

## Adelantos recientes en genética molecular y presentación clínica de la deficiencia de 21-hidroxilasa



Frida Kahlo, «Mis abuelos, mis padres y yo», óleo sobre metal, 1936.

«La deficiencia de 21-hidroxilasa es una de las enfermedades hereditarias autosómicas recesivas más comunes en los seres humanos. En el presente artículo se describen su incidencia, clasificación, fisiopatología, genética molecular, diagnóstico y fenotipo».

Eftihios Trakakis, Columnista Experto de SIIC, Atenas, Grecia

### Expertos invitados

Artículo original

#### Adelantos recientes en genética molecular y presentación clínica de la deficiencia de 21-hidroxilasa

Eftihios Trakakis, Atenas, Grecia. Pág. 3

#### Novedades seleccionadas

**Riesgo de insuficiencia adenohipofisaria posterior a lesión cerebral por traumatismo**  
Clinical Endocrinology. Pág. 9

**Imágenes retrodispersas integradas de las arterias carótidas en pacientes con hipotiroidismo subclínico**  
Clinical Endocrinology. Pág. 9

**El tiempo hasta el inicio de la terapia insulínica no puede emplearse para definir la diabetes autoinmune latente del adulto**  
Diabetes Care. Pág. 10

**La leche materna es fuente de leptina, grelina y adiponectina**  
Clinical Nutrition. Pág. 11

**Expresión cardíaca de ARNm de IGF-I y de receptores de hormona de crecimiento en niños con cardiopatías congénitas**  
Journal of Endocrinological Investigation. Pág. 11

**Influencia de la parathormona en el recambio óseo y la mortalidad de ancianos con hipovitaminosis D**  
Clinical Endocrinology. Pág. 12

**Asociación entre estudios de función hepática, componentes del síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular**  
Diabetic Medicine. Pág. 14

**Utilidad potencial de las células progenitoras endoteliales en el tratamiento de la vasculopatía diabética**  
Diabetes, Obesity and Metabolism. Pág. 14

**Las isoflavonas de soja atenúan la pérdida ósea en mujeres menopáusicas**  
Clinical Nutrition. Pág. 15

**Relación entre el puntaje del síndrome metabólico y la gravedad angiográfica de la enfermedad coronaria**  
International Journal of Clinical Practice. Pág. 15

**Efecto de las tiazolidindionas sobre los niveles séricos de adiponectina**  
Diabetes, Obesity and Metabolism. Pág. 16

**La disfunción eréctil puede ser la expresión de trastornos en otras áreas de la salud**  
International Journal of Clinical Practice. Pág. 17

**La disminución de los niveles de testosterona en hombres diabéticos se asocia con la resistencia a la insulina**  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Pág. 17

**Efectos a largo plazo de la metformina en niñas de bajo peso al nacer con pubarquia temprana**  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Pág. 18

**Relación entre grasa visceral y esteatosis hepática no alcohólica en adolescentes obesos**  
Digestive and Liver Disease. Pág. 19

**Discrepancia entre los valores de hormona de crecimiento y factor de crecimiento I similar a la insulina en los pacientes con acromegalia**  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Pág. 20

Más novedades págs. 21-26



Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica

**Presidente**  
Rafael Bernal Castro  
**Dirección Científica**  
Marcelo Corti

**Claves de Endocrinología**  
Suplemento de Salud(i)Ciencia  
es una publicación de SIIC

**Dirección Científica**  
Oscar Levalle

Programa SIIC de Educación Médica  
Continuada (PEMC-SIIC)

**Consejo Superior**

http://www.siic.salud.com/main/siiconsu.htm

Elias N. Abdala, Miguel Aieavato, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi <sup>1</sup>, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Juan C. Chachques, Reinaldo Chacón, Marcelo Corti, Carlos Crespo, J. G. de la Garza, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas <sup>1</sup>, Jorge García Badaracco, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jáimovich, Silvia Jovtis <sup>1</sup>, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos A. Mautilen, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, A. Monchablon Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu, Eduardo Pro, María Esther Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulamjan, Norberto Terragno, Roberlo Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentiniuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi.

