC de las curvas de ROC para edad fue: 0,69 ($p=0,006$), AFC: 0,78 ($p=0,001$), VO: 0,75 ($p=0,003$) y %Incremento de E2 AUC: 0,79 ($p=0,001$). Concluimos que la edad, Volumen Ovárico, Recuento de Folículos Antrales y el test de a-GnRH (Luprón), evaluado como porcentaje de incremento de E2 y LH a las 24hrs, son variables que deben considerarse al momento de decidir un esquema de estimulación ovárica y de informar sobre el pronóstico reproductivo de nuestras pacientes.

P 55 CASO CLÍNICO: DESORDEN DEL DESARROLLO SEXUAL 45,X/46,XY DISGENESIA GONADAL MIXTA FENOTIPO FEMENINO

Patricia Godoy¹, Ximena Gaete^{1,2}, Nancy Unuane^{1,2}

¹: IDIMI Universidad de Chile ²: Hospital Clínico San Borja Arriarán

Introducción: El síndrome de Turner (ST) es un desorden genético frecuente (1:2000 RNV mujeres) que afecta múltiples sistemas. El diagnóstico se confirma con cariotipo, pudiendo presentarse con 45,X (50%), alteraciones estructurales o en forma de mosaico con % variable dependiendo de los tejidos estudiados. Un 5% presenta cromosoma Y o parte de éste, con espectro fenotípico amplio, con o sin virilización, que conlleva riesgo aumentado (7%) de desarrollar gonadoblastoma.

Caso Clínico: paciente de 2 años que consulta por talla baja severa. Antecedente RNT AEG, peso 2720 gr, talla 47 cm, sin patología perinatal. Evoluciona con desarrollo psicomotor normal. Examen físico destaca: peso 10.1 Kg (-3.05 DE), talla 81 cm (-3.45 DE), envergadura 84 cm, genitales femeninos prepuberales sin signos de virilización. Exámenes generales, absorción, eje somatotropo, testosterona, eje tiroideo normales y edad ósea acorde. Ecocardiograma y ecotomografía abdominal normal, RNM abdominopélvica: útero normal para la edad, no se visualizan anexos. Cariotipo en 50 mitosis 45,X/46,XY y FISH de los cromosomas X e Y con un 95% de 20 metafases con centrómero X y gen SRY.

Conclusión: presentamos paciente con ST, cariotipo 45,X/46,XY, sin signos de virilización que podría explicarse por mosaicismo gonadal distinto o gónadas disgenéticas tempranas. Este hallazgo sugiere la búsqueda activa de cromosoma Y en pacientes con ST, incluso sin signos de virilización.

TRABAJOS SELECCIONADOS PARA POSTERS

P 56

PERFIL METABÓLICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO, DURANTE DIFERENTES ETAPAS DE LA VIDA REPRODUCTIVA

Amanda Ladrón de Guevara ^{1,2}, Bárbara Echiburú ², Nicolás Crisosto ^{1,2}, Cecilia Pereira ¹, Francisco Pérez-Braco ³ y Teresa Sir-Petermann ^{1,2}¹ Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina, Hospital San Juan de Dios; ² Laboratorio de Endocrinología Sede Occidente; ³ Laboratorio de Genómica Nutricional, Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una disfunción endocrino- metabólica que se presenta desde etapas tempranas de la vida y condiciona un mayor riesgo de síndrome metabólico (SM).

Objetivo: caracterizar el perfil metabólico, insulino sensibilidad y secreción insulínica en mujeres SOP (mSOP) durante la etapa reproductiva temprana (18-35 años= G1), tardía (36-44 años= G2) y perimenopausia (45-55 años= G3).

Pacientes y métodos: Se incluyeron 105 mSOP (criterios de Rotterdam, fenotipos A, B y C) y 143 mujeres controles (mC), distribuidas en 3 grupos: G1: mSOP=59 v/s mC, n=68; G2: mSOP n=36 v/s mC n=42; G3: mSOP n=10 v/s mC n=15. Se consignaron características clínicas y antropométricas. Se realizó PTGO con medición de glucosa e insulina y se calculó: HOMA-IR, ISI-composite, HOMA-beta, índice insulinogénico y área bajo la curva de glucosa e insulina. Se determinó perfil lipídico en la muestra basal y se evaluó la presencia de SM (ATPIII modificado).

Resultados: La edad, el IMC, la antropometría y la glicemia basal fueron comparables entre mSOP y mC en los 3 grupos. La glucosa post carga fue aumentando con los años en el grupo SOP. Las mSOP de G1 y G2 mostraron: mayor porcentaje de hipertensión arterial, colesterol total (> 200 mg/dl) y triglicéridos (>150 mg/dl) en comparación a las mC. En la tabla se muestran las medianas y rangos de los principales parámetros analizados y frecuencia de SM.

	G1		G2		G3	
	Control	SOP	Control	SOP	Control	SOP
ISI composite	5.4 (1.2-23)	4.3* (0.4-11)	6.3 (1.5-21)	4.4* (0.8-12)	5.3 (1.6-8)	3.6 (0.7-4.6)
Homa beta	236 (41-4420)	256 *(60-1226)	177(41-545)	163(26-448)	162 (76-337)	148(48-321)
Índice insulinogénico	31 (1.8-835)	29.7 (1.1-479)	26.9* (0.7-117)	17.3 (1.4-85)	30 (11.9-91)	22.2 (6-120)
AUC ins	5972 (1627-26269)	7107 * (2752-39221)	4527 (975-15214)	8745* (2662-33392)	5372 (3263-14730)	8539 (1637-31880)
SM (%)	10	25*	19	39*	14	20

*p<0.05

Conclusión: La sensibilidad insulínica disminuye con la edad siendo más acentuado en las mSOP. La secreción insulínica disminuye con la edad y se hace comparable entre las mSOP y mC en edades tardías. EL SM es mayor en las etapas reproductivas temprana y tardía en el grupo SOP y se iguala al grupo control en la perimenopausia. Financiado por proyecto Fondecyt 1110864 y proyecto SOCHED 2009-05.

P 57 SENSIBILIDAD DIFERENCIAL EN EL TESTÍCULO FETAL A LA EXPOSICIÓN PRENATAL A UN EXCESO DE TESTOSTERONA

Sergio E Recabarren¹, Pedro Pablo Rojas-García¹, Mónica Recabarren¹, Albert Carrasco¹, Daniel Sandoval¹, Felipe Díaz¹, Alejandra Vorpal¹, Teresa Sir-Petermann².

¹. Laboratorio de Fisiología y Endocrinología Animal. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad de Concepción, Chillán. ². Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Escuela de Medicina Occidente, Universidad de Chile

Al igual que en la hembra, la exposición prenatal a exceso de testosteron (EPT) en machos también puede ser el origen de alteraciones que pueden hacerse evidentes a diferentes edades postnatales. Hemos demostrado, en un modelo ovino, que la EPT causa una notable disminución en el volumen del eyaculado, en el número y motilidad de espermatozoides y en la circunferencia escrotal, en adultos. Además, produce un aumento en el número de células de Sertoli, y un menor número de células germinales, lo que explicaría el menor recuento de espermatozoides. A nivel molecular, la EPT causa una mayor expresión del receptor de FSH (FSHR) en el testículo. Quisimos evaluar si estas alteraciones se inician durante el desarrollo fetal y si se presentan diferencias con machos controles. Tratamos a un grupo de madres ovinas Suffolk-Down con 30 mg de T a los 30-90 días de preñez, y luego con 40 mg de T a los 90-120 días de preñez, 2 veces por semana. Un día después de la última dosis de T, las madres se anestesiaron y los fetos se extrajeron y se pesaron (grupo machos-T). Los fetos de madres tratadas con aceite vegetal se usaron como control (grupo machos-C). Se colectó sangre fetal y se extrajeron los testículos, los cuales se pesaron y se dividieron en dos mitades, una para posterior análisis de la expresión del ARNm mediante PCR en tiempo real del receptor de FSH (FSHR), receptor de andrógeno (AR) y Hormona AntiMulleriana (AMH), y la otra mitad en solución Boiun para posterior análisis morfológico. Los pesos corporales fetales fueron similares, lo mismo que el peso testicular. La concentración de testosterona fue significativamente mayor en machos-T fetales ($0,08 \pm 0,035$ ng/mL), que en los machos-C fetales ($0,014 \pm 0,004$ ng/ml). A diferencia de lo observado en edades postnatales, el número de células de Sertoli y germinales resultaron ser similares en ambos grupos, al igual que el diámetro tubular, el área de los túbulos seminíferos y en el área intersticial. A nivel molecular, en los machos-T hubo mayor expresión del ARNm del FSHR, lo cual concuerda con lo observado en la etapa adulta. Adicionalmente encontramos que la expresión del AR y de la AMH fue mayor en machos-T que en machos-C. Estos resultados sugieren que en el testículo fetal existen vías sensibles a la exposición a EPT, y que se evidencian tempranamente en la vida fetal, como lo que ocurre con el FSHR, AR y AMH, a diferencia de lo observado con el tejido germinal y de células de Sertoli. Fondecyt 1090031.

P 58 RESULTADOS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA EN PÉRDIDA DE PESO Y COMORBILIDADES EN SEGUIMIENTO PROMEDIO DE 2 AÑOS

María Isabel González, Franco Innocenti, Paula Cabrera, Carla Contente, Carla Innocenti, Erika Lermenda, Rosa Moisan, Eugenia Miranda

Unidad de Obesidad; Clínica Sanatorio Alemán Concepción.

Objetivo: Mostrar resultado de seguimiento promedio de 2 años de pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica (CB) en pérdida de peso, remisión de las comorbilidades asociadas y complicaciones

Material y Método: Pacientes sometidos a CB de gastrectomía tubular (GT) y By Pass Gástrico (BPG); entre 1/2007 y 6/2012. Se presenta % de éxito de CB al año según criterios de BAROS (Bariatric Analysis and Reporting Outcome System), % de sobrepeso perdido (%SP) a 6 meses y al año, evolución del IMC; evolución del HOMA; % de remisión de diabetes según criterios de la ADA; % remisión de las comorbilidades y % de complicaciones.

Resultados: Se realizaron 89 CB en obesos; 78,7% mujeres y 21,3% hombres, 49,4% obesos leves, 32,6% severos y 18% mórbidos. Edad 38 años (18-69) Como comorbilidades, 27% era diabético tipo 2 (DM2); 27% era prediabético (PD) y el 46 % tenía solo insulinoresistencia con tolerancia a la glucosa normal. EL 87,6% tenían hígado graso (HG), 65,2% esteatohepatitis no alcohólica (EHNA); 53,9% hipercolesterolemia (HC), 48,3% hipertrigliceridemia (HT) y 42,2% hipertensión arterial (HTA). Se efectuaron 68,5% GT y 31,5% BPG. El 97,8% de las cirugías fueron laparoscópicas. El promedio de seguimiento fue de 1,9 años (0,1-5). La cirugía fue exitosa en 96,6 % ; el % SP fue de 78,5 % a 6 meses y de 82,9 % al año. El IMC bajó de 36.5 inicial a 27.3, 26.6, 25.9, 26.4, 26.3 y 26.1 Kg/m2 a 6 meses, 1,2,3,4 y 5 años respectivamente con $p < 0,005$. El HOMA se redujo de 5.6 inicial a 1.8, 1.6, 1.8, 1.9 a los 6 meses, 1,2 y 3 años respectivamente con $p < 0,005$. De los DM2 seguidos por más de 1 año; el 71,4% presentó remisión; 42,9 % total, 28,6% parcial, el 28,6% no presentó remisión. De los PD seguidos por más de 1 año, 94,1% logró una tolerancia a la glucosa normal al año. El HG remitió en 100%, la EHNA en 91,4% , la HT en 86 % , la HTA en 73,8% y la HC en 63,4%. La tasa de complicaciones fue de 2,2%, el % de reoperaciones por complicaciones fué de 1,1%. La mortalidad fué 0%

Conclusiones. La CB es exitosa en 96,6% de los pacientes obesos, el mayor %SP de 82,9% se presentó al año;. El HOMA bajó de 5,6 a 1,6 al año. La CB permite remisión de la diabetes en 71,4%, el HG , la EHNA y la HT remiten en mas del 85% de los casos. El % de complicaciones es de 2,2% y la mortalidad es 0% .

P 59 CIRUGÍA BARIÁTRICA EN REMISIÓN DE DIABETES, INSULINORESISTENCIA E INSULINOSECRECIÓN EN OBESOS DIABÉTICOS

María Isabel González, Franco Innocenti, Paula Cabrera, Carla Contente, Carla Innocenti, Erika Lermenda, Rosa Moisan, Eugenia Miranda

Unidad de Obesidad; Clínica Sanatorio Alemán Concepción.

Objetivo: Mostrar % de éxito de la cirugía bariátrica (CB); % de sobrepeso perdido (%SP) a 6 meses y 1 año, % de remisión de diabetes y evolución de control metabólico, insulinoresistencia e insulino secreción en obesos diabéticos tipo2 (DM2)

Material y método: Se estudian 24 obesos con DM2 ,con CB de By Pass Gástrico (BPG) y Gastrectomía tubular (GT); Se presenta % de éxito de la cirugía según criterios de BAROS (Bariatric Analysis and Reporting Outcome System) al año y el % de sobrepeso perdido (%SP) a 6 meses y al año. Se evalúa % de remisión total y parcial de DM2 según criterios de la ADA. Se presenta evolución del control metabólico (HbA1C, glicemia de ayuno); de la insulinoresistencia (HOMA, insulinemia de ayuno) y de la insulino secreción (HOMA β).

Resultados: Se presentan 24 obesos con DM2, edad 46,6 años (19-69); duración de diabetes = 3,75 años (0,1-14) , 79,2% mujeres, 20,8% hombres, 79.2% con antidiabéticos orales y 20,8% con insulina. El 50% obesos leves, 33.3% severos y 8,3% mórbidos. IMC inicial = 36,4 Kg/m² (30,9-54,6). La evaluación prequirúrgica mostró HbA1C =7,29%; glicemia ayuno = 130,4 mg/dl, Insulinemia ayuno (sin terapia con insulina) = 22,3 uUI/ml, HOMA=7.27, HOMA β =140.5. Se realizan entre 11/ 2008 y 2/ 2012 17 GT y 7 BPG laparoscópicos. Seguimiento promedio de 2,1 años, % SP a 6 meses = 76,1% y al año = 81,2%; El IMC bajó a 27.6, 26.8, 27.3 y 27.7 Kg / mt² a 6 meses, 1,2, y 3 años respectivamente(p<0,005) La cirugía fue exitosa en 91,7%. En los diabéticos con seguimiento mayor a 1 año , la diabetes presentó remisión en 71,4% , total en 42,9% y parcial en 28,6%, sin remisión en 28,6% .La HbA1C inicial de 7,3% bajó a 5.9, 6.0, 6.1 y 6.1 % a 6 meses 1,2 y 3 años respectivamente (p< 0,005) .La glicemia de ayuno bajó de 130,4 mg/dl inicial a 88, 85, 85, y 87 mg/dl a 6 meses, 1,2 y 3 años respectivamente(p<0,005). El HOMA inicial bajó de 22,3 a 2.2, 2.0, 2.7 a 6 meses, 1 y 2 años (p<0,005) y a 2.5 a 3 años (p<0,01). El HOMA β no aumentó significativamente.

Conclusiones: La CB en diabéticos obesos fué exitosa en 91,7 %, lográndose un %SP máximo de 81,2% al año Se logra remisión de la diabetes en 71,4%. Mejora significativamente el control metabólico, disminuye significativamente la insulinoresistencia sin cambios significativos en la insulino secreción.

P 60 NEUROPATÍA DIABÉTICA PERIFÉRICA Y MICROALBUMINURIA EN PACIENTES DM2 ASINTOMÁTICOS CORONARIOS CON SEGUIMIENTO MEDIANTE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

Francisco Cordero, Teresa Massardo, Isabel Berrocal, Rodrigo Jaimovich, Hernán Prat, Verónica Araya

Unidad Endocrinología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Pontificia Universidad Católica de Chile.

La neuropatía autónoma o periférica (NP) es una complicación relativamente invalidante en pacientes con diabetes mellitus (DM2). La microalbuminuria (MA) es marcador precoz de daño renal y se relaciona con aumento de riesgo cardiovascular (CV). La isquemia silente puede conducir a disfunción sistólica como primer hallazgo y ser previa a otras complicaciones. **Objetivo:** Estudiar la perfusión miocárdica en pacientes DM2 asintomáticos coronarios con seguimiento de 3 años y correlacionar con NP y MA.

Método: Se evaluaron 32 asintomáticos coronarios sin onda Q electrocardiográfica (61 ± 7 años; 59% varones) con DM2 conocida >5 años de evolución (promedio 12 años); todos con al menos otro factor de riesgo CV. Se midió perfil sérico; proteína C reactiva ultrasensible (usPCR) y MA. Fueron sometidos a SPECT Tc99m -Sestamibi en ejercicio y reposo con test de Bruce inicialmente y con control a 3 años. Se realizó test de Michigan (TM) para detección de neuropatía (TM total anormal: $>2/10$ puntos incluyendo características de pies al examen físico). Se utilizó r de Parson y kappa de Cohen (k).

Resultados: Los parámetros a los 3 años fueron: IMC 29 ± 4 kg/m²; Colesterol total, HDL y LDL 185 ± 40 , 44 ± 11 , 108 ± 33 mg/dL, respectivamente; triglicéridos 164 ± 106 mg/dL; creatinina 0.91 ± 0.48 mg/dL; glicemia en ayunas 174 ± 67 mg/dL; HbA1c $8.7 \pm 2.2\%$ (43% $<7,5\%$); MA 77 ± 195 mg/l; usPCR 7.3 ± 7 mg/L. La correlación con TM entre autoevaluación y examen físico fue 0.579 ($p=0.0006$) aunque ambas puntuaciones con tiempo de DM tuvieron $p=ns$. Quince pacientes tenían pies normales y uno amputaciones distales; 10 tuvieron TM >2 . Hubo MA en 10 casos (>30 mg/L) y usPCR elevada en 4. El SPECT basal fue positivo para isquemia silente en 34% inicialmente y en 28% a los 3 años ($p=ns$) con defectos de perfusión transitorios de leve y moderada intensidad y sólo 1 grande fijo. El 75% de los pacientes con niveles elevados de usPCR presentó también MA, neuropatía y/o isquemia silente. La concordancia entre anomalías de perfusión miocárdica y presencia de NP fue 59%. La concordancia entre anomalías de perfusión miocárdica y MA fue 62% y entre NP y MA 72%.

Conclusión: En nuestro grupo de pacientes DM2 asintomáticos coronarios, casi un tercio presentan isquemia miocárdica silente persistente y NP, así como compromiso renal. Se encontró concordancia entre estos resultados, teniendo mayor fuerza la asociación NP y MA. Financiado por CRP OIEA 13636

P 61 **DIABETES COMO MANIFESTACIÓN INICIAL DE HEMOCROMATOSIS**

Maritza Atkinson, Macarena Arias, Maite Candia, Fernando Bello, Mónica Romero

Unidad Endocrinología, Hospital Higuera, Talcahuano.

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad genética frecuente, caracterizada por aumento en la absorción de hierro intestinal. La diabetes y otras complicaciones debidas a la infiltración de hierro en distintos órganos han disminuido gracias a la sospecha clínica precoz y apoyo de técnicas diagnósticas mas precisas como el estudio genético. Se presenta caso clínico de paciente cuya primera manifestación de HH fue diabetes.

Caso clínico: hombre de 57 años, previamente sano, con antecedentes familiares de diabetes, consulta por cansancio, polidipsia, nicturia de un mes de evolución, sin baja de peso ni otros síntomas asociados. Examen físico: buen estado general, piel morena, IMC: 24 signos vitales y examen general normales. Laboratorio glicemia: 144 mg/dl, GOT 77 UI/dl, GPT UI/L 18, Creatinina 0,91 mg/dl, hemograma normal, HbA1C 6,9 %. Se diagnostica Diabetes Mellitus y se inicia metformina 850 mg/día. Control al mes: glicemia ayunas 100 mg/dl y post desayuno de 134 mg/dl, HbA1c 7,1, GOT 75 UI/L, GPT 136 UI/L 136, GGT 231 UI/L, ecografía abdominal: esteatosis hepática heterogénea ¿Daño hepático crónico?. Por sospecha de hemocromatosis se pide ferritina, cuyo valor fue de 858 ng/ml, repetida: 923 ng/ml. Se solicita estudio de mutación HFE que evidencia mutación heterocigota para la mutación C282Y, con lo que se confirma el diagnóstico de HH.

Discusión: La HH es una enfermedad autosómica recesiva. Afecta al 0,3% de la población, especialmente masculina. Se caracteriza por aumento de la absorción de hierro intestinal, que lleva a su acumulación en distintos órganos, principalmente hígado, corazón, articulaciones y glándulas endocrinas (páncreas, hipófisis y tiroides) provocando su disfunción. La diabetes, como complicación, se presenta actualmente en un 10 a 20 % de los casos, se explicaría por aumento del stress oxidativo e inducción de apoptosis pancreática. El diagnóstico de HH se basa en una alta sospecha clínica, saturación de transferrina y ferritina elevada y estudio genético, el que ha ido desplazando a la biopsia hepática. Las mutaciones más frecuentes en población caucásica son la mutación homocigota C282Y (80%) y la mutación heterocigota C282Y/H63D (5-10%). Estudios en Chile, como en otros países latinoamericanos, evidencian que la mayoría de los países no tienen estas mutaciones típicas. El diagnóstico precoz y tratamiento oportuno ha permitido que el pronóstico sea favorable, con una menor incidencia de complicaciones.

TRABAJOS SELECCIONADOS PARA POSTERS

P 62 DEBUT DE DIABETES MELLITUS SECUNDARIA A PANCREATITIS CRÓNICA EN PACIENTE DE 20 AÑOS

Maite Candia, Macarena Arias, Maritza Atkinson, Fernando Bello

Unidad Endocrinología, Hospital las Higueras, Talcahuano.

La diabetes mellitus (DM) secundaria a pancreatitis crónica (PC) es una causa infrecuente de hiperglicemia. El 40-60% de los pacientes con PC presenta DM. Esta ocurre cuando hay extenso daño pancreático, y generalmente con PC de larga evolución. Se presenta caso atípico de debut de DM secundaria a PC en hombre joven.

Caso clínico: paciente de 20 años, masculino. Consulta por segunda opinión con respecto al diagnóstico reciente de diabetes, por TTGO realizado en el contexto de chequeo por dolor abdominal. Sus valores fueron: glicemia ayunas (GA) 109 mg/dl y post carga(PC) de 219 mg/dl. Inició Metformina 850 / día hace 1 mes. Como antecedente destaca dolor abdominal recurrente desde la infancia, con uno o dos episodios al año que requerían hospitalizaciones, el último, hace dos meses, se catalogó como pancreatitis aguda. No hay antecedentes familiares de diabetes. Sin historia de sobrepeso, ingesta de fármacos, ni consumo de alcohol. Realiza actividad física regularmente. Examen físico: IMC de 23, sin signos de insulinoresistencia, resto normal. Nuevo TTGO: GA 98 mg/dl, PC 211 mg/dl, insulina basal 4 y post carga 32, HbA1c 5,8%, perfil hepático, lipídico y creatinina normales. Estudio de diabetes secundaria descartó diabetes autoinmune. TAC de abdomen: atrofia pancreática y dilatación del Wirsung en casi toda su extensión, lo que se interpretó como pancreatitis crónica. RNM confirmó el diagnóstico, descartó otras alteraciones. Se mantuvo con medidas no farmacológicas por dos meses, control de HbA1c 5,5% y GA 97mg/dl. Se indica hemoglucotest aislados y controles periódicos en endocrinología y gastroenterología con resultado de IgG4 y elastasa fecal.

Discusión: El 15% de los casos de PC se manifiesta inicialmente como DM. Esta se define como un proceso fibrótico e inflamatorio irreversible que afecta la función pancreática. El 60% es secundaria a alcoholismo, el 30% idiopática y el resto se debe a etiologías diversas como autoinmune, fibrosis quística, anomalías congénitas o metabólicas, entre otras. La edad promedio de presentación en hombres es 46 años, aunque, cuando es idiopática su distribución etárea es bimodal (peak a los 19 y 56 años). Se presenta caso de DM causada por PC cuya etiología probablemente es idiopática. Frente a la presentación atípica de DM es importante descartar causas poco frecuentes como la PC.

P 63 EFECTOS DEL EJERCICIO FÍSICO DE ALTA INTENSIDAD Y SOBRECARGA EN PARÁMETROS DE SALUD METABÓLICA EN MUJERES SEDENTARIAS, PRE-DIABÉTICAS CON SOBREPESO U OBESIDAD

Cristian Álvarez 1a, Rodrigo Ramírez 2b, Marcelo Flores 3,4c, Cecil Zúñiga 5d, Carlos Celis-Morales 6d

¹ Centro de Salud Familiar de Los Lagos, Chile. ² Universidad de Los Lagos, Chile. ³ Universidad de Melbourne, Australia. ⁴ Universidad San Sebastián, Chile. ⁵ Universidad de Newcastle, UK

Objetivo: Evaluar el impacto de 3 programas de AF sobre variables antropométricas y metabólicas en mujeres con riesgo metabólico.

Diseño Experimental: Estudio longitudinal compuesto por cuatro grupos experimentales distribuidos de forma aleatoria.

Métodos: Se reclutaron 43 mujeres sedentarias, pre diabéticas (Glicemia 100 - 126 mg/dl) y con sobrepeso (IMC >25 m/kg²), las cuales fueron asignadas a 4 grupos: carreras interválicas de alta intensidad (PI, n= 12), sobrecargas (PS, n= 8), grupo combinado (PI+PS, n= 10) y grupo control (GC, n= 13). Los grupos intervenidos completaron 12 semanas de ejercicio físico supervisado. Pre y post intervención se realizaron evaluaciones antropométricas (peso, talla, IMC, masa grasa), metabólicas (presión arterial, insulina, glucosa y HOMAIR en ayuno) y de rendimiento físico (test UKK).

Resultados: Posterior a la intervención no se observaron cambios en las variables antropométricas y de composición corporal. Sin embargo, se observaron reducciones significativas a 72 horas post intervención en glicemia (5,4%; 16,6%), insulinemia (18,6%; 43,4%) y HOMAIR (24,1%; 55,4%) en el grupo PI y PS, respectivamente. No se encontraron cambios en el grupo PI+PS y en el GC.

Conclusiones: La aplicación de programas de intervención con ejercicio físico como PI y PS, mejoran significativamente el control glicémico y aumentan la insulino sensibilidad en pacientes con riesgo metabólico.

P 64 ADAPTACIONES METABÓLICAS AGUDAS Y CRÓNICAS INDUCIDAS POR ACTIVIDAD FÍSICA DE ALTA INTENSIDAD EN MUJERES HIPERGLICÉMICAS E HIPERCOLESTEROLÉMICAS

Cristian Álvarez Lepín ^{1a}, Rodrigo Ramírez Campillo ^{2b}, Marcelo Flores Opazo ^{3c}, Carlos Henríquez Olguín ^{4c}, Christian Campos ^{5d}, Carlos Celis-Morales ^{6e}

¹ Facultad de Ciencias de la Actividad Física, Universidad San Sebastián, Valdivia, ² Departamento de Ciencias de la Actividad Física, Universidad de Los Lagos, Osorno.

³ Departamento de Fisiología del Ejercicio, Universidad de Melbourne, Australia

Objetivos: El objetivo del presente estudio fue investigar los efectos agudos y crónicos de un programa de actividad física de carreras de alta intensidad utilizando sobre variables de salud antropométricas y metabólicas en mujeres pre-menopáusicas, con hiper/normoglucemia e hiper/normocolesterolemia.

Diseño Experimental: Estudio longitudinal con pre y post test, de muestra aleatoria distribuida en cuatro grupos experimentales.

Material y Métodos: Cuarenta sujetos mujeres premenopáusicas (n= 40), con sobrepeso y obesidad (IMC ≥ 25 y ≤ 35 kg/m²), con/sin hiperglicemia e hipercolesterolemia, fueron asignadas a cuatro grupos, hiperglicémicas (H, n= 10), hiperglicémicas/hipercolesterolémicas (HH, n= 10), normoglicémicas (N, n= 10) y normoglicémicas/hipercolesterolémicas (NH, n= 10). Variables antropométricas (peso, IMC, perímetro de cintura, cuatro pliegues de tejido adiposo y dos perímetros musculares) fueron medidas antes, a las 6 y 12 semanas y las variables metabólicas glucosa en ayunas, colesterol total, LDL, HDL y TG medidos antes y post 24 y 48 hrs.

Resultados: el peso corporal e IMC se modificaron en un mínimo grado en todos los grupos en rango (3 a 4,6 y 2,9 a 4,5%) respectivamente. Se presentaron significativas mejoras en la reducción del tejido adiposo subcutáneo en el pliegue subescapular en 3 de 4 grupos en rango (9,8 a 20%). La glucosa en ayuna Post48hrs disminuyó significativamente en todos los grupos, aunque en mayor grado en los sujetos hiperglicémicos (H 12,5, HH 18,2% vs N 1 y NH 9,5%). El perfil lipídico mejoró en mayor grado en sujetos hipercolesterolémicos en relación a los otros grupos (HH 12,1 y NH 10,9% vs. H 1,1 y N 1,1%).

Conclusiones: programas de actividad física de bajo volumen y alta intensidad pueden colaborar al control de la lípidos y carbohidratos en sujetos con alteración metabólica, pudiendo ser una terapia alternativa para usuarios de la salud pública. Palabras clave: alteración metabólica, actividad física, ejercicio de alta intensidad

P 65

SOCIOLOGÍA DE LA SALUD: INTEGRACIÓN DE LA COTIDIANIDAD DE LOS PACIENTES HACIA LA FORMACIÓN DE UNA VISIÓN HOLÍSTICA DE LA PATOLOGÍA PIE DIABÉTICO

Nina Rojas, Viviana Canessa

Diabetes, Hospital Regional Concepción GGB.

La DM 2, una de las enfermedades crónicas con las más altas tasas de crecimiento en el mundo, genera sin duda una alteración en la cotidianidad de quien la padece. Esto, sumado a su origen multifactorial, forma un escenario propicio para que dicha enfermedad sea abordada no sólo desde la medicina, sino también desde sociología.

Objetivo: generación de una visión “desde dentro” de la DM, y su complicación pie diabético, en pacientes atendidos en Unidad de Pie Diabético en un Hospital de Atención Terciaria de Salud, siendo los ejes principales de la investigación los actores sociales involucrados, su subjetividad y el contexto.

Diseño: Siguiendo las premisas de las metodologías cualitativas es que se optó por una investigación de corte descriptivo y de acercamiento a la realidad en cuestión por sobre la generación de datos estadísticos y generalizables. Así, durante el proceso más que valerse de los actores involucrados, se busca construir en conjunto datos e información que permitan un mejor reflejo su realidad.

Sujetos y Métodos: Para lograr el objetivo se realizaron entrevistas en profundidad y “observaciones participantes” a la atención médica a los pacientes atendidos en la Unidad ya mencionada. Se realizó la observación de 60 atenciones médicas, de los cuales 26 pacientes presentaban las características para ser entrevistados. Algunos decidieron no ser parte del proceso, realizándose finalmente un total de 7 entrevistas. Resultados: Tras los análisis se pudo percibir la profunda alteración que la DM y sus complicaciones genera en el pleno desarrollo de todas las esferas de la vida cotidiana del paciente. Además, se percibieron divergencias entre la visión sobre la enfermedad que poseen los integrantes del cuerpo médico y la que sostienen los propios pacientes. Conclusiones: Uno de los principales hallazgos dice relación con el alto grado de desinformación con que los pacientes viven su enfermedad, lo que lleva a la adopción de prácticas no adecuadas a su condición y las consecuentes complicaciones que se derivan. Por otra parte, se aprecia un fuerte sentimiento de rabia contra la diabetes y con el carácter heredable de ésta, llegando incluso a sentir culpa y miedo de ser heredada a sus descendientes, quienes la mayoría de las veces cumplen un rol fundamental en el cuidado de su persona. Así mismo, en la mayoría de los casos se evidenció un profundo sentimiento de inutilidad por el alto grado de dependencia que implica esta patología.

P 66

LIPODISTROFIA EN DIABETES MELLITUS 1: ESTRATEGIAS PARA SU MANEJO

E.U. Lissett Slaibe, Karime Rumie, Patricia Lacourt, Claudia Godoy, A. García, M. Alcázar, Ps Berríos

Unidad de Endocrinología y Diabetes Infantil, Complejo Asistencial Dr. Sotero del Río.

Introducción: La lipodistrofia (LP) es una complicación de la administración de insulina. Su aparición está relacionada con los insumos y abuso del sitio de inyección. Entre septiembre y diciembre 2011 el 44,2% del total de los niños en control (147) presentaron algún grado de LP, podría estar asociada a otros factores: psicológicos su diabetes y sociales que influyen en la elección del sitio de punción, además de los insumos y educación.

Objetivo General: Conocer factores biopsicosociales que influyen en la aparición de la LP.

Objetivos específicos: Conocer impacto de un modelo psicoeducativo para disminuir la LP.

Material y métodos: Estudio prospectivo, se reclutaron 39 pacientes con LP. Se efectuó una pauta de cotejo para evaluar técnica de punción y entrevista psicológica dirigida a buscar factores que influyen la aparición de LP. Entre enero y julio del 2012 se motivaron a asistir a controles en dupla con enfermera y psicóloga. Se aplicó modelo psicoeducativo con técnicas teórico-prácticas correspondientes a corrección de errores en técnica, desensibilización sistemática y refuerzo positivo con el fin de aumentar la confianza en sí mismo y disminuir LP.

Resultados: El 51,3%(20) de los reclutados era sexo masculino y el 48,7%(19) femenino. La edad promedio fue de $10,8 \pm 4,02$ años de edad y un promedio de 8 años con DM1. El 72%(28) no rota sitios de punción y de éstos el 100% presenta una técnica en ángulo de 90°. En aquellos que si presentaban rotación del sitio el 55% lo hace en ángulo de 45°. En relación a factores psicosociales el 95% presenta temor a usar un nuevo sitio de punción. El 77% abusa del sitio para no exponerse a crítica social y ser discriminado. Una vez realizada la intervención se observa que el 82% de niños mejora su LP y sólo el 18% mantiene algún grado de ella, $p=0,001$. Conclusión y Discusión: Contar con insumos adecuados para realizar una buena técnica de administración de insulina no es suficiente para disminuir la LP. Se requiere de educación constante en la técnica y se deben abordar factores psicosociales que pueden ser la base del problema.

El control en dupla entre enfermera y psicóloga parece ser una eficiente estrategia para abordar este tipo de temáticas u otras que signifiquen la búsqueda de cambios conductuales y de adherencia al tratamiento.

P 67 CARACTERIZACIÓN DE EVENTOS HIPOGLICÉMICOS EN PACIENTES CONTROLADOS EN UN POLICLÍNICO DE DIABETES

Regina Vargas, María José Jiménez, Verónica Bilbao

Hospital Clínico de la Fuerza Aérea de Chile.

Objetivos: Caracterizar los eventos de hipoglicemia pesquisados en pacientes diabéticos durante su control ambulatorio en policlínico de diabetes, y en pacientes referidos con síntomas sugerentes de hipoglicemia.

Diseño experimental: Estudio descriptivo, prospectivo.

Material y Método: 1.- Entre Enero del 2011 y Julio del 2012 se registraron todas las hipoglicemias(hemoglucotest) que presentaron los pacientes durante control ambulatorio en policlínico de diabetes, y en aquellos pacientes con síntomas sospechosos de hipoglicemia independiente de la especialidad a la que acudía a control. Hipoglicemia definida como glicemia capilar menor o igual a 70 mg/dl. Todas las hipoglicemias fueron registradas y tratadas por enfermera del policlínico, según protocolo preestablecido, y supervisadas por equipo de diabetología.

Todos los pacientes fueron sometidos a una encuesta acerca de síntomas, terapia habitual y causa posible de hipoglicemia

Resultados: 41 pacientes presentaron hipoglicemia, el 53,6% son mujeres. Edad promedio de 66,4 años (16 a 88 años). 38 pacientes diabéticos tipo 2, 2 pacientes diabéticos tipo 1 y 1 paciente con resistencia a la insulina. Hubo 45 eventos de hipoglicemia. Glicemia promedio de 60,8 mg/dl (41 a 70). En 4 pacientes hubo más de un evento. En 2 eventos hubo glicemia <50 mg/dl.

53,4% de los eventos hipoglicémicos fue asintomático. De los sintomáticos, 22,2% tienen síntomas adrenérgicos, 20% neuroglucopénicos y 4,4% ambos.

El promedio de glicemia en los que presentaron síntomas fue de 59,3 mg/dl (49-67) y en los asintomáticos fue de 62 mg/dl (41-70), diferencia estadísticamente no significativa ($p = 0,14$). Los síntomas adrenérgicos más frecuentes fueron la sudoración y el temblor, ambos en 6 casos y el neuroglucopénico fue visión borrosa en 5 eventos.

En 7 casos, el evento fue por ayunas y en 19 casos por baja ingesta.

El 56% estaba en tratamiento con Insulinoterapia, el 22% con hipoglicemiantes orales y 17% con ambos. Las causas probables de hipoglicemias fueron: el 40% atribuidas a baja ingesta, 20 % al ayuno, 4% otras causas, y en 36% sin causa conocida.

Conclusiones: El 53,4% de las hipoglicemias fueron asintomáticas y, fundamentalmente, ocurrieron en pacientes tratados con insulina. La presencia de síntomas no se relacionó con los valores de glicemia capilar. La causa principal reportada fue la falta o disminución en la ingesta, lo que obliga realizar un programa educativo al respecto.

P 68 CALIDAD DE VIDA Y SUS DETERMINANTES EN PORTADORES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2

Catalina Tobar, Carolina San Martín, Berta Garrido, Carmen Farías, Juliana Bastías

Hospital Naval Almirante Nef.

Introducción: Los portadores de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) tienen una menor calidad de vida (CV) respecto sus pares no diabéticos, pero se desconoce cuáles son los factores determinantes de este fenómeno.

Objetivos: Determinar qué factores se asocian al nivel de CV entre los pacientes portadores de DM2.

Diseño experimental: Estudio de corte transversal.

Sujetos y Métodos: Entre los adultos con DM2 consultantes en un policlínico de diabetología en el período marzo-abril de 2012, se aplicó la encuesta Euro-Qol (versión para Chile), que evalúa el impacto en la CV global mediante una escala visual análoga, y en 5 esferas (movilidad, autocuidado, actividades, dolor y angustia). De la ficha médica se obtuvieron datos demográficos y clínicos. Se obtuvo la aprobación del comité de ética local. El análisis se realizó mediante un modelo de regresión lineal multivariado. Se estudió la presencia de colinealidad, interacciones y cumplimiento de los supuestos de la regresión.

Resultados: De 417 pacientes consultantes, 217 respondieron la encuesta. Un 56,2% fueron mujeres, el tiempo de evolución promedio de la enfermedad fue de 12,6 años; la media de hemoglobina glicosilada fue 7,6%. Un 53,9% tenía daño de órgano blanco (retinopatía, nefropatía o neuropatía). El puntaje en la escala visual análoga promedio fue de 72,4 puntos. El modelo multivariado considera las variables movilidad, dolor, angustia, actividades, complicaciones de la diabetes y hemoglobina glicosilada, con un coeficiente de determinancia de 0,57.

Conclusiones: El modelo obtenido explica el 57% de la variabilidad del impacto global de la DM2 sobre la CV, medida por la escala visual análoga; los esfuerzos para mejorar la CV en estos pacientes deben ir a la mejoría de estos 6 puntos.

P 69 CALIDAD DE VIDA Y DIABETES

Vielka E. Agreda A; Luis H Agreda P; Gustavo A Delgado R, Acero Jonna

Red de Diabetes; I.V.S.S Puerto Cabello, Estado Carabobo, Republica Bolivariana de Venezuela

Resumen: La diabetes mellitus es un desorden metabólico de etiología multifactorial, caracterizado por hiperglucemia sostenida debido a: resistencia periférica de la insulina, disfunción secretora de esta hormona o ambas. Lo que con lleva al trastorno metabólico de los carbohidratos, lípidos y proteínas; en un largo plazo lesiones variables macro y microvasculares, especialmente en ojo, riñón, corazón y endotelio, por tal condición al ser una enfermedad crónica, progresiva e incapacitante con lleva en muchos casos, al deterioro de la calidad de vida.

Objetivo: determinar el nivel de la calidad de vida de los pacientes diabéticos. Metodología: estudio cualitativo, descriptivo de corte transversal, prospectivo; muestra 500 pacientes a quienes se les aplica previo consentimiento escrito el cuestionario versión en español de calidad de vida. elementos incluyentes: mayores de 18 años de edad, con diagnostico de diabetes mellitus tipo 2 mínimo de dos años de evolución y se excluye: menores de 18 años de edad, diabéticos tipo 1, embarazadas, <2 años de diagnostico con la patología.

Resultados: de 500 pacientes participante; el 65% 326 de ellos son mujeres y el resto 174 son hombres. En cuanto al grado de satisfacción de estos pacientes ante la patología se obtuvo: que el 72% represento todos aquellos quienes se consideraron mas o menos satisfecho con el tiempo invertido para: control, revisión y determinación de los niveles de glicemia, de igual forma la concepción de la terapéutica farmacológica basadas en insulinas, indicaron estar muy satisfechos con muy poco dolor asociado al cumplimiento continuo y la no farmacológico como: la dieta y el ejercicio el 63% se encuentra muy insatisfecho. En cuanto a la visión psicosocial el 52% presenta deterioro de la imagen corporal y con frecuencia asociado al trastorno del sueño, algunas veces y con mas o menos satisfacción es la actividad sexual condición que lo aleja de su pareja y sin olvidar la poca importancia que le dan estos pacientes a la asistencia a actividades como fiestas, viajes y reuniones familiares probablemente en muchos casos el 80% muy pocas veces da a conocer en publico su padecimiento ni cumplir el régimen de nutrición bajo la concepción de ser diabético. Finalmente al compararse con otras personas de su edad consideran llevar una vida regular solo el 49% y resto pobre sumergido en la tristeza.

Conclusión: solo aquel que la padece sabe que no es solo fármacos, la clave es integración y empatía.

P 70

ATAQUE CEREBROVASCULAR EN PACIENTES DIABÉTICOS

María Constanza Abarca, Rocío Contreras, Rodrigo Rivas

Clínica Alemana Temuco.

Objetivo: Determinar la frecuencia de diabetes mellitus en pacientes ingresados al servicio de urgencia en Clínica Alemana de Temuco por Ataque cerebro vascular (ACV), entre Abril de 2010 a septiembre 2011.

Paciente y Métodos: Es un estudio retrospectivo, incluye 13 pacientes del servicio de urgencia diagnosticados al alta de ACV, se les aplicó criterios de selección para definir ACV y Diabetes Mellitus.

Resultados: La prevalencia del ACV tipo isquémico fue menor en los pacientes diabéticos que en los no diabéticos (23% vs. 76,9%). De los pacientes diabéticos, 2 de ellos fueron diagnosticados en el momento de la hospitalización, todos los pacientes diabéticos tenían hipertensión arterial y el 67% de ellos alteraciones en el perfil lipídico.

Conclusiones: El 23% de la población con ACV tuvo diagnóstico de Diabetes Mellitus. El ACV tipo isquémico fue más frecuente en los pacientes no diabéticos. En los pacientes diabéticos el ACV ocurre más frecuentemente en aquellos con más tiempo de enfermedad en los que la diabetes contribuye a aumentar el daño vascular, pero además presentan otras patologías que contribuyen a este daño, como hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y dislipidemias.

Palabras Clave: Ataque Cerebrovascular, Ataque cerebrovascular isquémico.