**Las obras de arte han sido seleccionadas de SIIC Art Data Bases:**

Pág. 9 - George Bellows, «Espejador en lo de Sharkey», óleo sobre tela, 1909; pág. 11 - Frida Kahlo, «Mi nana y yo», óleo sobre metal, 1937; pág. 12 - Zacarías González, «La fachada soleada» (detalle), óleo sobre tela, 1977; pág. 15 - Josp Generalic, «El toro sobre el arroyo» (detalle), óleo sobre vidrio, 1973; pág. 17 - Roy Lichtenstein, «En el coche», óleo sobre tela, 1963; pág. 19 - Enrique Grau, «Las tres gra-cias», óleo sobre tela, 1963; pág. 21 - Alex Katz, «Mañana de enero», óleo sobre tela, 1992.

**SIIC, Consejo superior**

Avda. Belgrano 430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901  
comunicaciones@siic.salud.com

Los textos de *Claves de Endocrinología* han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases*. Con excepción de los artículos escritos para SIIC, firmados por sus autores, las demás novedades científicas fueron resumidas objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que resumen.

Los contenidos científicos de *Claves de Endocrinología* son responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales.

Prohibida su reproducción total o parcial. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 272918. Hecho el depósito que establece la ley N° 11.723. ISSN 1667-8982.

Impreso en G.S. Gráfica, San Luis 540, Avellaneda, Bs. As. Tel.: 4228-6682.



Información adicional en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com):  
otros autores, conflictos de interés, etc.



Artículo completo en  
[www.siic.info](http://www.siic.info)

## Expertos invitados

SIIC publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.

# Adelantos recientes en genética molecular y presentación clínica de la deficiencia de 21-hidroxilasa



Eftihios Trakakis, Columnista Experto de SIIC  
Researcher, National School Public Health, University of Athens, Atenas, Grecia

### Abstract

*Congenital adrenal hyperplasia due to deficiency of the enzyme 21-hydroxylase (21-OH), is distinguished in its classical and non-classical form and it is also one of the most common autosomal recessive inherited diseases in humans. The classical form appears in a rate between 1:5 000 and 1:15 000 among the live neonates of North America and Europe while the non-classical form occurs in approximately 0.2 percent of the general white populations. Three alleles are associated with the 21-OH locus and can be combined in various ways to individuals who are either unaffected, heterozygote carriers, or affected with classical or non-classical disease. Variable signs and symptoms of hyperandrogenism are common to both types of the disorder. The significant advances in molecular biology and gene analysis over the past two decades have led to the development of novel sensitive methods of DNA analysis and study, such as polymerase chain reaction and southern blot analysis. Thus it has been revealed that the synthesis of 21-OH is controlled by two genes, the active CYP21B gene and the CYP21A pseudogene. All three forms of the disease have a known sequence of gene changes owing to mutations in isolated proteins or whole series of genes owing to translocations or deletions of genetic material.*

**Key words:** congenital adrenal hyperplasia, genetics, clinical presentation, 21-hydroxylase deficiency



Artículo completo en inglés (*full text*), bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

### Introducción

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), producida por una deficiencia de la enzima suprarrenal 21-hidroxilasa (21-OH), es un trastorno hereditario autosómico recesivo del metabolismo de los esteroides y se divide en las formas clásica y no clásica.<sup>1</sup> El bloque de la 21-OH es la forma más frecuente de HSC (90% de los casos), la causa más habitual de ambigüedad sexual y la causa endocrina más frecuente de muerte neonatal.<sup>2</sup> La prevalencia de estos trastornos es alta; se calcula que la HSC afecta a alrededor de 1 en 1 000 mujeres de raza blanca de origen no judío. Se estima que la heterocigosis para la deficiencia de 21-OH afecta aproximadamente a 1 de cada 60 individuos de la población blanca general de origen no judío,