P71 PREVALENCIA DE DETERIORO SICOORGÁNICO EN PACIENTES PORTADORES DE ENFERMEDADES CRÓNICAS

Carla Contente, María Isabel González

Clínica Sanatorio Alemán Concepción.

Objetivo: Estudiar la asociación de deterioro cognitivo con enfermedades crónicas como diabetes tipo 2, prediabetes, dislipidemia e hipertensión arterial

Material y método: Se realiza evaluación de deterioro cognitivo aplicando Test de inteligencia de Weschler, Test abreviado de memoria de Weschler, Mini Mental State Examination (MMSE), Frontal Assesment Battery (FAB) y se descarta depresión con Test de Depresión de Yesavage. Se considera deterioro con los 3 test de deterioro alterados y el test de depresión negativo. Se estudia la asociación de deterioro sicoorgánico con las patologías mencionadas

Resultados: Se estudiaron 52 pacientes ; promedio de edad 66,8 años (45-80); 67,3% mujeres y 32,7% hombres. El 51,9% eran diabéticos tipo 2, 11,5% prediabéticos y el 36,5% tenían tolerancia a la glucosa normal. No hubo diferencia significativa en la prevalencia de deterioro cognitivo en los 3 grupos de tolerancia a la glucosa; 66,7% en diabéticos, 66,7% en prediabéticos y 70% en pacientes con tolerancia normal a la glucosa. El 75% de los pacientes eran hipertensos y el 80,8% eran dislipidémicos; no hubo diferencia en la prevalencia de trastorno cognitivo entre diabéticos (66,7%), hipertensos (61,5%) y dislipidémicos (66,7%) Los pacientes con 3 patologías simultaneas presentaron una mayor prevalencia de deterioro cognitivo = 78,2%

Conclusiones: No se encontró relación entre alteración de la tolerancia a la glucosa y la prevalencia de deterioro cognitivo. Tampoco se encontró diferencias entre las distintas patologías estudiadas y la prevalencia de deterioro. La coexistencia de las 3 patologías estudiadas : diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia se asocia a un alto porcentaje(78,2%) de deterioro sicoorgánico

TRABAJOS SELECCIONADOS PARA POSTERS

P 72

LOS NIVELES HORMONALES TIROIDEOS MATERNOS SON DIFERENTES DE ACUERDO AL CRITERIO UTILIZADO PARA DEFINIR POBLACIÓN NORMAL Y EN RELACIÓN AL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Lorena Mosso¹, Alejandra Martínez¹, Maria Paulina Rojas², Paula Margozzini³, Sandra Solari⁴, Trinidad Lyng⁵, Juan Andrés Ortiz⁶, Jorge Carvajal⁶

Departamentos de ¹ Endocrinología ² Medicina Familiar. ³ Salud Pública ⁴ Laboratorios Clínicos ⁵ Estudiante Medicina ⁶ Obstetricia y Ginecología. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Objetivo: No existe consenso acerca de cómo definir la población de referencia para determinar los valores normales en embarazadas. Nuestro objetivo fue determinar el nivel de hormonas tiroideas de acuerdo a diferentes criterios de población de referencia en el primer trimestre de embarazo en embarazadas chilenas.

Metodología: Estudio prospectivo de embarazadas en primer trimestre de gestación única, ingresadas consecutivamente a control prenatal en 3 centros de salud familiar del área Sur-Oriente de Santiago. Se excluyeron antecedentes de enfermedad tiroidea y usuarias de drogas que alteren la función tiroidea. Se obtuvo niveles de TSH, T4 total, T4 libre (T4L) y antiTPO. Se generaron 4 poblaciones: A: Total de embarazadas; B: TPO (-); C: Normopeso, con TSH < 10 y con hormonas periféricas normales. D: Población C pero TSH normal (<4.2 UI/ml). Se consignó mediana, percentil 2,5 (p2,5) y percentil 97,5 (p97,5) mediante Statistix 8.0.

Resultados: 1565 mujeres ingresaron, 994 en primer trimestre, 865 fueron invitadas, 127 excluidas, 720 completaron el proceso. Edad promedio $25,4 \pm 6,6$ años y edad gestacional $8,8 (\pm 2,4)$ semanas. Los n poblacionales fueron: A: 720, B: 647, C: 292 y D: 274 sujetos. Los valores de función tiroidea se presentan en la tabla 1 y las diferencias de acuerdo a IMC en tabla 2.

Tabla 1: Nivel de hormonas tiroideas en las diferentes poblaciones

Población	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
Examen	TSH				T4				T4libre			
P 2.5	0,13	0,11	0,13	0,13	6,69	6,70	6,83	6,88	0,83	0,86	0,91	0,92
Mediana	2,03	1,96	2,04	2,04	9,45	9,50	9,6	9,60	1,13	1,13	1,16	1,16
P 97.5	6,89	5,91	5,73	3,83	14,0	13,98	14,07	14,12	1,50	1,47	1,5025	1,52

Tabla 2: Hormonas tiroideas de acuerdo al IMC

IMC	n	TSH	T4	T4libre	%TPO
< 18,5	13	1.87*	12.1*	1.47*	0*
18,5 - 24,99	328	2.47	9.87	1.17	8.84
25-29,99	229	2.67*	9.46*	1.11*	10.92
>30,0	148	2.56*	9.36*	1.08*	12.84*

La mediana y el p2,5 para TSH; además de T4 y T4L no difieren significativamente de acuerdo al criterio utilizado. Sin embargo el p97,5 para TSH es significativamente diferente de acuerdo al criterio considerado para definir población de referencia. Las pacientes con bajo peso y las obesas tienen valores diferentes de hormonas tiroideas, por lo cual el IMC tendría una influencia en este parámetro. Por lo tanto, dado la relevancia de TSH como marcador de funcionalidad tiroidea, nuestros hallazgos, nos permiten sugerir que es necesario una revisión y un acuerdo internacional para definir los puntos de cohorte de TSH en embarazadas y que el IMC debe ser considerado.

TRABAJOS SELECCIONADOS PARA POSTERS

P 73 TIROIDITIS SILENTE RECURRENTE, PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Valeria Suazo, María Fernanda Sepúlveda, Eugenio Arteaga

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

Introducción: La tiroiditis silente forma parte del espectro de enfermedades autoinmunes de la tiroides y su presentación clásica es trifásica (tirotoxicosis, hipotiroidismo, eutiroidismo), no asociada a dolor. Representa el 1% de las tirotoxicosis. La recurrencia está descrita de manera infrecuente.

Caso Clínico: Hombre 72 años, sin antecedentes familiares de patología tiroidea. Inicia controles en Endocrinología en año 1998, habiéndose documentado 4 episodios de tiroiditis silente clásica (con tirotoxicosis asociada a captación de I131 suprimida). Post cuarto episodio inicia levotiroxina 25 ug/d por hipotiroidismo subclínico persistente (2005). Consulta en noviembre 2011 por fatigabilidad, baja de peso de 1,4 kg de 2 semanas de evolución. Al examen físico destaca FC 64 lpm., tiroides de 30 g. aumentada de consistencia, no sensible y leve diaforesis palmar. Los exámenes son compatibles con 5to episodio de tiroiditis silente por lo que se suspende levotiroxina. La tabla 1 muestra los exámenes de los últimos dos episodios. Alcanzado el eutiroidismo y con captación de I131 de 20,8% se administra 15 mCi I131. A las 6 semanas se detecta hipotiroidismo (TSH 10,9 uUI/mL y T4 5,9 ug/dL y se inicia sustitución con levotiroxina.

Comentario: Existen pocos casos publicados en relación a recurrencia de tiroiditis silente, fenómeno que se ha asociado a la expresión de determinadas tipos de HLA (asociación familiar), alta ingesta de yodo, uso de fármacos (litio, sunitinib, interferon α) y baja ingesta de selenio. Existen múltiples anticuerpos involucrados en esta recurrencia, que no están disponibles en nuestro medio. El tratamiento definitivo recomendado es yodo radioactivo o cirugía.

	2004	2009	2010	2011	2011	2012
TSH 0,3- 4,2 uUI/mL	0,02	2,4	6,79	5,23	0,007	16,8
T4 4,6-12 ug/dL		7,2	7,3	6,8		
T4L 0,93-1,7 ng/dL	1,9				3,02	0,86
T3 60-180 ng/dL	132			76,4	153	75,1
AATPO <12 UI/mL	2			2	1	
TG 2-22 ng/mL	32,4					
AATG <34 UI/mL	16			10	9	
TRAb <1 UI/L	1,1				<1	
Tto c/T4		25 ug	50 ug	75 ug	\$	I131

P 74 MIOPATÍA ASOCIADA CON HIPOTIROIDISMO AGUDO SEGUIDO A TERAPIA CON RADIOYODO POR ENFERMEDAD DE GRAVES EN UN ADOLESCENTE

Ana Céspedes, Claudia Alarcón, Fernando Bello, Tania Martínez, Laura Campos

Hospital Las Higueras de Talcahuano, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

Introducción: La miopatía relacionada a hipotiroidismo ha sido observada en adultos y niños con amplio espectro de manifestaciones, que van desde mialgia a rhabdomiolisis con compromiso renal. Entre el 50 al 90% de los pacientes con hipotiroidismo presenta elevación de CK en valores que no supera las 1000 UI/l. La miopatía aguda asociada a hipotiroidismo secundario a terapia con radioyodo en enfermedad de Graves es infrecuente en adultos y sólo un caso ha sido reportado en niños.

Caso Clínico: Adolescente, sexo femenino de 14 años, portadora de Enfermedad de Graves diagnosticada en marzo del 2012. Presentaba bocio, clínica de hipertiroidismo, TSH de 0,02 mUI/ml y T4 libre de 7,77 ng/dl, Ac Antiperoxidasa 1550 UI/ml, Ac antitiroglobulina 1307 UI/ml (VR positivo > 180 UI/ml). Tratada con metimazol 10 mg/12 horas y Propanolol 40 mg/día. A los 17 días de iniciado el tratamiento presentó reacción alérgica cutánea persistente, que se atribuyó a metimazol, por lo que se suspendió a los 29 días de su inicio. Once días más tarde recibió terapia con radioyodo. Seis semanas posterior a radioyodo, las hormonas tiroideas se encontraban en rangos de hipotiroidismo con TSH 0,02 mUI/ml y T4L 0,42 ng/dl. La paciente presentaba aumento de peso de 5 kilos y relataba somnolencia diurna, gran fatigabilidad, mialgias, debilidad intensa y edema en extremidades inferiores. Se hospitalizó. Los exámenes de laboratorio mostraron: CK total 4911 UI/l, CKMB 62 UI/l, Fósforo 5,2 mg/dl, Na 141 meq/l, K 4,4 meq/l, Cl 105 meq/l, Creatinina 0,35 mg/dl. Fue manejada con hidratación abundante y se inició Levotiroxina 100 mcg/día. La paciente evolucionó con mejoría clínica progresiva. A los 28 días de iniciado el tratamiento con levotiroxina sólo presentaba mialgia proximal de extremidades con T4 libre de 1,36 ng/dl, TSH 11,58 mUI/ml y con una CK total de 346 UI/l.

Discusión: La miopatía aguda asociada a hipotiroidismo que sigue a tratamiento con radioyodo por enfermedad de Graves es rara. Presentamos una paciente adolescente en que la miopatía fue sospechada, se confirmó y se trató corrigiendo el hipotiroidismo.

P 75

CORRELACIÓN DEL ÍNDICE C.A.S. (SCORE DE ACTIVIDAD CLÍNICA) ENTRE ENDOCRINÓLOGO Y OFTALMÓLOGO EN LA EVALUACIÓN DE LA OFTALMOPATÍA DE GRAVES

Alejandra Lanas, Neil Saldías, Francisco Cordero, Marcela Barberan, Fernando Osorio, Daniela Eisen, Ivone Lara, Daniela Ávila

Unidad Endocrinología, Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Introducción: La Oftalmopatía de Graves (OG) corresponde a la manifestación extratiroidea más habitual de la Enfermedad de Graves. Su diagnóstico y manejo constituye un desafío y se recomienda el manejo multidisciplinario. El consenso del Grupo Europeo de Oftalmopatía de Graves (EUGOGO) recomienda la utilización del índice CAS (Score de Actividad Clínica) para la valoración de la actividad inflamatoria ocular. Esta herramienta es utilizada tanto por oftalmólogos y endocrinólogos y no existen estudios en nuestro medio que evalúen su aplicación.

Objetivos: Realizar una correlación del índice CAS entre el puntaje estimado por el endocrinólogo y el oftalmólogo en un equipo multidisciplinario de manejo de la OG.

Método: Estudio prospectivo. Se aplica de manera independiente el índice CAS a pacientes con OG por 1 oftalmólogo y 3 endocrinólogos. Se calcula el índice de Kappa para la correlación entre observadores. Se utiliza el programa estadístico STATA 10.

Resultados: Se incluyen 34 pacientes evaluados por ambos especialistas. El 82,4% (n=28) son de sexo femenino. La edad promedio es de 39 (+13,2) años. Un 42,4% presenta OG activa definida por CAS > 3. En cuanto a la severidad de la oftalmopatía, 24 pacientes presentan OG leve, 8 moderada a severa y 1 OG con riesgo visual. Se encuentra un 79,4% de concordancia. El índice de correlación Kappa es 0,72 con $p < 0,001$.

Conclusiones: Se encontró un adecuado nivel de correlación en el índice CAS aplicado por endocrinólogo y oftalmólogo en pacientes con OG.

P 76 TRATAMIENTO DE OFTALMOPATÍA DE GRAVES CON DEXAMETASONA INTRATIROIDEA

María T. Mosquera, Raúl A. Paolucci, Javier I. Baltasar

Hospital Seccional E. Canosa Puerto Santa Cruz. Provincia de Santa Cruz, Argentina.

Se exponen los efectos del tratamiento de una paciente de 24 años afectada de Oftalmopatía de Graves con dexametasona intratiroidea. La paciente presentó un síndrome hipertiroideo 10 meses antes, los valores de las hormonas tiroideas fueron: TSH 0,01 UI/l (<4.0), T4 libre 2.45ng/ml (<2.0), AcATG 626UI/ml (< 115), AcTPO 226 UI/ml (<5.61); fue medicada con metimazol 30 mg/día. A los 6 meses, recibiendo metimazol 20 mg/día, clínicamente eutiroidea, con valores de hormonas tiroideas: TSH 0.09 UI/l, T4 libre 0.84 ng/ml se expresó una oftalmopatía bilateral. Fue derivada para su evaluación, presentó exoftalmos unilateral, proptosis > 3mm de ojo derecho; y ptosis palpebral izquierda total, diagnosticada como parálisis muscular periódica del elevador del párpado; parálisis descriptas en tirotoxicosis con presencia de mutación genética de receptor de canales de potasio, los anticuerpos TRAb 8.8 (<1.75 U/l); se diagnosticó Oftalmopatía de Graves. Se inició tratamiento con dexametasona intratiroidea, 4mg/2ml, en cada lóbulo, inyectada con guía ecográfica, una vez por semana y se mantuvo el metimazol 2,5 mg/día. A la semana hubo reducción del exoftalmos y movilidad del párpado izquierdo con elevación hasta la mitad de la hendidura palpebral. A los 30 días, se logró elevación total del párpado, mejoría del exoftalmos, desaparición de quemosis. A los 3 meses se obtuvo remisión de oftalmopatía con oclusión total y desaparición de retracción del párpado derecho, y apertura total de ojo izquierdo; los valores de hormonas tiroideas fueron TSH 2.27 uUI/ml, T4 1.25 ng/dl, TRAb 0.99 U/l; se suspendió dexametasona intratiroidea, se mantuvo metimazol 2,5 mg/día. La tolerancia clínica fue excelente. El tratamiento con metimazol 2,5 mg/día y controles periódicos se realiza durante dieciocho meses.

1. Mao XM et al. Prevention of relapse of Graves' disease by treatment with an intrathyroid injection of dexamethasone. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:4984-91.
2. Ryan DP et al. Mutations in potassium channel Kir 2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. Cell 2010;140:88-98.
3. Yun Hu et al. Function of regulatory T- cells improved by dexamethasone in Graves' disease. European J Endocrinol 2012;166:641-46.

P 77 EXPERIENCIA PRELIMINAR CON ESQUEMA DE 12 SEMANAS DE BOLUS DE METILPREDNISOLONA BAJAS DOSIS EN ORBITOPATÍA DE GRAVES MODERADA A SEVERA

Fernando Osorio, Alejandra Lanas, Ivone Lara, Daniela Eisen, Neil Saldías, Francisco Cordero, Claudio Liberman

Departamento de Endocrinología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Introducción: En el Hipertiroidismo por Enfermedad de Graves la Orbitopatía (OG) clínica es una complicación que afecta a menos del 15% de los pacientes, siendo la mayoría de los casos de carácter leve. Sin embargo, y a pesar de ser una excepción de un 3-5%, los casos con compromiso moderado a severo son un verdadero desafío terapéutico. Recientes publicaciones proponen en el enfrentamiento el uso de Bolus de Metilprednisolona (B-MP) en dosis menores a las habituales, espaciadas y prolongadas por 12 semanas, junto al requisito fundamental de trabajo colaborativo multidisciplinario.

Objetivo: Comunicar la experiencia preliminar con el uso de un esquema de B-MP de dosis bajas por 12 semanas en pacientes con OG Moderada a Severa.

Material y Método: Se evaluó, trató y realizó seguimiento por equipo de Endocrinología y Oftalmología a los pacientes, utilizando la escala de actividad (CAS) y clasificación de severidad de EUGOGO, con una ficha de registro de uso común. Adaptamos del esquema sugerido por Zang, Ponto y Kahaly, un protocolo de B-MP de 500 mg ev una vez por semana por 4 semanas y luego 250 mg ev por 8 semanas, los 4 primeros de administración en hospitalización abreviada y los 8 siguientes ambulatorios (total 4 gramos de MP dosis acumulativa). Resultados: En 5 pacientes tratados, el promedio de CAS previo a tratamiento fue de 4.5. Observamos una favorable respuesta al tratamiento, progresiva y sostenida, y que se consolida en el seguimiento posterior a suspender B-MP. El promedio de CAS a las 12 semanas fue de 1.5 No se reportaron efectos adversos significativos, y destacamos especialmente que el incremento de peso fue nulo o mínimo, condición muy diferente a la observada con el uso del esquema tradicional de prednisona oral 1mg/kg, en la experiencia previa de los especialistas participantes.

Conclusiones: Estimamos que el uso de B-MP en dosis significativamente menores a las tradicionales, espaciadas y por tiempo prolongado, logra efecto final al menos similar, sino superior, comparado con esquema de prednisona oral, y con menores efectos adversos. El esquema es factible de utilizar en forma completamente ambulatoria, bien tolerado y con buena adherencia por los pacientes.

P 78 ESTUDIO ECOGRÁFICO DE TIROIDES EN PACIENTES CON ACROMEGALIA

Elisa Millar, Jesús Véliz, René Díaz, David Rojas, Marisol García, Sergio Brantes, Nelson Wohlk

Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente. Instituto de Neurocirugía Asenjo .

Introducción. La acromegalia se caracteriza por una excesiva producción de GH e IGF1, esto se asocia a una mayor prevalencia de neoplasias benignas y malignas que en individuos sanos. Se ha descrito mayor volumen, mayor incidencia de nódulos y cáncer de tiroides.

Objetivo: determinar la incidencia y morfología de bocio en 103 pacientes con acromegalia. Correlacionar el volumen tiroideo y el tamaño de nódulos tiroideos, con tiempo de evolución de enfermedad, nivel de GH e IGF1.

Pacientes y método: Se evaluaron 103 pacientes en control por acromegalia desde el año 2003 a la fecha (29 hombres y 74 mujeres), edad promedio al diagnóstico de enfermedad de 44,8 años ($\pm 13,4$). Se realizó ecografía tiroidea con un ecógrafo Toshiba, con transductor lineal de 10 MHz por un mismo operador entrenado. Se obtuvieron antecedentes clínicos y de laboratorio de las fichas clínicas. Todos los pacientes fueron evaluados por endocrinólogo. GH e IGF1 se realizaron por quimioluminiscencia. Se calculó el volumen tiroideo con la fórmula de la elipse. Se realizó análisis estadístico mediante correlación de Pearson.

Resultados: 66 % presentó macroadenoma hipofisiario. Un 63% de las mujeres y 59% de los hombres tenían bocio (volumen > 18 mL en hombres y > 13 mL en mujeres), 51 (49,5%) presentaron nódulo tiroideo. De ellos 37 (72,5%) eran mayor de 10 mm (4-60). Se realizaron 31 punciones: 1 (3,2%) no diagnóstica, 27 (87%) benigna y 3 (9,6%) sugerente de lesión folicular. Seis pacientes con nódulos mayores de 10 mm no se puncionaron por su aspecto coloideo en la ecografía. De los 3 pacientes con punción de lesión folicular, uno se operó, resultó hiperplasia nodular coloidea y los otros 2 aún no han sido tiroidectomizados. El tiempo de evolución de la enfermedad, niveles altos de GH e IGF1 se correlacionaron con mayor volumen tiroideo ($p=0,023$, $p=0,033$ y $p=0,381$ respectivamente); no así con mayor tamaño de los nódulos tiroideos.

Conclusiones: Observamos una correlación positiva entre tiempo de evolución de acromegalia, nivel de GH e IGF1 con mayor volumen tiroideo. Encontramos en la mitad de los pacientes alguna lesión nodular en tiroides, siendo un 9,6% sugerente de lesión folicular. Esto a pesar de ser similar a la población general permite señalar la necesidad de realizar estudio ecográfico dirigido a los pacientes con acromegalia. Finalmente a diferencia de otras series no encontramos mayor frecuencia de cáncer tiroides.

P 79 HIPERINSULINISMO CONGÉNITO: REPORTE DE CASO

Claudia Bertrán¹; Adriana Incer¹; Virginia Páez³; Karina Sotomayor²

¹Instituto de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile; ²Endocrinología Infantil, Instituto de Pediatría Universidad Austral de Chile;

³Endocrinología Infantil, Hospital Regional Valdivia.

Introducción: Hiperinsulinismo congénito (HC) es la causa más común de hipoglicemia persistente, con una importante heterogeneidad clínica, histológica y genética. Incidencia 1 / 30.000 - 50.000 recién nacidos. Secundario a alteración de células β del páncreas, se produce secreción incontrolada de insulina, que se manifiesta generalmente como una hipoglicemia de difícil manejo.

Historia clínica: Recién nacido término, masculino, a las 7 horas de vida presentó episodios de apnea asociados a cianosis perioral; cedieron con estimulación. 39 hrs de vida: segundo episodio de cianosis, HGT 23 mg/dL; se manejó con cargas ascendentes de glucosa (hasta 13,2 mg/kg/min). Se inició tratamiento antibiótico e hidrocortisona. Examen físico: sólo hiperpigmentación escrotal. Hemograma, gases arteriales, calcemia, punción lumbar, ácido láctico, amonemia, PCR, ECG y Rx tórax normales; cultivos negativos; cortisol elevado; 17-OH-Progesterona normal; cetonuria (-). Muestra crítica con glicemia 39 mg/dL: insulina 16 UI/mL. TAC abdomen: área hipervascularizada 13 mm diámetro LII hepático y RNM: pequeño hemangioma. Se mantuvo con altas cargas glucosa y reinició alimentación enteral continua. Persistió con hipoglicemias de difícil control. Derivado a Hospital San Borja Arriarán para completar estudio. Glicemia 43 mg/dL, insulina 1,5 UI/mL, cortisol 23,5 ug/dL, GH 8,1 ng/mL, amonio, lactato, TSH/T4 normales; Test de glucagón positivo (glicemia 123 mg/dL). Diagnóstico: hipoglicemia sintomática por hiperinsulinismo. Se inició tratamiento con Diazoxide e Hidroclorotiazida; por no presentar buen control, se cambió a Octreotide. Regresó a Valdivia, se logró ampliar intervalo alimentación a 3 hrs y mantener niveles estables glicemia. Gastrostomía por lactante vomitador. Rx EED: RGE GII-III, se trató con Cirugía de Nissen. Estudio genético: mutación en alelo paterno KCNJ11 (canal de potasio Kir6.2). Evolucionó con hipoglicemia de difícil manejo. Pancreatectomía subtotal (85%) a los 19 meses de vida. Biopsia: nesidioblastosis difusa. Posteriormente, estabilización metabólica permitió suspender octreotide. Actualmente preescolar eutrófico, buen desarrollo psicomotor, se alimenta parcial por boca y mantiene normoglicemias.

Discusión: La muestra crítica constituye la herramienta fundamental para aclarar la causa de toda hipoglicemia en el niño. El diagnóstico y manejo precoz de la hipoglicemia persistente es mandatorio para evitar secuelas, siendo las de tipo neurológicas las más severas.

P 80

ACONDROPLASIA EN EL PREMATURO EXTREMO

Carolina Valdés¹, Nancy Unanue¹², Jeannette Linares¹, Ximena Gaete¹²

¹. IDIMI, Universidad de Chile ². Hospital San Boja Arriarán

Introducción: La acondroplasia es la principal causa de talla baja desproporcionada, causada por mutación del gen FGFR3. En el recién nacido prematuro, el cuadro clínico clásico que permite plantear este diagnóstico, principalmente talla baja, hipotonía, frente prominente, pueden no ser evidentes las primeras semanas de vida e incluso ser asignados a la condición de prematuridad.

Caso clínico: Recién nacido pretérmino de 28 semanas adecuado para la edad gestacional. Peso de nacimiento: 1.246 g (0.38 DS), talla: 36 cm (-0.5 DS) CC: 27.5 cms (0.13 DS). Hijo de padres jóvenes sanos, no consanguíneos. Evoluciona con múltiples patologías derivadas de su condición de prematuridad extrema. Durante hospitalización, a los 2 meses de edad cronológica, llama la atención acortamiento proximal de extremidades asociado a un mal incremento ponderal, por lo que se solicita evaluación por genética. Al examen físico destaca fontanela anterior amplia, frente abombada, nariz en silla de montar, cuello y tórax corto. Extremidades superiores e inferiores simétricas, con acortamiento rizomélico. Relación segmento superior/inferior: 2.5. Estudio radiológico informa hallazgos compatibles con Acondroplasia. Ecografía cerebral muestra dilatación astas frontales y ventrículos bilateral no hipertensiva. Fosa posterior normal. Ecocardiograma Normal. Se solicita estudio genético molecular para gen FGFR3: El paciente es heterocigoto para la mutación G380R-G1138A.

Conclusión: La acondroplasia en el paciente prematuro puede presentarse con un fenotipo poco evidente, sin embargo la evolución y el patrón de crecimiento con alteración de segmentos, nos debe hacer sospechar activamente la enfermedad.

P 81

SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT MANIFESTADO COMO GIGANTISMO EN UN NIÑO

Patricio Romero, Hernán García

Departamento de Endocrinología Pediátrica. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Caso Clínico: Paciente de sexo masculino actualmente de 8 años 10 meses, embarazo fisiológico, RNT 38 sem AEG, PN: 3070 gr. y talla : 49 cm. Consulta a los 7 años por aumento de volumen facial izquierdo progresivo desde los 3 años . La primera evaluación realizada por maxilofacial destaca asimetría facial , con aumento de volumen maxilar izquierdo palpable y ptosis palpebral izquierda. TAC de cerebro muestra una displasia ósea fibrosa en la base de cráneo, hacia izquierda con compromiso del conducto auditivo ipsilateral, sin alteraciones hipofisiarias visibles. Cintigrama óseo demostró aumento de la actividad osteoblastica en region maxilar izquierda compatible con displasia fibrosa, confirmado con biopsia osea. En evaluación endocrinológica destacaba peso de 46,1 Kg. (p99) y talla de 139,8cm (p99 +2.83 DE), IMC 23,58 (p99), siendo su talla diana de 166.5 (p7). Piel sin manchas café con leche, genitales y vello Pubiano tanner I, con testículos de 2cc. Exámen de mutación de Proteína G (-), Rx edad osea de 11 años (+ 2 años) , IGF-1 : 712 ng/mL (VN: 64-345) , IGFBP3: 6.7 ug/mL (VN: 1.6-6.5) y test de tolerancia a la glucosa para supresion de GH con valor mas bajo de 3.32 ng/mL, Resonancia Magnética Silla turca sin alteraciones. Se diagnosticó Gigantismo Hipofisiario y se inicio tratamiento con análogos de somatostatina (Sandostatin® LAR).

Discusión: Distinto a lo observado en nuestro paciente, el diagnóstico de gigantismo hipofisiario en pediatría puede ser difícil, ya que no se ha establecido un punto de corte para el test de supresion de GH, ni valores de referencia de IGF-1 por edad ósea o grados de Tanner. Al no haber acceso a cirugía por lesión ósea y falta de tumor identificado, los análogos de Somatostatina son la mejor alternativa de tratamiento a pesar de su alto costo, ya que frenan la secreción de hormona de crecimiento, pero no la displasia ósea fibrosa que tiene un curso independiente, con mayor morbilidad, que requiere evaluación de compromiso visual, auditivo y neurológico.

P 82 CASO CLÍNICO: SINDROME DE SILVER RUSSELL CON TRISOMIA 7 EN MOSAICO EN FIBROBLASTOS

Patricia Godoy¹, Nancy Unuane^{1,2}, Giannina Franco³, Paula Vásquez³, Fanny Cortés⁴

¹: IDIMI Universidad de Chile ²: Hospital Clínico San Borja Arriarán ³: Laboratorio de Genética Clínica Las Condes ⁴: Clínica Las Condes

El síndrome de Silver-Russell (SSR) es una enfermedad genética infrecuente (1:100.000 RNV), caracterizada por retraso severo de crecimiento de origen prenatal, con macrocefalia relativa, facie triangular, frente prominente, escleras azules, clinodactilia del 5° dedo. El 50% presenta asimetría de huesos largos. Afecta igual a hombres y mujeres y la mayoría son esporádicos. En un estudio etiológico se han identificado diferentes causas: falta de expresión de genes con impronta de la región 11p15.5 (40%); disomía uniparental materna de la región 11p15 (casos esporádicos); duplicación 11p15 (1-2%); disomía uniparental materna del cromosoma 7 (10%). En estos últimos casos se describe un fenotipo más leve y una mejor respuesta al tratamiento con hormona de crecimiento (HC). Se presenta paciente femenina, producto del 2° embarazo de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares. Una hermana sana. Embarazo con síntomas de parto prematuro y RCIU. Parto cesárea a las 38 semanas. PN: 1850 g (<p2); TN: 42 cm (-5 DE); CC: 31,5 cm (<p5). Evoluciona con mal incremento ponderal, inapetencia y retraso de lenguaje expresivo. Derivada a los 18 meses para descartar enfermedad metabólica, llama la atención fenotipo compatible con SSR, con asimetría de EEII. Destaca especialmente trastorno pigmentario de piel con manchas lineales hipo e hiperpigmentadas. Se plantea diagnóstico de SSR. Exámenes: hemograma con anemia leve, glicemia, perfil bioquímico, perfil lipídico, anticuerpos antitransglutaminasa y test del sudor normales; IGF1 levemente disminuida, IGFBP3, hormonas tiroideas, cortisol plasmático normales Edad ósea retrasada. Ecocardiograma y ecografía renal normales. Por trastorno pigmentario se solicita estudio cromosómico en fibroblastos que muestra cariotipo 47,XX+7 (10)/46,XX (30). Cariotipo en linfocitos: 46,XX. Estudio de microsatélites en células de mucosa bucal: DUP materna cromosoma 7. A los 3 años inicia HC 0,15 UI/Kg con excelente respuesta, talla actual en p50. A los 5 años inicia cuadro de dolor inguinal derecho intermitente. TAC abdominal evidencia masa ovárica derecha. Se suspende HC. Cirugía mostró quiste ovárico simple torcido; se realiza salpingooforectomía derecha. En pacientes con SSR es importante establecer la etiología para instaurar precozmente el tratamiento, predecir respuesta a HC y realizar el asesoramiento genético correspondiente.

P 83

ESTADO INFLAMATORIO Y RESISTENCIA A LA INSULINA EN OBESIDAD INFANTIL

Jorge Orias, Paulina Bustos, ** Katia Sáez, *Michelle Vinet, *Sylvia Asenjo

*Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad Farmacia, *Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, ** Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción.*

La obesidad actualmente se define como un estado de inflamación sistémica de bajo grado que involucra diferentes mediadores inflamatorios.

Objetivo: Evaluar el estado inflamatorio en niños portadores de sobrepeso u obesidad y su relación con resistencia a la insulina. El diseño del estudio fue prospectivo y transversal. La población comprendió 82 escolares con sobrepeso ($IMC \geq$ percentil 90 $<$ percentil 95) u obesidad ($IMC \geq$ percentil 95), edad promedio $11,5 \pm 1,6$ años. Se midió circunferencia de cintura y composición corporal por impedanciometría. Se evaluaron parámetros del metabolismo glucídico y lipídico. La resistencia a la insulina según índice HOMA-IR. Los parámetros inflamatorios interleuquina 6 (IL-6) y adiponectina se cuantificaron por ELISA. La alanina-aminotransferasa (ALT) y proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) se midieron por método espectrofotométrico (Cobas C111, Roche). En los escolares con sobrepeso y obesidad se encontró que la insulinemia y el HOMA-IR se correlacionaron positivamente con el IMC, porcentaje de grasa total, circunferencia de cintura, presión sistólica y diastólica, colesterol total y triglicéridos. Del total de escolares, 59 (63%) presentaron elevados niveles de insulinemia (mayor 15mU/mL). En 75 escolares (84.3%) se encontró niveles disminuidos de HDL-colesterol. Al comparar al grupo de escolares con sobrepeso y con obesidad se observaron diferencias significativas en la presión sistólica (113,3 vs 119,5), presión diastólica (61,9 vs 66,8) y la PCRus (0,7 vs 1,7mg/L). La PCRus de $1,7 \pm 1,6$ mg/L es indicativo de riesgo cardiometabólico moderado en los escolares obesos, marcador inflamatorio que en el total de niños se relacionó positiva y significativamente con IMC Z-score, porcentaje de grasa total, circunferencia de cintura y ALT. La IL-6 que alcanzó una concentración de 21 ± 14 ng/mL se correlacionó significativamente con insulina, HOMA-IR, colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos en el total de escolares con sobrepeso y con obesidad. En los escolares obesos, la adiponectina fue de $18,3 \pm 6,5$ µg/mL y se asoció negativa y significativamente con el peso, insulina, HOMA-IR y ALT. Al agrupar según valores de HOMA-IR al total de escolares con sobrepeso y obesidad, se encontró que la PCRus presentó una tendencia a aumentar y la adiponectina a disminuir en aquellos niños con $HOMA-IR \geq 5$.

Conclusión: Niños portadores de sobrepeso u obesidad con resistencia a la insulina presentan una alteración de la condición inflamatoria.

P 84 DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE 30 CASOS PEDIÁTRICOS DE DEFICIENCIA CONGÉNITA DE HORMONAS HIPOFISIARIAS MÚLTIPLES

Carolina Mendoza, Alejandro Martínez-Aguayo, Romero P, Patricia Lacourt, Hana Karime Rumie, Andreína Cattani, Hernán García, Claudia Godoy

Departamento Endocrinología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.

Objetivos: describir la presentación clínica e imágenes hipotálamo hipofisarias de pacientes pediátricos con diagnóstico de deficiencia congénita de hormonas hipofisarias múltiples (DHHM).

Método: análisis retrospectivo de fichas clínicas de pacientes con DHHM.

Resultados: Se analizaron los datos de 30 pacientes. El 53% fue diagnosticado en período de recién nacido (RN), el resto del grupo se diagnosticó a los 4,8 años (rango 0,1-12,6). El 60% fueron de sexo masculino. Los síntomas más frecuentes de presentación fueron hipoglicemia 43%, talla baja 23%, alteraciones del SNC 13%. Entre los RN, 75% presentó hipoglicemia, 19% malformación del SNC, y un caso hiperbilirrubinemia colestásica. Al momento del diagnóstico 47% tenían dos, 43% tres, y 10% cuatro deficiencias hormonales. Un 10% presentó otros déficits durante el seguimiento. Los más frecuentes fueron Hormona de crecimiento (GH) (77%) y Tiroides (77%), 63% presentó hipocortisolismo, 23% hipogonadismo y 17% diabetes insípida. En el grupo de RN el déficit de GH y cortisol estaba presente en 81% de los casos. Se dispuso del informe de RNM cerebral de 26 niños, 77% fueron anormales. El hallazgo más frecuente fue hipoplasia de adenohipófisis asociada a neurohipófisis ectópica (35%), el resto fue aracnoidocele, displasia septo-óptica (DSO), agenesia cuerpo calloso, quiste de Rathke, holoprosencefalia (HPE) y anomalías vasculares. En RN el 62% de las RNM cerebrales fueron anormales, lo más frecuente fue hipoplasia de adenohipófisis con neurohipófisis ectópica (38%), los otros 3 casos eran 1DSO, 1HPE y 1 agenesia de cuerpo calloso.

Conclusiones: El DHHM es un cuadro poco frecuente, que debe sospecharse en RN con hipoglicemia o malformaciones del SNC. En el niño mayor debe descartarse ante el diagnóstico de talla baja por déficit de GH. A pesar que los déficits hormonales más frecuentes fueron GH y TSH, debe realizarse estudio seriado de todos los ejes hormonales hipofisarios ya que un 53% presentaban 3 o más déficits y 10% aparece durante el seguimiento. El 77% de los estudios imagenológicos resultaron alterados, siendo la hipoplasia de adenohipófisis asociada a neurohipófisis ectópica la alteración más frecuente, por lo que resulta necesario realizar una RNM con énfasis en silla turca en todos los casos en que se sospeche un DHHM.

P 85 RESISTENCIA A LA INSULINA, ÁCIDOS GRASOS LIBRES Y ESTRÉS OXIDATIVO EN OBESIDAD INFANTIL

Karen Toledo, Paula Bustos, ***Katia Sáez, *Mario Aranda, **Sylvia Asenjo

*Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología, Facultad Farmacia, *Laboratorio de Estudios Avanzados de Fármacos y Alimentos, Facultad de Farmacia, **Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, *** Departamento de Estadística, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas, Universidad de Concepción.*

La resistencia a la insulina asociada a obesidad puede generar alteraciones del perfil de ácidos grasos libres y del equilibrio de factores oxidantes y antioxidantes involucrados en el estrés oxidativo, condición metabólica escasamente estudiada en niños.

Objetivo: Evaluar el efecto de la resistencia insulínica en niños y adolescentes obesos sobre el perfil de ácidos grasos libres (AGLs) y estrés oxidativo. El diseño del estudio fue prospectivo y transversal. La población comprendió 51 escolares obesos ($\text{IMC} \geq \text{percentil } 95$), edad promedio $11,7 \pm 1,6$ años (27 niñas y 24 niños). Se midió circunferencia de cintura y composición corporal por impedanciometría. Se evaluaron parámetros del metabolismo glucídico y lipídico. La resistencia a la insulina según índice HOMA-IR. El perfil plasmático de AGLs comprendió la cuantificación de ácidos grasos saturados (mirístico, palmítico, esteárico) e insaturados (oleico, linoleico) mediante cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC). La evaluación del estrés oxidativo incluyó la medición de grupos carbonilos en plasma, glutatión en células mononucleares de sangre periférica y capacidad antioxidante total del plasma por métodos espectrofotométricos. La resistencia a la insulina en niños obesos se correlacionó significativamente ($p < 0,01$) con el IMC z-score, percentil del IMC, porcentaje de masa grasa y circunferencia de cintura. La resistencia a la insulina se correlacionó negativamente con los AGLs totales ($p < 0,001$). Sin embargo, en aquellos niños con $\text{HOMA-IR} \geq 5,0$ se encontró menor concentración de ácidos grasos insaturados, sin diferencia en los ácidos grasos saturados, por lo tanto, la razón insaturados/saturados fue significativamente menor. Aquellos con $\text{HOMA-IR} \geq 5,0$ presentaron mayor oxidación de proteínas expresada por aumento de la concentración de grupos carbonilos ($1,47 \pm 0,10$ nmol/mg proteína). La concentración promedio de glutatión en células mononucleares, representante de la condición antioxidante celular, fue de $32,8 \pm 17,4$ μM y no se correlacionó con resistencia insulínica. La capacidad antioxidante total se correlacionó significativamente con resistencia insulínica ($r = 0,33$, $p < 0,05$) y con los parámetros lipídicos.

Conclusión: La resistencia a la insulina en niños obesos se asocia con cambios desfavorables del perfil de AGLs determinado por disminución de los AGLs insaturados. La carbonilación de proteínas corresponde a un marcador precoz del estrés oxidativo en aquellos con mayor resistencia insulínica.

P 86

EL DISPOSITIVO ENDOSCÓPICO DE BYPASS DUODENOYEUINAL COMO TRATAMIENTO PARA LA OBESIDAD EN ADOLESCENTES. REPORTE DE CASO

F Muñoz, F Pimentel, A Escalona, D Turiel, C Gómez

Pontificia Universidad Católica de Chile.

Introducción: La obesidad es una pandemia alrededor del mundo que afecta a pacientes de todas las edades. Nuestro país presenta una alta prevalencia de obesidad en niños y adolescentes la cual ha ido progresivamente en aumento. El tratamiento quirúrgico de la obesidad en adolescentes aún es controversial debido al impacto que desencadena una cirugía radical en esta población y la efectividad de una cirugía en el seguimiento a largo plazo. El dispositivo de bypass duodeno yeyunal es una endoprotesis de instalación endoscópica cuyas ventajas con respecto a la cirugía consiste en ser un procedimiento menos invasivo y reversible. En adultos ha demostrado su efectividad en la pérdida de peso y normalización de comorbilidades luego de 12 meses de implantado.

El objetivo de esta trabajo es presentar el primer caso de tratamiento de obesidad con dispositivo endoscópico de BPDY en adolescente luego de 12 meses de implantado el dispositivo.

Caso Clínico: Paciente sexo femenino, de 14 años de edad, obesa desde los seis, con múltiples intentos de baja de peso con dieta sin resultados, consulta para evaluación de tratamiento quirúrgico de su obesidad. Evaluada por equipo multidisciplinario, se indica tratamiento con dispositivo de BPDY. Las medidas al ingreso fueron talla 169 cm, peso 97 kg, IMC 33,8. Se decide implante endoscópico con dispositivo de BPDY, sin presentar incidentes durante el procedimiento. Evoluciona favorablemente, por lo que es dada de alta a las 24 horas desde su ingreso. Paciente mantiene controles con equipo multidisciplinario, no presentando complicaciones por efecto del dispositivo. Luego de un año de implantado es citada para explante. Las medidas luego del año fueron peso 89 kg, talla 169 cm, IMC 31,2. Procedimiento de explante sin incidentes, es dada de alta el mismo día.

Conclusión: El dispositivo endoscópico de BPDY es una nueva alternativa para el tratamiento de la obesidad en adolescentes, teniendo como beneficio el ser poco invasivo y reversible.

P 87

USO DE ULTRASONOGRAFÍA COMO APOYO EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS MANIFESTACIONES MÚSCULOESQUELÉTICAS DE LA ACROMEGALIA

Valentina Zapata¹, Roser Areny^{1,2}, Lilian Jara³, Jorge Saavedra⁴, Susana Michaland³, Daniel Erlij³, Marta Aliste⁵.¹

¹ Universidad Mayor, ² Unidad de Reumatología, Hospital Félix Bulnes C, ³ Servicio de Reumatología, Hospital del Salvador, Universidad de Chile. ⁴ Servicio de Reumatología, Hospital San Juan de Dios ⁵ Servicio de Reumatología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

Introducción: La obesidad es una pandemia alrededor del mundo que afecta a pacientes de todas las edades. Nuestro país presenta una alta prevalencia de obesidad en niños y adolescentes la cual ha ido progresivamente en aumento. El tratamiento quirúrgico de la obesidad en adolescentes aún es controversial debido al impacto que desencadena una cirugía radical en esta población y la efectividad de una cirugía en el seguimiento a largo plazo. El dispositivo de bypass duodeno yeyunal es una endoprotesis de instalación endoscópica cuyas ventajas con respecto a la cirugía consiste en ser un procedimiento menos invasivo y reversible. En adultos ha demostrado su efectividad en la pérdida de peso y normalización de comorbilidades luego de 12 meses de implantado.

El objetivo de esta trabajo es presentar el primer caso de tratamiento de obesidad con dispositivo endoscópico de BPDY en adolescente luego de 12 meses de implantado el dispositivo.

Caso Clínico: Paciente sexo femenino, de 14 años de edad, obesa desde los seis, con múltiples intentos de baja de peso con dieta sin resultados, consulta para evaluación de tratamiento quirúrgico de su obesidad. Evaluada por equipo multidisciplinario, se indica tratamiento con dispositivo de BPDY. Las medidas al ingreso fueron talla 169 cm, peso 97 kg, IMC 33,8. Se decide implante endoscópico con dispositivo de BPDY, sin presentar incidentes durante el procedimiento. Evoluciona favorablemente, por lo que es dada de alta a las 24 horas desde su ingreso. Paciente mantiene controles con equipo multidisciplinario, no presentando complicaciones por efecto del dispositivo. Luego de un año de implantado es citada para explante. Las medidas luego del año fueron peso 89 kg, talla 169 cm, IMC 31,2. Procedimiento de explante sin incidentes, es dada de alta el mismo día.

Conclusión: El dispositivo endoscópico de BPDY es una nueva alternativa para el tratamiento de la obesidad en adolescentes, teniendo como beneficio el ser poco invasivo y reversible.

P 88 ACROMEGALIA Y EMBARAZO. ESTUDIO RETROSPECTIVO

Elisa Millar, René Díaz, Pamela Salazar, Francisco Flores, David Rojas, Jesús Véliz, Nelson Wohlk

Sección Endocrinología, Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente. Instituto de Neurocirugía Asenjo

Objetivo: caracterizar la evolución del embarazo en pacientes con acromegalia.

Diseño experimental: estudio retrospectivo descriptivo.

Pacientes y métodos: Se revisaron fichas de 7 pacientes acromegálicas que cursaron embarazo espontáneo controlado por especialista. Se analizaron características clínicas y bioquímicas de las pacientes antes del embarazo, durante el desarrollo de éste y la morbilidad materna - perinatal asociada.

Resultados: La edad promedio de las embarazadas fue 31,8 años (27-40). El tiempo de evolución de enfermedad antes del embarazo fue 8,1 años (1-13). Seis de 7 pacientes tenían diagnóstico preconcepcional de acromegalia y una paciente se diagnosticó durante el tercer trimestre del embarazo. Seis de 7 pacientes presentaron macroadenoma hipofisiario (85%), con un tamaño promedio de 23,1 mm (3- 42). Cinco pacientes habían sido sometidas a resección transesfenoidal previo al embarazo, de éstas, 2 recibieron radioterapia y una radiocirugía; 9, 12 y 7 meses previo al embarazo, respectivamente. Las 2 restantes fueron operadas, una en el postparto inmediato (apoplejía) y la otra, años más tarde. Todas las pacientes cursaron enfermedad activa, 2 de ellas se encontraban en tratamiento médico (1 con análogos de somatostatina y 1 con cabergolina) el cual fue suspendido al conocerse el embarazo. La GH e IGF-1 promedio antes del embarazo fue 6,4 ng/ml y 484 ng/ml respectivamente. La GH e IGF-1 durante el embarazo fue 6,2 ng/ml y 432 ng/ml respectivamente. No hubo manifestaciones de síntomas tumorales durante el embarazo. Se observó síndrome hipertensivo del embarazo (SHE) en 14,3%. No se reportó diabetes gestacional. Hubo 2 de 7 embarazos gemelares (28,5%), en 1 caso existía antecedente familiar de embarazo múltiple. 1 de 7 partos fue de pretérmino por causa materna (SHE). No se registró macrosomía fetal. Hubo 1 de 9 recién nacidos pequeño para la edad gestacional (11%).

Conclusiones: el embarazo es excepcional en pacientes con acromegalia. Nuestra experiencia mostró un buen pronóstico materno-perinatal en embarazadas controladas por especialista. Destaca la mayor incidencia de embarazo gemelar en nuestra serie comparada con la reportada en la literatura.

P 89 FACTORES PRONÓSTICOS DEL RENDIMIENTO DE LA CIRUGÍA TRANSESFENOIDAL EN LA ACROMEGALIA: EXPERIENCIA LOCAL

Pablo Villanueva, Carmen Carrasco

Departamento de Neurocirugía, Departamento de Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Objetivo: 1. Evaluar el rendimiento de la cirugía transesfenoidal en pacientes con acromegalia. 2. Determinar factores pronósticos asociados a persistencia de enfermedad.

Sujetos y Método: Análisis retrospectivo de 23 pacientes acromegálicos sometidos a resección transesfenoidal por un neurocirujano entre el 2008 y 2012. Se excluyeron 3 pacientes por falta de seguimiento. El criterio de curación utilizado fue nadir de GH post TTGO $\leq 0.4\text{ng/mL}$ y/o IGF-1 normal ajustado por edad y género a los 3-6 meses de la cirugía. Los factores pronósticos analizados fueron parámetros bioquímicos (GH basal, nadir de GH en el TTGO, IGF-1 al momento del diagnóstico), radiológicos (tamaño tumoral e invasión de seno cavernoso definida como compromiso $> 67\%$ y/o traspaso de la línea intercarotídea lateral) y anatomopatológicos (Ki67 y tipo de distribución de citokeratina).

Estadística: Test Kruskal-Wallis para variables continuas, test exacto de Fisher para variables categóricas y análisis de regresión logística.

Resultados: El 56% de los sujetos incluidos eran mujeres, mediana de GH basal de 12.8 ng/ml (rango: 1.38-66), y nadir de GH 8.7 ng/ml (0.84-117). El 65% de los tumores eran macroadenomas y 65% invasores. El 82% tenían una distribución de citokeratina de tipo densamente granular y un 26% presentaba un Ki67 elevado ($>1.3\%$). El rendimiento global de la cirugía fue de un 61%. De los parámetros bioquímicos, la GH basal pre operatoria presentaba diferencias entre los pacientes curados [6.5 ng/ml (rango 1.33-83.1)] v/s los no curados [28.5 ng/ml (rango: 3.79-33.5)] ($p=0.029$). En relación a los criterios radiológicos, la tasa de curación fue de 53% en los macroadenomas v/s 75% en los microadenomas ($p=0.4$), 80% en los tumores no invasores v/s 25% en los invasores ($p=0.023$). No hubo diferencias de Ki67 ni tipo de distribución de citokeratina según resultado quirúrgico. Se realizó análisis de regresión logística según las variables bioquímicas, radiológicas e histológicas. Sólo la invasión se asoció como variable independiente a persistencia de enfermedad con OR de 7,7 ($p=0,001$).

Conclusión: La resección transesfenoidal es una técnica efectiva para lograr curación en pacientes acromegálicos, siendo la presencia de invasión a senos cavernosos un factor de riesgo independiente de fracaso quirúrgico.

TRABAJOS SELECCIONADOS PARA POSTERS

P 90

REMISIÓN DE ENFERMEDAD DE CUSHING POSTERIOR A CIRUGÍA TRANSESFENOIDAL: EXPERIENCIA DE UN CENTRO DE REFERENCIA

Elisa Millar, Pamela Salazar, Marisol García, René Díaz, David Rojas, Jesús Véliz, Nelson Wohlk

Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente. Instituto de Neurocirugía Asenjo.

Objetivos: Identificar y caracterizar la remisión inicial de Enfermedad de Cushing (EC) tras cirugía transesfenoidal (CTE); determinar el porcentaje de recidiva y el rendimiento del cortisol plasmático postoperatorio precoz (CPO) como predictor de remisión inicial (RI) y a largo plazo.

Diseño experimental: Estudio retrospectivo descriptivo.

Sujetos y Métodos: Se revisaron fichas de 41 pacientes con EC sometidos a CTE entre 2003 y 2011, con un seguimiento mínimo de 12 meses. Se definió como RI: dependencia de corticoides demostrado por test de estimulación con ACTH a dosis bajas, o CLU /24 H normal y cortisol post dexametasona 1 mg < 1,8 ug/dL a los 6 meses post- CTE. Se estudió la RI post-CTE en relación a variables clínicas, de laboratorio, tamaño de adenoma y CPO. Para análisis estadístico se utilizó Test de Student, Mann-Whitney, Test de Fisher, curvas ROC y Kaplan-Meier.

Resultados: En 33 de 41 pacientes (80,4%) se logró RI post-CTE. En la tabla se analizaron las distintas variables. Como era de esperar en 90% de los microadenomas se obtiene RI vs en 50% de los macroadenomas. El CPO promedio en el grupo con RI fue 2,9 ug/dL vs 18,2 ug/dL en los sin RI ($p=0,0001$). Siete de los 33 pacientes en RI (21,2 %) presentaron recidiva durante un seguimiento promedio de 30,8 meses. El tiempo a la recidiva fue 10-77 meses. El análisis mediante curva ROC mostró una buena capacidad discriminadora del CPO, AUC= 0,97. Se obtuvo como punto de corte un CPO de 7,3 ug/dL para RI, con una sensibilidad de 92,3% y una especificidad de 85,7% (LR- = 0,0897, LR+ = 6,4615). No hubo diferencia significativa al comparar CPO en el grupo que permaneció en remisión vs en el grupo con recidiva. ($p= 0,93$).

Conclusiones: Nuestros resultados en RI y recidiva son similares a los reportados en la literatura. La presencia de macroadenoma se asocia a menor RI. El CPO es un buen predictor de RI, sin embargo hubo recidivas en pacientes con RI en el seguimiento a largo plazo, por lo que es imprescindible el seguimiento de por vida en pacientes con EC tras CTE.

Tabla. Caracterización de los pacientes con EC sometidos a CTE.

	RI (n=33)	Sin RI (n=8)	
Edad (años)	34,1 (15-73)	33,7 (17-47)	NS
Tiempo de enfermedad (meses)	45,67	50,13	NS
CLU/24 hrs preop. (ug/24 H)	449,65 (15,1-1121)	1652,56 (178-9645)	NS
ACTH preop. (pg/ml)	99,44 (24,8-625)	130,47 (39-326)	NS
Microadenomas (%)	90	10	* $p < 0.026$
Macroadenoma (%)	50	50	
CPO (ug/dL)	2,97 (0,54-13,1)	18,26 (7,3-32,4)	$p= 0,0001$

*micro vs macroadenomas

p91 GRADO DE RESECCIÓN TRANSESFENOIDAL EN ADENOMAS HIPOFISIARIOS NO FUNCIONANTES BASADO EN ANÁLISIS TUMORAL VOLUMÉTRICO

Pablo Villanueva, Adrián Zárate, Pablo Albiña, Isidro Huete, Carmen Carrasco

Departamentos de Neurocirugía, Radiología y Endocrinología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Objetivo: Evaluar el grado de resección tumoral en adenomas hipofisarios no funcionantes operados vía transesfenoidal basado en análisis volumétrico pre y postoperatorio.

Material y Método: Se revisan retrospectivamente pacientes portadores de adenomas no funcionantes de hipófisis sometidos a resección transesfenoidal realizadas por el mismo neurocirujano (P.V.) entre Mayo del 2002 y Abril del 2012. Se analizó el volumen tumoral pre y postoperatorio en base a Resonancia Magnética de región selar usando formato Digital Imaging and Communication in Medicine (DICOM). Se utilizó para su análisis el software Osirix. En el análisis volumétrico no participó el cirujano (P.V.). El volumen tumoral se midió en centímetros cúbicos y la diferencia volumétrica entre el pre y postoperatorio se utilizó para determinar el porcentaje de resección. Se analizó la localización intra o supraselar del remanente tumoral y se estudió la condición endocrinológica pre-peri y postoperatoria.

Resultados: De un total de 49 macroadenomas no funcionantes operados se siguieron 40 pacientes con neuroimágenes postoperatorias (81,6%), de los cuales se logró análisis volumétrico pre y postoperatorio en 30 pacientes (75%), con una media de seguimiento de 81 semanas (12-312). La mediana de volumen tumoral preoperatorio fue de 5,08 cc. (0,95-13,66 cc.). La mediana de volumen tumoral postoperatorio fue de 1,78 cc. (0-10,53 cc.). La media de porcentaje de resección tumoral fue de 75%. De los que presentaron algún grado de remanente tumoral (16 pacientes) en el 69% éste fue intraselar. Se obtuvo análisis endocrinológico pre y postoperatorio en 29 pacientes (59%). El 48% de los pacientes presentaba algún grado de hipopituitarismo preoperatorio. Cuatro de 15 pacientes con alteración preoperatoria de eje gonadal lo recuperaron en el postoperatorio quedando eupituitarios. De los 29 pacientes, el 10,3% presentó SIADH transitoria y, el 13,8% DI transitoria y el 6,8% DI definitiva.

Conclusiones: Analizar volumétricamente el grado de resección tumoral puede ayudar a tener una idea más precisa del rendimiento de la cirugía. La resección transesfenoidal en macroadenomas no funcionantes logró una adecuada resección tumoral en nuestra serie. En la mayoría de los casos con remanente, éste se localizó en la región intraselar, aspecto que adquiere importancia a la hora de decidir realización de tratamiento radiante.

P 92 SEGURIDAD DE UN PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN SELECTIVA DE GLUCOCORTICOIDES EN LA CIRUGÍA TRANSESFENOIDAL DE ADENOMAS HIPOFISIARIOS

Carmen Carrasco, Pablo Villanueva*

Departamento de Endocrinología y Neurocirugía, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.*

Pocos estudios prospectivos han evaluado la seguridad del uso selectivo de corticoides en la cirugía de los adenomas hipofisarios (AH).

Objetivos: 1. Evaluar la seguridad de un protocolo de administración selectiva de corticoides (C) en la cirugía de AH. 2. Determinar la utilidad del cortisol post operatorio inmediato (CPI) como predictor de un eje cortisólico post operatorio normal.

Sujetos y método: estudio prospectivo de 37 sujetos con AH operados por vía transesfenoidal entre los años 2008 y 2011. Se excluyeron aquellos con uso previo de C (4), apoplejía (1), Cushing (1) y falta de seguimiento (8). Se evaluó la seguridad del protocolo durante la hospitalización y a los tres meses post cirugía registrando: síntomas de hipocortisolismo como mareos o náuseas, episodios de hipotensión, necesidad de uso o aumento de dosis de C, hospitalizaciones y consultas al servicio de urgencia. Se evaluó la utilidad del CPI comparando sus valores con el status corticotropico definitivo a los tres meses. Protocolo: pre cirugía se definieron dos grupos. GI: eje corticotrópico normal y GII eje corticotrópico insuficiente (VN: cortisol basal $\geq 15\mu\text{g/dl}$ y/o post corticotropina $\geq 18\mu\text{g/dl}$). El GI no recibió C y se midió CPI a las 24 hrs, El GII recibió corticoides durante 48 hrs y se midió CPI a los tres días. La indicación de C al alta se definió en base al CPI: CPI $\geq 15\mu\text{g/dl}$: alta sin C; CPI de 10-14 $\mu\text{g/dl}$, recibir C en caso de estrés y CPI $< 10\mu\text{g/dl}$: alta con C. A los tres meses se re-evaluó el eje cortisólico con cortisol basal y post corticotropina.

Estadística: test de Fisher para variables categóricas, Mann-Whitney para no paramétricas.

Resultados: 57% de los sujetos eran varones, mediana de edad de 45 años [rango: 27-76], 86% macroadenomas, seguimiento promedio 9 meses [3-36], sin diferencias en género, edad o tamaño tumoral entre GI (n=26) y GII (n=11). Ningún paciente presentó complicaciones derivadas de hipocortisolismo ni en la hospitalización ni a los tres meses. La mediana de CPI del GI fue de 21.2 $\mu\text{g/dl}$ [7.3-50] y en GII de 16.7 $\mu\text{g/dl}$ [2.2-34.6] (p=0.5). Un 26% de los pacientes fue dado de alta con corticoides por CPI $< 10\mu\text{g/dl}$ (8.7 $\mu\text{g/dl}$ [2.2-9.7]). Todos los pacientes estaban eucortisólicos a los tres meses. Un valor de CPI $\geq 10\mu\text{g/dl}$ fue 100% específico para predecir eucortisolismo.

Conclusión: nuestros hallazgos aportan evidencias sobre la seguridad de este protocolo y apoyan el uso de un CPI $\geq 10\mu\text{g/dl}$ como predictor de eucortisolismo post operatorio.

P 93 ADENOMA HIPOFISIARIO PLURIHORMONAL: REPORTE DE UN CASO

Daniela Ávila, Daniela Eugenin, Andrea Sepúlveda, Carlos Martínez

Sección Endocrinología, Clínica Santa María. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

Introducción: Los Adenomas Plurihormonales son poco frecuentes en la clínica, debido a ello los datos de incidencia y su citogénesis aún no se conocen. Debido a esto creemos importante reportar este caso y revisar la literatura.

Caso clínico: Paciente mujer de 49 años con antecedente de Microadenoma Hipofisiario productor de PRL, sometida a cirugía en 2004 por fracaso al tratamiento con Bromocriptina y Cabergolina. La biopsia evidenció Adenoma Hipófisis Plurihormonal: ACTH-GH-FSH-LH difuso intenso y TSH-PRL focal intenso, KI-67 <3%. Evolucionó con Diabetes Insípida que requirió tratamiento con Desmopresina por 1 año. Asintomática hasta 2005, cuando consulta por cefalea y galactorrea severa, PRL 92 ng/mL. La RMN mostró recidiva tumoral de 4 mm, derivada a radiocirugía con Gammaknife en 2006. Se mantuvo asintomática con reglas regulares. En exámenes de laboratorio destacaba Cortisol 5,5 ug/dl (post ACTH 23,5) y PRL 69. En 2010 consulta por galactorrea profusa, aumento de volumen mamario, menometrorragias, cefalea, aumento de 8 kgs en 6 meses, aumento de número del calzado y de volumen de manos. La eco TV mostró hiperplasia endometrial de 15 mm sugerente de hiperestrogenismo, por falta de respuesta a Progesterona, fue sometida a legrado. Luego presentó mastitis que debió ser operada. Los exámenes mostraron PRL 60,8, GH 5,6 no frenable con glucosa oral, IGF-1 490 mg/ml (Normal < 360), ACTH 48 pg/ml, TSH 6,25, T4 7,8, T3 142, T4L 1,0. La RMN muestra recidiva lateral de 5 mms con erosión del piso y hacia seno cavernoso. Luego de fracaso a 3 meses con Cabergolina y a 3 meses con Octreotide se somete a cirugía transesfenoidal. La biopsia confirma diagnóstico: Adenoma Plurihormonal Hipofisiario. Evoluciona con Diabetes Insípida e HTA. La paciente está actualmente con amenorrea, galactorrea leve, con niveles levemente elevados de PRL y TSH. La última RMN muestra recidiva tumoral. Se mantiene conducta expectante.

Discusión: Los Adenomas Plurihormonales son poco frecuentes en la clínica, sin embargo su hallazgo en las biopsias no es infrecuente y se asocian a mayor recidiva. Lo mas frecuente es la asociación de GH-PRL y TSH, que tuvo esta paciente. Es discutible si tuvo hipersecreción de FSH o coincidió con su climaterio. Nuestra paciente caería dentro del grupo de adenomas atípicos según la clasificación del WHO (2004), y que tendrían un riesgo mayor de desarrollar cáncer de Hipófisis, y una asociación a MEN tipo 1 que está descartada en esta paciente.

P 94 MANIFESTACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE MACROPROLACTINOMA GIGANTE INVASOR. CASOS CLÍNICOS

Elisa Millar, René Díaz, Pablo Flores*, Carlos Utreras, David Rojas, Jesús Véliz, Nelson Wohlk

Sección Endocrinología Hospital del Salvador, Facultad de Medicina Universidad de Chile División Oriente. Instituto de Neurocirugía Asenjo. Becado de Neurocirugía Pontificia Universidad Católica de Chile. Laboratorio IEMA.*

Caso 1. Paciente de sexo masculino sin antecedentes mórbidos. A los 16 años de edad inicia alteraciones conductuales, comportamiento desinhibido y pueril, falta de cuidado personal, disminución del rendimiento escolar, tics y posteriormente encopresis. Evaluado por psiquiatra, sospecha esquizofrenia. Recibe fluoxetina y risperidona sin respuesta. Después de 3 años de evolución se realiza TAC cerebro que evidencia gran tumor de base de cráneo, hiperdenso, sugerente de meningioma. Examen neurológico: orientado, sin déficit motor ni sensitivo, hemianopsia temporal izquierda y severa ambliopía derecha. RM de cerebro: gran proceso expansivo de 100 x 86 x 77 mm con epicentro en silla turca, heterogéneo, destruye la silla turca y parcialmente el clivus, con efecto de masa sobre lóbulo frontal. Prolactina (PRL) 970 ng/mL (dilución 1/10) e hipopituitarismo parcial (T4L: 0,6 ng/dL, cortisol plasmático < 1 µg/dL, testosterona total 3,5 ng/mL, IGF-1: 204 ng/mL). Estudio neuro-oftalmológico (NOF): atrofia óptica bilateral, defecto bitemporal lateralizado a derecha. Inicia cabergolina 2 mg /semanal, levotiroxina e hidrocortisona oral. Al mes de tratamiento desaparecen síntomas neuropsiquiátricos y a los 3 meses se normalizó PRL, hubo mejoría parcial de campo visual y franca disminución de tamaño tumoral. Al año de tratamiento, prolactinoma de 35 mm.

Caso 2 corresponde a paciente de sexo masculino de 32 años con antecedente de drogadicción. Estando recluso inicia cefalea, déficit visual y cognitivo, trastorno de la marcha e incontinencia esfinteriana. TAC cerebral muestra gran tumor selar. Examen neurológico: confuso, apático, sin déficit motor, ni sensitivo. RM revela tumor selar y supraselar de 60 mm con extensión a lóbulo frontal. NOF: atrofia óptica bilateral, sólo islotes de visión súpero-nasal. PRL: 16.710 ng/mL (dilución 1/100), T4L: 0,77 ng/dL, cortisol plasmático: 7,2 µg/dL, testosterona total: 0,5 ng/mL. Inicia cabergolina 3 mg/ semanal y sustitución con levotiroxina e hidrocortisona. Evoluciona con recuperación cognitiva- conductual y mejoría parcial de campo visual. A los 4 meses PRL: 13,7 ng/mL y tumor selar de 3 cms. Se presentan ambos casos por ser una forma de presentación infrecuente de macroprolactinoma, enfatizar la importancia de efectuar neuroimágenes ante deterioro cognitivo-conductual y resaltar la excelente respuesta a tratamiento médico, con impacto en la calidad de vida.

P 95

MENINGIONA DEL DIAFRAGMA SELAR, CAUSA INFRECUENTE DE HIPOPITUITARISMO

Beatriz Jiménez, Marcela Barberán, Gilberto Pérez, David Rojas

Clínica INDISA.

Se reporta caso clínico por la rara ocurrencia de meningiomas supraselares (MS) en el diagnóstico masa selar (<6%) asociado a hipopituitarismo. Los meningiomas representan el 19% de los tumores del sistema nervioso central y de estos el 12% pueden ser selares. Los MS se clasifican en: A: originados de la hoja superior del diafragma selar (DS) y anterior al tallo hipofisiario, B: hoja superior de DS, pero posterior al tallo y C: originado de la hoja inferior del DS, estos últimos simulan adenomas hipofisarios no funcionantes, como el caso que se presenta. La sintomatología habitual es cefalea, compromiso del campo visual, disfunción hipotalámica. En el caso de los tipos B y C pueden presentar hipopituitarismo.

Caso clínico: Paciente de 39 años, sexo masculino, sano, que consulta por disminución de libido y del vello facial de un año de evolución. Sin cefalea ni disminución de la visión. Ex físico: talla 1,71 mts, peso 74 kilos, piel lampiña, genitales normales, masas musculares disminuidas, sin estrías. Sin bocio, ni ginecomastia.

Exámenes: TSH 2.55 mUI/ml, T4 Libre 0,64 ng/dl, T4 Total 4.83 ug/dl, testosterona 187 ng/dl, LH 1,76 mUI/ml, FSH 1,85 mUI/ml, Prolactina 40.9 ng/dl, cortisol 13,7 ng/dl, FLU 18 ug/24 hrs, IGF-1 164 ng/dl. RNM selar: proceso expansivo sólido intra y supraselar de 20 mm, remodelación de la silla turca y con compresión de quiasma óptico, sin ocupación de senos cavernosos ni hueso esfenoidal. Campimetría de Goldmann: normal.

Resultados: se inicia sustitución con levotiroxina y se opera el 27/11/2011 con resección transesfenoidal del tumor, evoluciona con diabetes insípida transitoria.

Biopsia definitiva: hallazgos compatibles con meningioma Grado 1. Evoluciona con mejoría clínica post quirúrgica. Mantiene el hipotiroidismo secundario por lo que se mantiene sustitución con levotiroxina. Exámenes de control (15/12/2011) TSH <0,015 mUI/ml, T4 Libre 1,46 ng/dl, testosterona 395 ng/dl, LH 2.01 mUI/ml, Prolactina 14.1 ng/dl, cortisol 14,1 ng/dl, IGF-1 102 ng/dl. RNM selar sin recidiva.

Discusión: Se debe considerar el meningioma del diafragma selar en el diagnóstico diferencial de masas selares, asociado a hipopituitarismo, en este caso hipogonadismo e hipotiroidismo secundario. La cirugía requiere especial consideración por compromiso del tallo, quiasma y diencefalo. En este caso meningioma del diafragma selar Tipo C la resección recomendada es esfenoidal.

Diego F. Garcia-Díaz, Carolina Lorenzo, Rodolfo Morales, Catalina Ossandon, Gabriela Torres, Paula Jiménez, Vilma Quital

Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Objetivo: Analizar las propiedades anti-inflamatorias de extractos de dos frutos nativos Chilenos sobre la comunicación adipocito-macrófago en un modelo de co-cultivo in vitro.

Diseño experimental: Extractos de frutos nativos fueron utilizados para pre-tratar macrófagos los que posteriormente fueron expuestos a medio condicionado obtenido de adipocitos.

Materiales y Métodos: Frutos de Maqui (*Aristotelia chilensis*), Calafate (*Berberis microphylla*) y Arándano (*Vaccinium cyanococcus*; utilizado como control) fueron extraídos en metanol:agua (1:1) y concentrados en un rotavapor. Se determinó el contenido de polifenoles totales (PT, mediante Folin-Ciocalteu), antocianinas (ANT, mediante método del pH diferencial) y capacidad antioxidante total (CAT, mediante FRAP). Posteriormente, fueron utilizados 100 μ M de polifenoles totales de cada extracto para pre-tratar macrófagos de ratón (RAW264.7) por 24h. Luego de esto, los macrófagos fueron expuestos a medio condicionado (MC) obtenido de adipocitos de ratón (3T3-L1) por 24h. Se determinó la liberación de óxido nítrico (ON) por los macrófagos como marcador de inflamación.

Resultados: El extracto de Maqui presentó el mayor contenido de PT, ANT y la mayor CAT, seguido por el extracto de Calafate. El MC indujo significativamente la secreción de ON en macrófagos ($p < 0,001$). El pre-tratamiento con todos los frutos fue capaz de inhibir la secreción de ON ($p < 0,001$ respecto a MC). No obstante, solo los tratamientos con extractos de Maqui y Calafate fueron capaces de reducir la liberación de ON a niveles del grupo control ($p > 0,05$).

Conclusiones: La obesidad se caracteriza por presentar un estado de inflamación crónica en el tejido adiposo, principalmente debido a la comunicación entre adipocitos y macrófagos. La reducción en el estado inflamatorio basado en el uso de compuestos naturales podría considerarse como un posible tratamiento para evitar consecuencias adversas asociadas a la obesidad. Los frutos nativos Chilenos presentan un alto potencial anti-inflamatorio, lo que es muy prometedor para este tipo de intervenciones.

P 97 CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE LAS MUTACIONES VAL333MET Y MET404VAL EN LA ENZIMA LECITINA-COLESTEROL ACILTRANSFERASA (LCAT) PRESENTES EN UNA PACIENTE CHILENA CON HIPOALFALIPOPROTEINEMIA

Ricardo Rodríguez, Trinidad González, Rodrigo Cataldo, Susan V Smalley, Valentina Serrano, Attilio Rigotti, Antonio Arteaga, José Luis Santos
Laboratorio de Nutrición y Genética; Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile

Introducción: La lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) es una enzima plasmática encargada de la esterificación del colesterol en lipoproteínas de alta densidad (HDL), baja densidad (LDL). Mutaciones en el gen LCAT, se han relacionado con el déficit severo de esta enzima (FLD, "Familiar LCAT deficiency") y el déficit parcial de LCAT (FED, "Fish-eye disease"). Ambas enfermedades se caracterizan por niveles de colesterol-HDL muy bajos y opacidad corneal. Dos variaciones genéticas c.997G>A (Val333Met) y c.1210A>G (Met404Val) fueron encontradas en una paciente chilena con claros síntomas de déficit severo de LCAT.

Objetivo: Evaluar el efecto de las mutaciones Val333Met y Met404Val sobre la síntesis, secreción y actividad de LCAT.

Sujetos y Métodos: Se evaluó una familia con un caso índice afectado de FLD de sexo femenino de edad adulta con opacidad corneal, anemia severa y proteinuria desarrollada durante el embarazo, que presentaba niveles plasmáticos de HDL-colesterol =3 mg/dL, LDL= 17 mg/dL, Triglicéridos=387 mg/dL y valores de contenido de colesterol ésteres anormalmente bajos. La secuenciación del genoma de esta paciente permitió identificar las mutaciones Val333Met y Met404Val en estado heterocigoto compuesto. Los familiares directos presentaron las mutaciones en estado de heterocigoto simple. Se realizó una reacción de mutagénesis sitio-dirigida para generar ambas mutaciones en el cDNA de LCAT inserto en el plasmido pCMV6-XL4, el cual fue transfectado en células HEK-293T para determinar el efecto de ambas mutaciones. La presencia de LCAT se verificó mediante inmuno blot y la actividad enzimática se determinó mediante un test fluorimétrico.

Resultados: los inmunoblot realizados en el lisado celular y el sobrenadante de estas células evidenciaron la presencia de la proteína, la cual también fue detectada en el plasma de la paciente. Se realizó un ensayo fluorimétrico de la actividad enzimática en los sobrenadantes celulares observándose una nula actividad en los cultivos transfectados con el vector con la mutante Val333Met y una disminución considerable de la actividad en aquellos transfectados con la mutante Met404Val. La actividad de LCAT en el plasma del caso índice entregó un valor indetectable, mientras que la actividad en los familiares en primer grado fue menor en comparación a un control sano.

Conclusión: la presencia de las mutaciones Val333Met y Met404Val son responsables de la deficiencia severa de LCAT observada en el caso índice.

P 98 BÚSQUEDA DE LA CAUSA GENÉTICA DE LIPODISTROFIA CONGÉNITA GENERALIZADA EN UNA FAMILIA CHILENA

Denisse Goldenberg, Susan V Smalley, M Isabel Hodgson, Víctor Cortés, José Luis Santos

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

Introducción: La lipodistrofia congénita generalizada (LCG; síndrome de Berardinelli-Seip) es una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva caracterizada por la ausencia de tejido adiposo blanco y por complicaciones metabólicas derivadas de la resistencia a la insulina, incluyendo diabetes mellitus, dislipidemia y esteatosis hepática. Se han descrito cuatro genes cuyas mutaciones se han asociado a esta enfermedad: AGPAT2, SEIPIN, CAV1 y PTRF. AGPAT2 es el gen más frecuentemente alterado en los pacientes con LCG. AGPAT2 codifica para una enzima que participa en la síntesis de novo de glicerolípidos. En Chile, no se ha publicado ningún estudio genético de esta enfermedad.

Objetivo: Buscar la causa genética de LCG en una familia chilena con pacientes afectados de esta enfermedad.

Sujetos y Métodos: Hemos identificado dos hermanas de una familia consanguínea que presentan características fenotípicas de LCG. Se realizaron mediciones de leptina, receptor soluble de leptina, interleuquina-6 (IL6) e IL18 mediante inmunoensayos ELISA. Se obtuvo DNA genómico del caso índice y familiares directos. Se llevó a cabo la secuenciación de los exones y uniones exón-intrón mediante PCR y análisis de electroforesis capilar.

Resultados y comentarios: Los niveles plasmáticos de leptina mostraron valores extremadamente bajos y fuera del rango de normalidad comparados con un grupo de 13 controles del mismo sexo y grupo de edad. Los niveles del receptor soluble de leptina, IL6 e IL18 mostraron valores normales en relación a los controles. Las dos hermanas afectadas presentaron una mutación simple de cambio del nucleótido en estado homocigoto en el exón 2 de AGPAT2 que resulta en la sustitución del aminoácido Serina por Asparagina (Ser100Asn). Esta mutación fue previamente descrita en un caso con LCG y no fue encontrada en una muestra de n=50 controles anónimos de origen Chileno. La posición 100 de la proteína se encuentra completamente conservada en mamíferos y se ubica en el sitio catalítico de la enzima. El programa Polyphen de predicción de daño funcional indica que la mutación tiene una muy alta probabilidad de causar la inactivación de la enzima.

Conclusión: La mutación Ser100Asn del gen AGPAT2 es probablemente la causa de la lipodistrofia generalizada en las pacientes afectadas con LCG de este estudio. Estudios funcionales-bioquímicos permitirán establecer con certeza el efecto de esta mutación en la actividad enzimática y en la causalidad de esta rara enfermedad.

P 99

LIPODISTROFIA GENERALIZADA ADQUIRIDA ASOCIADA CON TIROIDITIS Y HEPATITIS AUTOINMUNE. REPORTE DE UN CASO

Jeannette Linares, Verónica Mericq, María Eugenia Willshaw, Nelly Espinoza, María Isabel Hernández

Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Hospital Clínico San Borja Arriarán. Hospital Militar.

Introducción: Las lipodistrofias, genéticas o adquiridas, son entidades heterogéneas caracterizadas por una pérdida selectiva de grasa corporal e insulinoresistencia.

Caso clínico: Presentamos a una paciente de 15 años, con historia familiar de enfermedades autoinmunes. Desde los 2 años, la madre nota pérdida de grasa en glúteos. A los 9 años se pesa masa grasa disminuida en piernas, dislipidemia y hormonas tiroideas alteradas, por lo que es derivada a nuestro centro. Su evaluación inicial mostró niveles normales de leptina, mutaciones negativas para lipodistrofia congénita e hipertrigliceridemia. Se detectó un bocio multinodular secundario a tiroiditis de Hashimoto (TSH 11,3 uUI/ml, anticuerpos anti tiroideos positivos), iniciándose tratamiento con dieta alta en proteínas y baja en carbohidratos, más levotiroxina. A los 12 años una ecografía abdominal mostró infiltración grasa hepática asociado a hipertransaminasemia con protrombina normal, siendo diagnosticada una hepatitis autoinmune. Presenta a los 14 años una extrema pérdida de tejido adiposo en brazos, piernas y tronco, acné severo, acantosis, oligomenorrea e insulinoresistencia; asociado a incremento progresivo de transaminasas, se inició tratamiento con corticoides (budesonida 9 mg/día) y se aumentó la dosis de metformina (2000 mg/día). Evoluciona con disminución de transaminasas, franca reducción de acantosis y ciclos menstruales regulares.

Conclusión: La lipodistrofia generalizada adquirida es una entidad rara, pero involucra otras enfermedades autoinmunes. Un enfrentamiento precoz y alta sospecha en estos pacientes para descartar enfermedades concomitantes, puede prevenir complicaciones serias.

P 100

COMPARACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE BDNF (BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR) EN HÍGADO, GRASA VISCERAL Y GRASA SUBCUTÁNEA EN SUJETOS OBESOS Y NORMOPESO

Verónica Araya, Verónica Tapia, Enrique Lanzarini, Ximena Orellana, Maritza Maripangui, César Paulsen, Carmen Romero, M. Elena Villanueva

Sección Endocrinología, Laboratorio de Endocrinología y Biología de la Reproducción, Departamento de Cirugía y Departamento de Anatomía Patológica Hospital Clínico Universidad de Chile.

La neurotrofina BDNF también puede actuar sobre células no neuronales. Existen evidencias experimentales y clínicas que demuestran su relación con funciones metabólicas y obesidad.

Objetivo: Evaluar mediante inmunohistoquímica (IHQ) y rtPCR, la expresión de BDNF en hígado, grasa subcutánea (GS) y grasa visceral (GV) en obesos no diabéticos y sujetos control.

Sujetos y Métodos: Se seleccionó 15 sujetos con IMC ≥ 30 kg/m² y < 26 kg/m² que se sometieron a una cirugía abdominal. En una muestra de sangre en ayunas se determinó: glicemia, insulinemia, perfil lipídico y BDNF. Durante la cirugía se obtuvo biopsia hepática, de GS y omental para la evaluación de la expresión de la proteína por IHQ y mRNA por rtPCR y la cuantificación se realizó mediante software computacional. Para el análisis estadístico se aplicó los tests de Wilcoxon y Mann Whitney y se consideró estadísticamente significativo un $p < 0,05$.

Resultados: Se evaluó a 10 sujetos obesos (8M/2H), edad: $37,7 \pm 13,6$ años, IMC: $33 \pm 2,7$ kg/m² y 5 mujeres control, edad $44,4 \pm 3,8$ años, IMC: $22,9 \pm 2,2$ kg/m². El IMC, circunferencia de cintura, insulina en ayunas, HOMA y colesterol LDL fueron significativamente mayores en el grupo de obesos ($p = 0,005$). La expresión de la proteína de BDNF fue mayor en GV que en GS en ambos grupos ($p < 0,005$) pero, no se observó una diferencia significativa en la expresión del mRNA. No hubo diferencias entre los grupos para la expresión de la proteína y mRNA, en GS o GV. En los sujetos obesos, la expresión de BDNF en el tejido hepático fue mayor que en los controles ($p = 0,0094$). En todos los sujetos obesos se encontró esteatosis hepática.

Conclusiones: El aumento de expresión de la proteína de BDNF en la grasa visceral podría estar asociado con procesos metabólicos locales aún no dilucidados. En los sujetos obesos, la mayor expresión de BDNF hepática, probablemente se relaciona con resistencia a la insulina y enfermedad por hígado graso.

Financiado por Proyecto OAIC/2008, Hospital Clínico U. de Chile

P 101

SENSIBILIDAD AL ESTRÉS Y RESTRICCIÓN ALIMENTARIA; EXPLORANDO EL PERFIL PSICOBIOLOGICO DE LOS DIETANTES CRÓNICOS

Jaime R. Silva, Karina Jaramillo, Jenny Lagos, Luis Salazar y Jorge Sapunar

Departamento Salud Mental y Psiquiatría, Departamento Ciencias Básicas, Unidad de Endocrinología, Departamento Medicina Interna. Universidad de La Frontera.

Introducción: Los dietantes crónicos (DC; Herman y Polivy, 1980) si bien muestran una limitación crónica de la alimentación por miedo a ganar peso, bajo ciertas condiciones se sobrealimentan. Un cuerpo significativo de datos devela que el patrón restricción-sobreingesta es parte de un mecanismo de regulación afectivo, el cual se asocia al desarrollo de sobrepeso y obesidad en el largo plazo. Silva y colaboradores (2011) han propuesto un modelo psicobiológico que enfatiza la sensibilidad al estrés como condición característica de los DC. Bajo este marco conceptual en el presente estudio se compara un grupo de DC y controles en tres parámetros relevantes; genético (polimorfismo 5-HTTLPR), hormonal (cortisol am y pm) y conductual.

Método: 74 mujeres estudiantes universitarias respondieron un set de instrumentos psicométricos y completaron una prueba conductual (Iowa Gambling Task; IGT). Además se recolectó dos muestras de saliva (7:00 am y 11:00 pm). Finalmente, a cada participante se les extrajo una muestra de sangre para la genotipificación del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4.

Resultados: Los resultados muestran que los individuos con el genotipo s/s presentaban un riesgo mayor que los portadores del alelo l de ser clasificados como RE (Wald = 12.009, $p < .01$ odds ratio [OR] = 11.255 95% CI = 2.862-44.254). Así mismo, la disminución de cortisol matinal resultó ser un factor de riesgo para la clasificación de RE (Wald = 7.651, $p < .01$, OR = 18.810, 95% CI = 2.352-150.439). De hecho, los niveles de cortisol matinal interactuaron con el efecto del afecto negativo (NA) en la restricción alimentaria ($\beta = -.251$, $t(74) = -2.376$, $p < .05$). Efectivamente, la presencia de niveles elevados de NA en combinación con bajo cortisol matinal predijo niveles elevados de restricción alimentaria crónica. Finalmente, la restricción alimentaria se asoció a las variaciones en el IGT, a lo largo de los diferentes niveles de afecto negativo ($\beta = -.243$, $t(74) = -2.041$, $p < .05$). Los RE mostraron un patrón de respuesta similar a sujetos con desbalances afectivos (i.e, depresión)

Conclusiones: Aunque hay limitaciones importantes, los datos obtenidos sugieren la existencia de un perfil psicobiológico sensible al estrés en dietantes crónicos.

P 102 EMBARAZO ANTES Y DESPUÉS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

M. M. Farías, A. Cuevas, C. Barrera, M. Berry, A. Germain

Departamento de Nutrición y Cirugía Bariátrica, Clínica Las Condes.

Introducción: En Chile, el número de mujeres en edad fértil que se somete a cirugía bariátrica es elevado, dado nuestros índices de obesidad. El objetivo de este trabajo fue describir el embarazo de estas mujeres, en relación al tiempo antes de embarazarse y a parámetros obstétricos que pudiesen mejorar luego de la cirugía.

Diseño Experimental: Se diseñó un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico. Se contactó al total de mujeres en edad fértil sometidas a cirugía bariátrica desde 2006 a 2011 y se les aplicó un cuestionario de selección múltiple.

Material y Método: Se constató la presencia de embarazo antes y/o después de la cirugía, así como de cesárea y otras complicaciones del embarazo relacionadas a la obesidad (diabetes gestacional [DG], hipertensión, macrosomía, recién nacido de pretérmino). Se cuantificó el aumento de peso en el embarazo y el tiempo transcurrido entre éste y la cirugía. Se realizó un análisis descriptivo de los datos y se comparó el total de embarazos previos con aquellos posteriores a la cirugía. Posteriormente, se consideró exclusivamente a las pacientes con embarazo antes y después de la cirugía. Para cada variable se calcularon OR de prevalencia y se comparó su prevalencia entre embarazos previos y posteriores (X2).

Resultados: Se evaluaron 72 pacientes. Un 47,2% presentó embarazo sólo previo a la cirugía, un 8,3% sólo posterior a la cirugía y un 13,8% presentó embarazo previo y posterior a la intervención. La comorbilidad obstétrica más frecuente en el total de embarazos previos fue la cesárea (79%), seguida de la macrosimía y la prematuridad (ambas con 25%). Con respecto al aumento de peso, la mayoría se situó en el rango de 10 a 15 kg, seguido del rango de más de 25 kg. En los embarazos posteriores, la cesárea disminuyó a un 93%. La prematuridad y macrosomía bajaron a 18,7% y 0%, siendo esta última significativa ($p=0,02$). La DG (6,2%) e hipertensión (3,1%), mostraron tendencia a ser menores en este grupo. El aumento de peso sobre 25 kg disminuyó significativamente ($p=0,04$). Al considerar sólo a las 10 pacientes con embarazo tanto antes como después de la cirugía, encontramos una tendencia a desarrollar menos hipertensión, prematuridad y ganancia de peso sobre 20 kg.

Conclusión: En concordancia con la literatura internacional, nuestros resultados muestran una evolución benigna del embarazo posterior a la cirugía, al disminuir el riesgo de cesárea, macrosomía, prematuridad y la ganancia excesiva de peso durante el embarazo.

P 103 SEGUIMIENTO A UN AÑO POSTERIOR A REIMPLANTE DE DISPOSITIVO ENDOSCÓPICO DE BYPASS DUODENO YEYUNAL

F. Muñoz, C. Muñoz, A. Escalona, F. Pimentel, D. Turiel, C. Gómez

Departamento de Cirugía Digestiva, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Antecedentes: el dispositivo de bypass duodeno-yeyunal (DJBL, GI Dynamics, Inc., Lexington, MA) es un dispositivo implantado endoscópicamente que simula la exclusión de duodeno y yeyuno de un bypass gástrico en Y de Roux. El implante de DJBL ha sido evaluado por un año como tratamiento primario a la obesidad mórbida y a la diabetes mellitus tipo 2. El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad, pérdida de peso y cambios metabólicos posterior a un año del reimplante del DJBL.

Métodos: veinticuatro (24) sujetos obesos previamente implantados con el DJBL por 52 semanas y quienes completaron por lo menos 31 semanas de seguimiento posterior al explante del DJBL fueron invitados a participar de este estudio. Los sujetos fueron seleccionados basados en su condición médica general y hallazgos endoscópicos a las 32 semanas de seguimiento. Durante el primer implante del DJBL, estos sujetos perdieron 20.3 ± 10 kg y 43.1 ± 5.9 kg/m² de su IMC de base. El IMC al retiro y reimplante fue de 35.8 ± 4.4 y 37.7 ± 11.7 kg/m², respectivamente.

Resultados: diecinueve (19) de los 24 sujetos elegibles fueron reimplantados con un DJBL. 11 sujetos a las 32 semanas y 8 sujetos a las 50 semanas de seguimiento. Dos (2) sujetos que no pudieron ser reimplantados a las 32 semanas post explante fueron reimplantados en un segundo intento a las 52 semanas. El tiempo promedio del procedimiento y del uso de rayos X fue de $25,0 \pm 13$ y $5,0 \pm 3,5$ minutos respectivamente. No hubo complicaciones en relación al procedimiento y hubo 5 retiros endoscópicos precoces, todos correspondientes a pacientes reimplantados a las 32 semanas. En la población que completó un año, el peso corporal total perdido desde el implante y el reimplante fue de $23,5 \pm 12,9$ kg ($p < 0.0001$) y $7,6 \pm 3,8$ kg ($p < 0.0001$) respectivamente correspondiendo a un $21,7 \pm 10,5\%$ y un $8,4 \pm 4,3\%$ del peso corporal total.

Conclusión: El DJBL puede ser reimplantado en sujetos que fueron previamente implantados durante un año. El reimplante de el DJBL facilita la mantención de la pérdida de peso, pérdida de peso adicional y mejoramiento de las comorbilidades.

P 104 EPIDEMIOLOGÍA DE LA FRACTURA OSTEOPORÓTICA DE CADERA EN LOS ADULTOS MAYORES DE CHILE

Marta San Juan, Gerson Ocares, Paula Barra, Iván Quevedo

Sección Endocrinología. Departamento de Medicina Interna. Universidad de Concepción.

La fractura osteoporótica de cadera es la expresión más temida de la osteoporosis dada su alta morbimortalidad. Este tipo de fractura se presenta generalmente sobre la séptima década de la vida y varía su incidencia según sexo, raza y región del planeta. Según nuestra revisión el último reporte publicado relacionado con la epidemiología de la fractura de cadera en Chile data del 1997.

Objetivos: Actualizar los datos epidemiológicos existentes, determinando la incidencia de fractura de cadera en adultos mayores según sexo, la relación hombre mujer en la fractura osteoporótica de cadera, comparar las tasas obtenidas para establecer diferencias entre zonas geográficas y determinar la estadía hospitalaria por fractura de cadera.

Diseño: Estudio de incidencia.

Materiales y Métodos: Se estudiaron los datos de los egresos hospitalarios del MINSAL por fracturas de cadera en mayores de 65 años por sexo y por región entre los años 2006-2009. Los datos de población se obtuvieron desde los registros del INE, utilizándose las proyecciones de población estimada al 30 de junio del 2005 para el cálculo de tasas de incidencia de los años 2006 y 2007, y al 30 de junio de 2010 para los cálculos de 2008 y 2009.

Resultados: En el período 2006-2009 se registraron 24.334 fracturas de cadera en mayores de 65 años en Chile. Del total 18.698 (76,8%) eran mujeres, lo que da una relación mujer hombre de 4,3:1. La tasa de incidencia de fractura de cadera en la población adulta mayor fue de 430,8 x 100.000 habitantes. Se encontraron tasas similares en todas las regiones del país, manteniéndose una relación mujer hombre similar. Los días de hospitalización por fractura de cadera equivalen al 1,3% de todas las estadías por todas las causas. El promedio de estadía por fractura de cadera en el adulto mayor fue de 13,7 días, muy superior a la estadía hospitalaria promedio por otras causas que fue de 5,7 días.

Conclusiones: La incidencia de fractura osteoporótica de cadera del adulto mayor de nuestro país es una de las mayores de Latinoamérica, pero se ubica en el promedio a nivel mundial. La relación mujer hombre de nuestra población es similar a la de los países europeos. No encontramos diferencias relacionados con la latitud o con regiones de nuestro país que tuviesen un componente de poblaciones originales elevado.

P 105

COSTO ECONÓMICO DIRECTO DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS DE CADERA DEL ADULTO MAYOR EN EL SISTEMA DE SALUD PÚBLICA DE LA REGIÓN DEL BIO-BIO

Gerson Ocares, Paula Barra, Marta San Juan, Iván Quevedo

Sección Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción.

Introducción: La osteoporosis es una enfermedad en la cual la cantidad y la calidad del hueso están disminuidas, lo que aumenta el riesgo de fractura. Afecta a una de cada 3 mujeres y a uno de cada 5 hombres sobre los 50 años. La fractura osteoporótica de cadera es la expresión clínica más temida de la osteoporosis dada su elevada morbilidad y mortalidad. Existe escasa información que muestre el impacto económico de las fracturas osteoporóticas de cadera en el sistema público chileno.

Objetivo: Realizar un estudio de los costos directos atribuibles a la fracturas osteoporóticas de cadera en el sistema público de la región del Bio-Bío.

Método: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal analizando los egresos por fracturas de cadera en los pacientes mayores de 65 años en un periodo de 6 años (2006-2011) en el Hospital Traumatológico de Concepción. Se calculó el costo asociado a cada paciente según días cama, insumos y procedimientos según los valores correspondientes a los códigos descritos para cada intervención. No se evaluaron los costos de la rehabilitación.

Resultados: Se observó que el total de pacientes egresados por fracturas de caderas en mayores de 65 años en un periodo de 6 años un 73.9% corresponde a mujeres y un 26.1% a hombres. La edad promedio fue de 81 años (81 años en mujeres y 80 años en hombres). La edad máxima observada en mujeres fue de 103 años y en hombre de 100 años. En hombres y en mujeres se observó un mayor número de eventos sobre los 80 años de edad (53 y 60% respectivamente). El promedio de días de hospitalización fue de 13.3 días por paciente (mínimo 1 día y máximo 146 días), con un total de 13.813 días de hospitalización en los 6 años. El costo individual relacionado a día cama corresponde a \$382.400 (US\$790) en promedio por paciente. Se realizaron procedimientos quirúrgicos a los 71% de los pacientes. El costo promedio de una intervención quirúrgica por paciente corresponde a \$777.472 (US\$1606).

Conclusiones: El costo económico directo de las fracturas osteoporóticas de cadera en el adulto mayor atendido en el sistema público de la región del Bio-Bío es de US\$2396 por cada paciente hospitalizado, sin considerar los honorarios del equipo de salud, el costo administrativo, la infraestructura utilizada y la rehabilitación. Los costos directos son similares a los descritos en otros países Latinoamericanos, y significativamente inferiores a los de países desarrollados.

P 106 UTILIDAD DEL CINTIGRAMA DE PARATIROIDES EN UN HOSPITAL PÚBLICO

Nicolet Riquelme¹, Valentín Valdés¹, María Soledad Báez², Victoria Novik A.³, Claudio Opazo⁴

¹ Internos Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. ² Servicio de Medicina, Departamento Endocrinología, Cátedra de Medicina, Hospital Dr. Gustavo Fricke Viña del Mar. ³ Cátedra de Medicina Hospital Dr. Gustavo Fricke Viña del Mar, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. ⁴ Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar.

Introducción: La solicitud de Cintigrama Paratiroideo (CP) en nuestro hospital tiene indicaciones imprecisas.

Objetivos: Determinar la utilidad de los CP solicitados en Hiperparatiroidismo (HPT), describir las características clínicas y bioquímicas de estos pacientes, relacionar los valores de Parathormona intacta (PTHi) con los resultados del CP.

Materiales y método: Estudio de tipo analítico observacional retrospectivo. Se analizaron las fichas clínicas e informes de los CP de tipo SPECT realizados entre diciembre del 2004 hasta Abril del 2011. Se excluyeron pacientes en quienes no se tuvo acceso a la ficha clínica y/o no se encontraron registrados los valores de PTHi, calcio o fósforo. Se describieron las variables clínicas y bioquímicas. Se utilizó el programa Stata 10.0, se utilizaron los test de Shapiro Wilk, Chi cuadrado, Kruskal Wallis y Corrección de Bonferroni. Significativo: $p < 0,05$. Se intentó predecir el rendimiento del CP según el valor de PTHi, a través del uso de curvas ROC.

Resultados: Se analizaron 57 CP SPECT de 50 individuos (33 hombres). La etiología del HPT correspondió al HPT Terciario (HPTT) en 29 sujetos (50,87 %), HPT Primario (HPTP) 14 (24,56%) e HPT Secundario (HPTS) 14 (24,56%). La causa del HPTS fue insuficiencia renal crónica (9 casos) y déficit de vitamina D (5 casos). La edad en pacientes con HPTS fue mayor que los con HPTP o HPTT (66 versus 51 (HPTP) y 55 (HPTT) años, $p = 0,03$). Los CP fueron solicitados en su mayoría por nefrólogos (42%) y el motivo de solicitud más frecuente fue para la confirmación diagnóstica (62%). Cuando se solicitó para localización del HPT, se obtuvo un 91% de CP alterados ($p = 0,004$). Los niveles de PTHi se relacionaron con el resultado del CP ($p = 0,0001$), cuando el CP fue normal, la mediana de PTHi fue 122 pg/ml (RI 100,5-204) versus 1561 pg/ml (RI 219-2236) en los casos de CP patológico. La curva ROC obtuvo que el mayor rendimiento del CP fue con un punto de corte de PTHi de 434 pg/ml (Sensibilidad 78% y Especificidad 68%), con un área bajo la curva de 0,74.

Conclusiones: El CP fue solicitado inadecuadamente en pacientes con HPT sin indicación quirúrgica, especialmente en los con HPTS, lo cual puede disminuir el rendimiento de este examen. A mayores niveles de PTHi existió una mayor probabilidad de encontrar un CP positivo. Cuando el motivo de solicitud del CP fue la localización preoperatoria, el rendimiento fue excelente.

P 107 HIPERPARATIROIDISMO RECURRENTE: REPORTE DE UN CASO

Andrea Sepúlveda, Daniela Eugenin, Daniela Ávila, Antonella Sanguineti, Patricio Cabané

Servicio de Endocrinología Hospital Clínico Universidad de Chile y, Clínica Santa María.

Hombre 69 años, con antecedentes de hiperparatiroidismo primario (HPT) clásico (hipercalcemia, hipofosfemia, litiasis urinaria y osteoporosis) operado en 1996. La anatomía patológica: 2 adenomas paratiroides derechos superior e inferior, atrofia de la paratiroides superior izquierda. Ant. Mórbidos: diabetes Mellitus 2, HTA, estenosis aortica op., carcinoide colón op. Ant. familiares 1 hermana de 8 con HPT, se descarta NEM 1 y 2. Evoluciona con hipercalcemias leves (menor a 11 mg/dl) que se normalizan 2007. En 2012 consulta por problemas auditivos, en la evaluación preoperatorio aparece calcemia de 11 mg/dl, en el lapso de 2 meses la calcemia se eleva hasta 13,9 fosforo cae: 1,8 mg/dl y aumento progresivo de la PTHh (de 196 a 464 pg/ml). VIT D 5,26 ng/ml, calciuria de 24 hr 414. El cintigrama y la ecotomografía de tiroides confirman aumento de tamaño de la paratiroides inferior izquierda por lo que es reintervenido. Se realizó extracción del adenoma y resección del 50 % de la paratiroides superior izquierda que estaba aumentada de tamaño. La PTH turbo intraoperatoria (PTHi) disminuyó de 1998 pg/ml a 66 pg/ml con la extracción del adenoma y luego de la resección de la otra glándula disminuyó a 33 pg/ml. La biopsia definitiva concluyó: hiperplasia difusa de células principales de ambas paratiroides.

Discusión: El HPT es el estado resultante del exceso de PTH secretado autónomamente. Las principales causas de HPT son adenomas (80%), hiperplasias (15%), carcinoma (3%). El 90 % de los pacientes con HPT se resuelven con la primera paratiroidectomía. El resto de los pacientes se presenta con hipercalcemias persistentes en post operatorio inmediato o hipercalcemias recurrente aquella que se presenta por un periodo > 6 meses de normocalcemia. Las principales causas de recurrencia de un HPT es un segundo o adenoma ectópico, resección incompleta de una hiperplasia paratiroidea. Menos comúnmente se trata de carcinoma paratiroideo no diagnosticado u otro diagnostico no correspondiente a un HPT primario. Se presenta este caso dado que recidiva del HPT es poco frecuente, nuestro caso recidivó 15 años después de la primera cirugía. Clínicamente dado el nivel y aumentó rápido de PTHi impresionaba que pudiese corresponder a un carcinoma paratiroideo, que se descartó con la histología. Por otro lado queremos destacar la utilidad de la PTHi intraoperatoria dado que discrimina enfermedad uni o multiglandular y por ende predice un mejor resultado quirúrgico.

P 108

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO ECTÓPICO MEDIASTINICO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Carlos Utreras, Pamela Salazar, Elisa Millar E, Jesús Véliz, Nelson Wohlk

Departamento de Endocrinología, Hospital del Salvador. Universidad de Chile.

Introducción: El Hiperparatiroidismo primario es una patología frecuente con una incidencia de 30 casos por 100.000 personas. El 80% se debe a un adenoma de paratiroides, más del 15% a hiperplasia glandular y en raros casos a adenocarcinoma de paratiroides. Los adenomas ectópicos de paratiroides son poco frecuentes, alcanzando el 5-10% de los hiperparatiroidismos primarios, de los cuales 2% son mediastínicos. Presentamos caso de hiperparatiroidismo primario por adenoma ectópico mediastínico.

Caso Clínico: Hombre, 77 años, antecedentes mórbidos previos de HTA, ERC etapa II, fibrilación auricular. Diagnostico reciente de tumor de recto. Ingresa para resolución quirúrgica. Biopsia muestra adenoma vellosa con alto grado de displasia epitelial. Se realiza resección rectosigmoidea anterior. Cursa con encefalopatía toxica metabólica. Se pesquisa calcio total corregido de 13,7mg/dl (VN: 8,4 a 10,2), fosforo 2,2mg/dl (2,3 a 4,7). Se inicia terapia con volemicación y diuréticos sin respuesta. Finalmente se administra pamidronato 60mg. con descenso de calcio hasta 9,5mg/dl y recuperación neurológica. PTH en 1319,6 pg/ml (VN ≤ 72). Ecografía cervical: con parénquima tiroideo normal no visualizando paratiroides. TC99m-sestamibi/SPECT/CT: nódulo hipercaptante de 25mm, situado en mediastino anterior, 5cm caudal a horquilla esternal. No se identifican focos de contrastes paratiroideo hiperfuncionante en cuello. Se realiza videotoracoscopia. Se identifica lesión preaortica en mediastino anterior de 3cm, con áreas quísticas. Se reseca lesión tumoral. Biopsia compatible con adenoma paratiroideo. Control día catorce post cirugía, calcio corregido 9,6mg/dl

Discusión: Las glándulas paratiroides son más variables en su ubicación que cualquier otra glándula endocrina. Situación atribuida a la migración anormal durante la embriogénesis. La ubicación glandular ectópica puede encontrarse desde el ángulo de la mandíbula y bifurcación carotidea al mediastino anterior y pericardio. La localización y resección de glándulas paratiroides ectópicas sigue siendo un reto. No existen características clínica, bioquímicas o patológicas patognomónicas de los adenomas ectópicos. Algunos estudios los asocian con niveles de calcio más elevados al igual que el tamaño del adenoma, como también se describe en el carcinoma paratiroideo. Por otra parte niveles elevados de PTH se han asociado con mayor incidencia en algunos cánceres, como el cáncer de colon.

P 109 HIPOACONDROPLASIA Y ACANTOSIS NIGRICANS EN UNA FAMILIA

Molina Marcela¹, Moreno Regina², Paleo Francia³

¹Unidad de Endocrinología, Hospital Regional de Temuco, Departamento de Pediatría Universidad de La Frontera; ²Unidad de Genética, Hospital Regional de Temuco, Departamento de Cs. Básicas Universidad de La Frontera. ³Residente de Pediatría, Universidad de La Frontera, Temuco.

Introducción: La hipocondroplasia es un tipo sutil de displasia esquelética, caracterizada por talla baja desproporcionada, con acortamiento de extremidades, macrocefalia e hiperlordosis semejante a la acondroplasia pero de manifestación más leve y variable, heredado de forma autosómico dominante y en la mayoría de los casos, producido por mutaciones del gen del receptor 3 del Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGFR3). La acantosis nigricans (AN) es un trastorno proliferativo epidérmico con hiperqueratosis que se manifiesta por placas aterciopeladas y marrones en zonas de pliegues, aunque ocasionalmente puede verse afectadas otras zonas. Su variante familiar ha sido reconocida como parte de algunas alteraciones genéticas que involucran la mutación del gen FGFR3. La asociación de mutación del gen FGFR3 con acantosis nigricans se ha reconocido en síndromes como SADDAN que es una condición clínica grave y letal y Crouzon con AN. Hace pocos años se reconoció y describió la entidad clínica de hipocondroplasia con acantosis nigricans debido a mutación K650Q en gen FGFR3.

Caso Clínico: Se describe una familia compuesta por madre, hijo de 10 años e hija de 2 años de distinto padre, con fenotipo de hipocondroplasia con acantosis nigricans. Se realizó estudio radiológico que resultó compatible con hipocondroplasia y estudio bioquímico que descartó causa metabólica de la AN en madre y su hijo. La hermana menor presenta también talla baja con acantosis nigricans de inicio precoz (Peso 9.45Kg- Talla 73.5cm sp0.01- DE -3.69). Está pendiente realizar estudio molecular en esta familia.

Discusión: Las distintas mutaciones en el gen FGFR3 afectarían de distinta forma la actividad del receptor, lo que resultaría en las distintas entidades clínicas. El reconocimiento clínico de esta rara entidad es importante para orientar el estudio etiológico de un paciente con talla baja, ya que desde hallazgos clínicos y antecedentes familiares se puede tener un alto índice de sospecha de una entidad poco común asociada a talla baja y así orientar su estudio y seguimiento, y realización de estudio molecular para confirmación diagnóstica.

P 110 OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA JUVENIL SEVERA. REPORTE DE UN CASO

Jeannette Linares¹, María Isabel Hernández¹, Ximena Gaete^{1,2}, Verónica Mericq¹

¹ Instituto de Investigaciones Materno Infantil, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ² Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Introducción: la osteoporosis idiopática juvenil (OIJ) es una entidad rara, caracterizada por una forma primaria de osteoporosis, transitoria, no heredada, de presentación temprana con fracturas vertebrales y/o metafisiarias y cuyo diagnóstico debería ser de descarte.

Caso clínico: niño de 8 años, derivado a neurología por alteración de la marcha. Desde los 6 años, refiere talalgia a derecha asociada a marcha dificultosa y trofismo disminuido en extremidades inferiores. Evaluado a los 6 años 4 meses, sin compromiso neurológico, cintigrama óseo muestra apofisitis del calcáneo. Inicia rehabilitación que el paciente rechaza por dolor. Por persistencia de síntomas, evaluado un año después, radiografía de tobillo muestra severa osteopenia, siendo derivado a endocrinología infantil. Sin historia de fracturas ni fármacos. Ingesta adecuada de calcio y exposición diaria al sol. Al examen físico: cifosis, marcha inestable, trofismo disminuido en extremidades inferiores, escleras y dientes normales, rosario costal (-), ensanchamiento de metafisis (-), genitales prepuberales. Laboratorio: fosfatasa alcalina (FA) 300 U/L, calcio 9 mg/dl, fósforo 4,9 mg/dl, PTH 17,3 pg/ml, 25 OH vitamina D 15,3 ng/ml. Función renal, gases, perfil hepático, hemograma normales. Estudio de esqueleto completo: múltiples fracturas vertebrales por compresión, osteopenia generalizada. Densitometría ósea (DMO): columna lumbar L2-L4 0,345 gr/cm² Z score -4,2; cuello femoral derecho 0,299 gr/cm² Z score -4,16, cuello femoral izquierdo 0,361 gr/cm² Z score -3,54. Resonancia magnética columna: fracturas por compresión de vértebras lumbares y torácicas bajas, sin infiltración ni masas adyacentes. Biopsia ósea: ausencia de actividad de osteoblastos y osteoclastos, remplazo focal de médula ósea por tejido fibroso, sin infiltración histiocítica. Conclusión: osteoporosis.

Evolución: inicia rehabilitación, corsé, ingesta de lácteos más calcio (1000 mg/día) y vitamina D 2000 UI al día. Controlado a los 6 meses, laboratorio de metabolismo calcio fósforo normal y mejoría de 25OH vitamina D. DMO sin cambios importantes.

Conclusión: la OIJ debería ser uno de los diagnósticos diferenciales y de descarte frente a un paciente con osteoporosis generalizada en la niñez. La gravedad de su presentación es variable, aunque su pronóstico es favorable, en los casos severos, la deformidad ósea puede persistir.

P 111

SINDROME DE MC CUNE-ALBRIGHT: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO CON 20 AÑOS DE EVOLUCIÓN: ENDOCRINOPATÍAS HIPERFUNCIONANTES Y DISPLASIA ÓSEA CRANEAL

Ana Luisa Plaza, Fernando Molt, Valentina Riquelme, Fernando Blumel

Servicios de Medicina y Neurocirugía, Hospital de Coquimbo. Servicio Radiología IMATEC.

El síndrome de McCune Albright (SMA) es infrecuente. Se caracteriza por la tríada: displasia fibrosa poliestotica (DFP)), manchas café con leche (MCL) y endocrinopatías hiperfuncionantes, resultado de una mutación somática del gen codificador de la proteína G. Tiene escasas herramientas terapéuticas especialmente para la DFP que puede ser agresiva, cursando con dolor invalidante, fracturas, atrapamientos nerviosos, trastornos de audición, visión y deformidad facial. El objetivo de este caso clínico es reportar la evolución de este síndrome de difícil manejo.

Caso: mujer de 20 años con pubertad precoz y desarrollo de caracteres sexuales secundarios en la infancia. Se inicia tratamiento con análogos de GnRh a los 5 años de edad. Primer cuadro de Displasia ósea en fémur izquierdo a los 10 años que se trata con fisioterapia. Abandona controles, solo en terapia conductual los últimos años. Consulta actualmente por cefalea persistente y progresiva, e historia de oligo-menorrea.

Examen Físico: facie simétrica, peso 63K, talla: 1,52m, MCL en región cervical, sin galactorrea, sin cambios acrales.

Resultados: Exámenes: Prolactina 1045 ng/ml, Gh: 5.5ng/ml, (no frena con carga de glucosa) IGF1: 649 ng/ml, LH: 0,1 mUI /ml, FSH: 0.24 mUI/ml, Estradiol 17-beta: 72,3 pg/ml, H. tiroideas, cortisol, ACTH, Ca, P, PTH y exámenes generales normales.

Imágenes: TAC de senos paranasales y base del cráneo: DFP del hueso esfenoidal, temporal, frontal y peñasco derecho con ocupación del seno esfenoidal y desviación nasoseptal obstructiva, compromiso del conducto vidiano, agujero redondo y estrechamiento de la fosa pterigopalatina. RNM de cerebro: tumor selar de 15 mm. con extensión paraselar izquierda e invasión del seno cavernoso, comprometiendo carótida ipsilateral. Se inició tratamiento con cabergolina 2 mg /sem, Octreotide 20 mg/m, y pamidronato de 90mg IM. Evoluciona con mejoría de la cefalea y reglas regulares. Prolactina control: 92 ng/ml. IGF-1: 650 ng/ml Conclusiones: Paciente con acromegalia y hiperprolactinemia tumoral secundarias a macroadenoma. Se considera la terapia primaria con cabergolina y octreotido dada la dificultad de un abordaje neuroquirúrgico por las lesiones de DFP que comprometen el cráneo. Se describe que estas lesiones suelen entrar en remisión en etapa post puberal, pero en pacientes con tumor de Gh las lesiones pueden activarse en edad adulta y tener un curso más agresivo, como nuestra paciente.

ÍNDICE DE AUTORES

A

Abarca MC	P 70
Acevedo I	TL 2
Agarwal A	TL 22
Aglony M	TL 20, P 35, P 38
Agreda LH	P 69
Agreda VE	P 69
Aguilar N	P1
Alanís M	TL 5
Alarcón C	P 74
Alba F	P 54
Albiña P	P 91
Alcántara L	P 19
Alcázar ML	P 27, P 32, P 66
Aliste M	P 87
Allende F	TL 18, TL 25, P 5
Álvarez C	P 63, P 64
Amigo L	P 41, P 48
Andrews M	TL 2, TL 23, P 3
Anzieta J	P 30
Arancibia C	P 2
Aranda M	P 85
Araya A	P 33
Araya V	P 22, P 60, P 100
Areny R	P 87
Arias M	P 20, P 61, P 62
Arias T	P 11, P 12
Arredondo M	TL 2, TL 23, P 3
Arredondo M	TL 23
Arreguín A	TL 21
Arroyo P	TL 17
Arteaga A	P 97
Arteaga E	TL 13, TL 15, P 73
Asenjo S	TL 4, TL 24, P 40, P 83, P 85
Atkinson M	P 20, P 61, P 62
Ávalos C	P 38, P 39
Ávila A	TL 9
Ávila D	P 15, P 23, P 75, P 93, P 107
Awad MF	P 41, P 48

B

Báez MS	P 7, P 106
Baltasar JI	P 76
Bancalari R	P 35, P 38, P 51
Barberan M	P 75, P 95
Barrera D	TL 16

Indice de Autores

Barra P	P 104, P 105
Barrera A	P 34
Barrera C	P 102
Barrera O	P 2
Bastías J	P 68
Baudrand R	TL 16, TL 25, P 5
Bello F	P 20, P 61, P 62, P 74
Berkowitz L	P 47
Berríos V	P 66
Berrocal I	P 22, P 60
Berry M	P 102
Bertrán C	P 79
Bilbao V	P 67
Blumel F	P 111
Bollmann J	TL 28
Bolte L	P 38
Borgna V	P 26, P 29
Boric MA	TL 6, TL 26
Borona V	P 28
Bouloux PM	P 51
Brantes S	P 78
Brañez J	P 49
Busso D	P 47, P 48
Bustos P	TL 4, TL 24, P 83, P 85
C	
Caamaño E	P 22
Cabané P	TL 11, P 107
Cabrera P	P 58, P 59
Campino C	TL 16, TL 18, TL 19, TL 20, TL 25, P 5, P 25, P 35, P 38
Campos C	P 64
Campos L	P 74
Campusano C	TL 14, P 11, P 12, P 50
Candia M	P 20, P 61, P 62
Canessa V	P 65
Cano F	TL 10
Carpio JD	P 30
Carrasco F	TL 3, TL 9
Carrasco A	P 57
Carrasco C	TL 29, P 89, P 91, P 92
Carrillo D	P 33
Cartes C	TL 5
Carvajal A	P 54
Carvajal C	TL 16, TL 18, TL 19, TL 20, TL 25, P 5, P 25, P 35, P 38
Carvajal J	P 72

Indice de Autores

Carvajal R	P 54
Cassorla F	TL 1, TL 6, TL 7, TL 8, TL 30
Castillo C	P 19
Castillo O	P 26, P 28, P 29
Castro A	TL 1, TL 27
Castro JJ	TL 6, TL 7, TL 8, TL 26
Cataldo R	P 97
Cattani A	P 33, P 84
Cautivo K	P 44
Cavada G	P 6
Cea G	P 30
Celis-Morales C	P 63, P 64
Céspedes A	P 74
Chalmers S	P 45
Cid MP	P 23
Cifuentes M	TL 21, P 5
Codner E	TL 1
Cofré G	P 19
Concha L	P4
Contente C	P 58, P 59, P 71
Contreras R	P 70
Contreras S	P 48
Cordero F	P 17, P 60, P 75, P 77
Cortés F	P 82
Cortés V	TL 22, P 44, P 98
Cortínez A	P 54
Crisosto N	P 9, P 10, P 24, P 56
Cuevas A	P 102

D

D`Espessailles A	P 43, P 46
Datan M	P 51
Del Campo G	P 37
Delgado GA	P 69
Delgado J	P 11
Delucchi A	TL 10
Devoto L	P 53
Díaz E	P 9, P 10, P 24, P 57
Díaz R	TL 29, P 78, P 88, P 90, P 94
Domínguez JM	P 11, P 12
Domínguez M	P 9, P 10, P 24
Donoso G	P 10
Doren A	P 49
Dossi C	P 43
Durruty P	P 4, P 8

Indice de Autores

E

Ebensperger M	TL 27
Echiburú B	P 56
Eisen D	P 75, P 77
Encina G	P 13
Erlj D	P 87
Escalona A	P 86, P 103
Escudero D	P 42
Espi L	P 37
Espinosa A	TL 3
Espinoza J	TL 11
Espinoza N	P 99
Eugenin D	P 15, P 23, P 93, P 107

F

Fardella C	TL 16, TL 18, TL 19, TL 20, TL 25, P 5, P 25, P 35, P 38
Farías C	P 68
Farías M	P 102
Ferrada C	P 14, P 38
Fidel A	TL 16, TL 19, TL 20
Florenzano P	P 31
Flores F	P 88
Flores M	P 63, P 64
Flores P	P 94
Florez M	TL 27
Franco G	P 82
Friso S	P 25
Fuentes A	TL 26, P 53
Fuentes C	TL 16, TL 18, TL 19, TL 20, TL 21, TL 25, P 5

G

Gabler F	TL 26
Gac P	P 17
Gaete X	TL 30, P 52, P 55, P 80, P 110
Galgani J	TL 3, P 2
Gallardo V	P 6, P 34
García A	P 27, P 32, P 66
García de los Ríos M	P 4
García H	P 14, P 33, P 35, P 38, P 39, P 81, P 84
García M	P 78, P 90
García R	P 52
García-Díaz DF	P 96
Garfias C	P 6, P 34
Garg A	TL 22

Indice de Autores

Garrido B	P 68
Germain A	P 102
Gleisner A	P 40
Godoy C	P 27, P 32, P 33, P 66, P 84
Godoy P	P 55, P 82
Goldenberg D	P 98
Gómez C	P 86, P 103
Gómez P	P 8
González A	P 8
González G	TL 29
González H	TL 13, TL 14
González M	TL 10
González MI	P 58, P 59, P 71
González P	P 22
González T	P 97
González-Mañán D	P 42, P 46
Goñi I	TL 13
Gregory L	P 51
Grob F	P 33
Guarini P	P 25
Guzman S	P 50

H

Hasson D	P 42
Henríquez C	P 64
Hernández MI	P 99, P 110
Hernández P	P 9, P 10, P 24
Herrera C	P 7
Hidalgo P	TL 26
Hodgson MI	P 98
Hormazábal D	TL 2
Horton J	TL 22
Hu Y	P 51
Huete I	P 91
Hurtado C	P 13

I

Incer A	P 79
Innocenti C	P 58, P 59
Innocenti F	P 58, P 59
Inostroza J	TL 5
Iñiguez G	TL 1, TL 6, TL 7, TL 8, TL 9
Irrázabal C	P 6

Indice de Autores

J

Jaimovich R	P 60
Jara L	P 87
Jara V	P 46
Jaramillo K	P 101
Jesam C	P 53
Jiménez B	P 9, P 10, P 24, P 95, P 96
Jiménez M	P 31
Jiménez MJ	P 67
Johnson MC	TL 6, TL 7, TL 8, TL 26
Jonna A	P 69

K

Krause E	P 30
Kronberg U	P 13

L

Lacourt P	P 27, P 32, P 39, P 66, P 84
Ladrón de Guevara A	P 9, P 10, P 24, P 56
Lagos C	TL 16, TL 18, TL 19, TL 20, TL 25, P 5, P 19
Lagos J	P 101
Lagos M	TL 17
Lanas A	TL 11, P 17, P 22, P 75, P 77
Landerer E	P 26, P 28, P 29
Lanzarini E	P 100
Lara I	P 75, P 77
Lardone M	TL 27
Leiva E	P 45
Leiva P	P 43
León A	TL 13
Leonelli G	TL 3
Lermenda E	P 58, P 59
Letelier A	P 13
Lezcano FG	P 50
Liberman C	P 77
Linares J	P 80, P 99, P 110
López G	P 8
López P	TL 1, P 10
Lorenzo C	P 96
Loureiro C	P 35, P 38
Luna JA	P 23
Lyng T	P 72

Indice de Autores

M

Macaya R	P 49
Margozzini P	TL 15, P 72
Maripangui M	P 100
Martelo G	P 47
Martínez- Aguayo A	TL 16, TL 17, TL 20, P 33, P 35, P 38, P 72, P 84
Martínez C	P 21, P 93
Martínez D	TL 1
Martínez R	TL 13, TL 14
Martínez T	P 74
Massardo T	P 22, P 60
McCabe M	P 51
Mella G	TL 17
Mendoza C	P 84
Mericq V	TL 6, TL7, TL 8, TL 9, TL 10, TL 28, P 53, P 99, P 110
Merino P	TL 1, TL 28, P 52, P 53
Mezzano G	P 21
Michaland S	P 87
Michea L	TL 10
Millar E	TL 29, P 78, P 88, P 90, P 94, P 108
Miranda C	P 54
Miranda D	P 9
Miranda E	P 58, P 59
Moisan R	P 58, P 59
Molina M	TL 5, P 109
Molt F	P 111
Montecinos B	P 19
Montes R	P 13
Morales C	TL 11
Morales F	TL 30
Morales M	P2
Morales R	P 96
Moreno R	P 109
Mosquera MT	P 76
Mosso L	TL 13, TL 15, P 11, P 12, P 72
Mujica V	P 19
Mullins MJ	P 13
Munizaga C	P 18
Munizaga F	P 18
Muñoz C	P 103
Muñoz F	P 86, P 103
Muñoz R	P 19
Muñoz S	TL 5, TL 24, P 16, P 40

Indice de Autores

N

Nanjari R	P4
Navarro C	P 19
Neira V	P1
Novik V	P 7, P 106

O

Ocaranza P	TL 30
Ocares G	P 104, P 105
Olivieri O	P 25
Olmos P	P 47
Opazo C	P 106
Orellana P	P 33
Orellana X	P 100
Orias J	P 83
Ortiz JA	P 72
Osorio F	TL 11, P 75, P 77
Ossandon C	P 96
Owen G	TL 16, TL 20, TL 25, P 5

P

Páez V	P 79
Paleo F	P 109
Paolucci RA	P 76
Pattini P	P 25
Paulsen C	P 100
Peña V	TL 8
Pereira C	P 9, P 10, P 24, P 56
Pérez G	P 9, P 10, P 24, P 95
Pérez-Bravo F	TL 1, P 56
Pimentel F	P 86, P 103
Pineda J	TL 5
Pineda P	TL 11, P 17
Pinto V	TL 10
Piottante A	TL 27
Pittaluga E	TL 9
Plaza AL	P 111
Poggi H	TL 17
Pollak F	P 2
Prat H	P 60

Q

Quevedo I	P 104, P 105
Quiñones V	P 48
Quitral V	P 96

Indice de Autores

R

Ralph C	P 4
Ramos C	TL 12
Ramírez R	P 63, P 64
Recabarren M	P 57
Recabarren SE	P 57
Reyes C	P 31
Reyes M	TL 21
Reyes ML	TL 10
Riffo B	P 40
Riffo P	P 36
Rigotti A	P 41, P 47, P 48, P 97
Ríos R	P 53
Riquelme N	P 106
Riquelme V	P 111
Rivas R	P 70
Roa JC	P 16
Rodríguez R	P 97
Rojas D	P 78, P 88, P 90, P 94, P 95
Rojas MP	P 72
Rojas N	P 65
Rojas-García PP	P 57
Romeo E	TL 17
Romero C	P 54, P 100
Romero M	P 20, P 61
Romero P	P 81, P 84
Rubio C	P 4
Rumie K	P 27, P 32, P 39, P 66, P 84

S

Saavedra J	P 87
Sáez K	TL 4, TL 24, P 40, P 83, P 85
Salas P	TL 10
Salazar L	P 101
Salazar P	P 88, P 90, P 108
Salazar V	P 17
Saldías N	P 75, P 77
San Juan M	P 104, P 105
San Martín C	P 68
Sandoval D	P 57
Sanguinetti A	P 107
Sanhueza L	P 4
Santander N	P 48
Santos JL	P 2, P 97, P 98
Sanzana G	P 8

Indice de Autores

Sapunar J	TL 5, TL 24, P 1, P 16, P 17, P 40, P 101
Schwartz R	P 13
Sepúlveda A	P 15, P 23, P 93, P 107
Sepúlveda C	TL 9, P 34
Sepúlveda MF	P 11, P 12, P 73
Serrano V	P 97
Silva J	P 101
Sir-Petermann T	P 56, P 57
Slaibe L	P 32, P 66
Smalley S	P 97, P 98
Solar A	TL 13
Solari S	TL 15, TL 16, TL 18, TL 19, TL 20, TL 25, P 5, P 72
Soto N	TL 2, P 3
Sotomayor K	P 30, P 36, P 79
Sovino H	TL 26
Suazo C	P 6
Suazo V	P 11, P 12, P 73

T

Tapia A	TL 16, TL 18, TL 19, TL 20, TL 25, P 25
Tapia E	P 24
Tapia G	P 42, P 43, P 45, P 46
Tapia V	TL 11, P 100
Téllez R	P 31
Tichauer J	P 5
Tobar C	P 68
Toledo K	TL 4, P 85
Torres A	TL 6
Torres E	TL 7, TL 8
Torres G	P 96
Torres M	TL 26
Trejo P	TL 15, P 50
Trincado P	P 13
Turiel D	P 86, P 103

U

Udali S	P 25
Ugarte F	P 6, P 34
Ulloa N	P 40
Unanue N	P 52, P 55, P 80, P 82
Urquidi C	TL 9
Urra S	TL 13
Utreras C	TL 12, P 94, P 108

Indice de Autores

V

Valderas JP	P 2
Valdés C	P 52, P 80
Valdés V	P 106
Valdevenito R	TL 27
Valdivia C	TL 16, TL 18, TL 19, TL 20, TL 25, P 5, P 25
Valdivia J	P 7
Valenzuela F	TL 14, P 11
Valenzuela P	P 21
Valenzuela R	P 42
Vantman D	P 54
Vantman D	P 54
Varela P	P 45
Vargas M	P 19
Vargas R	P 8, P 67
Vargas S	TL 13
Vásquez F	P 9, P 10, P 24
Vásquez K	TL 3
Vásquez P	P 82
Vásquez T	P 1
Vecchiola A	TL 18, TL 19, TL 20, TL 25, P 5
Veis H	P 54
Véliz J	TL 12, TL 29, P 78, P 88, P 90, P 94, P108
Véliz L	TL 13
Vial G	P 13
Vidal I	P 26, P 28, P 29
Villanueva ME	P 100
Villanueva P	P 89, 91, P 92
Villanueva S	P 34
Villarroel P	TL 21
Villaseca P	P 49
Vinet M	P 83
Vitali H	P 19
Vorphal A	P 57

W

Wiener R	P 37
Willshaw ME	P 37, P 99
Wohlk N	TL 12, TL 29, P 78, P 88, P 90, P 94, P 108
Wolff C	P 4

Indice de Autores

Y

Yizmeyian A P 34

Z

Zanolli M P 33

Zapata MI P 45

Zapata V P 87

Zárate A P 91

Zoroquiain P P 50

Zúñiga C P 63

El Comité Organizador agradece a sus Auspiciadores, quienes han contribuido efectivamente a la realización de este evento.

Auspiciadores

ABBOTT LABORATORIES DE CHILE | ALATHEIA MEDICAL S.A. | ALIANZA ASTRAZÉNECA - BRISTOL MYERS SQUIBB

ALIANZA ELI LILLY-BOEHRINGER INGELHEIM | BD MEDICAL – DIABETES CARE | GADOR LTDA.

JOHNSON & JOHNSON | LABORATORIO BAGÓ DE CHILE S.A. | LABORATORIO CLÍNICO INTEGRAMÉDICA

LABORATORIO CHILE | LABORATORIO PASTEUR S.A. | MERCK SERONO | MERCK SHARP & DOHME

NOVONORDISK | NESTLÉ CHILE S.A. | NOVARTIS CHILE S.A. | ROCHE CHILE LTDA.

ROYAL PHARMA | SANOFI | SP MEDICAL-MEDTRONIC | TECNIGEN S.A.

Patrocinios

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 VALPARAÍSO | UNIVERSIDAD DE LOS ANDES



Eutirox tiene 11 presentaciones
para los requerimientos de cada paciente

»» Butterfly Effect ««

A woman in a white long-sleeved shirt is sitting in a meditative lotus position. Behind her is a large, glowing purple butterfly. The butterfly's wings are composed of various colored squares, each containing a dosage of Euthyrox. The background is a dark purple gradient.

Dosage
150 µg
125 µg
112 µg
137 µg
100 µg
25 µg
50 µg
75 µg
175 µg
88 µg
200 µg



Metformina clorhidrato

Comprimidos de liberación prolongada 500 mg, 750 mg y 1000 mg

Desde el diagnóstico temprano
para una protección cardiovascular
a largo plazo.



Protección cardiovascular mejorada ^(2,3)

Metformina reduce el riesgo relativo de eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (UKPDS) ⁽²⁾
32% de disminución de riesgo de complicaciones relacionadas con diabetes ($p=0,002$). ⁽²⁾
42% de disminución de riesgo de muertes relacionadas con diabetes ($p=0,017$). ⁽²⁾
39% de disminución de riesgo de infarto al miocardio ($p=0,01$). ⁽²⁾

Beneficios cardiovasculares perdurables – el efecto legado ⁽³⁾

Después de finalizado el estudio intervencional UKPDS, el seguimiento post estudio mostró que los niveles de HbA1c convergieron, tanto para el grupo metformina y estilo de vida. ⁽³⁾
A pesar de esto, en el grupo metformina, la protección cardiovascular se mantuvo hasta por 10 años. ⁽³⁾

Potente Control Glicémico ⁽²⁾

Manejo del Peso ⁽¹⁾

En contraste con la mayoría de los agentes antidiabéticos, metformina es asociada con un peso estable o una baja de peso leve. ⁽¹⁾

Referencias:

- 1.- Nathan DM et al. *Diab Care* 2009; 32 (1):193-203.
- 2.- UKPDS 34 *Lancet* 1998;352:854-865.
- 3.- Holman RR et al. *NEJM* 2008;359 (15):977-89.

Merck Serono
Living science, transforming lives