### Resumen

La hiperplasia suprarrenal congénita debida a una deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa (21-OH) se distingue en sus formas clásica y no clásica y también es una de las enfermedades hereditarias autosómicas recesivas más frecuentes de los seres humanos. La forma clásica se presenta con una tasa de 1:5 000 a 1:15 000 entre los recién nacidos vivos de Estados Unidos y Europa, mientras que la forma no clásica se presenta normalmente en el 0.2% de la población blanca general. Tres alelos se asocian con el locus de 21-OH y pueden combinarse de distintas formas en los individuos que no están afectados, aquellos que son portadores heterocigotas o los que están afectados por la enfermedad clásica o no clásica. Los signos y síntomas variables de hiperandrogenismo son comunes a ambos tipos de trastornos. Los adelantos importantes en biología molecular y análisis genético de las últimas dos décadas han conducido a la creación de nuevos métodos sensibles para el análisis y el estudio del ADN, como la reacción en cadena de la polimerasa y el análisis por Southern blot. Por lo tanto, se ha descubierto que la síntesis de 21-OH está controlada por dos genes, el gen CYP21B activo y pseudogén CYP21A. Las tres formas de la enfermedad tienen una secuencia conocida de cambios genéticos debidos a mutaciones en proteínas aisladas o series completas de genes a causa de translocaciones o deleciones de material genético.

**Palabras clave:** hiperplasia suprarrenal congénita, deficiencia de 21-hidroxilasa, genética, presentación clínica

aunque puede afectar hasta a 1 de cada 3 judíos askenazis.<sup>3</sup> En los países mediterráneos la frecuencia de este trastorno enzimático es bastante alta (de 1:27 en los israelíes a 1:333 en los italianos), mientras que en la población blanca, en general, la frecuencia de este error innato del metabolismo es de sólo 1:400.<sup>3-5</sup> La incidencia de la deficiencia de 21-OH entre las mujeres hirsutas varía entre el 1.2% y 20%.<sup>6-8</sup> La disparidad de estos hallazgos podría deberse a la variabilidad del gen de la 21-OH en diferentes poblaciones, a la variabilidad de los protocolos de estudios y a la falta de similitud de las poblaciones de pacientes en los diferentes estudios. Actualmente se sabe que la síntesis de 21-OH está controlada por dos genes, el CYP21A, activo (CYP21B) y el pseudogén CYP21A,P (CYP21A, CYP21P). Este gen se localiza en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3) dentro del complejo de histocompatibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA).<sup>2,9-11</sup> Este gen se expresa principalmente en la zona glomerulosa y la zona fasciculada pero se detectó 21-hidroxilación extrarrenal probablemente producida por las isoenzimas CYP21 en la piel humana, el corazón los linfocitos, y por último en el hipocampo y los queratinocitos cutáneos.<sup>12,13</sup>

Recepción: 18/2/2007 - Aprobación: 23/8/2007

Primera edición, [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): 25/9/2007

Participaron en la investigación: George Simeonides, Atenas, Grecia. Vassilis Vaggopoulos, Researcher, University of Athens, Atenas, Grecia. Demetrios Laggas, Researcher, University of Athens, Atenas, Grecia. Charalambos Chrelias, Lecturer, University of Athens, Atenas, Grecia. George Labos, Researcher, University of Athens, Atenas, Grecia. Demetrios Kassinis, Associate Professor, University of Athens, Atenas, Grecia.

Enviar correspondencia a: Eftihios Trakakis, University of Athens, 15772, Atenas, Grecia.

### Fisiopatología

Existe un asa estrechamente ligada entre la concentración de cortisol y la secreción de adrenocorticotrofina (ACTH) por la hipófisis posterior. Cuando la concentración de cortisol disminuye, cualquiera sea la causa, el asa se activa y la hipófisis secreta ACTH para mantener normales los valores de cortisol. Entre todas las hormonas esteroideas, sólo el cortisol ejerce un efecto de retroalimentación negativo sobre la secreción de ACTH.

El sistema nervioso central controla la secreción de ACTH, su variación diurna y su aumento en el estrés a través del factor liberador de corticotrofina (CRF).

El defecto hereditario de una de las cinco enzimas necesarias para la conversión de colesterol a cortisol conduce a una disminución de la concentración de cortisol y la acumulación de sustancias precursoras proximales al paso enzimático (Tabla 1).

Las características clínicas de la HSC (no sólo en la forma clásica sino también en la no clásica) se relacionan con las hormonas

que son deficientes y las que son hiperproducidas. En la HSC por deficiencia de 21-OH, la aldosterona y el cortisol (principalmente en la forma clásica) están disminuidos y los andrógenos se producen en exceso (Tabla 2), lo que conduce a la virilización prenatal de los fetos femeninos. La forma no clásica de HSC debida a una deficiencia de 21-OH no conduce a genitales ambiguos en la mujer 46XX porque la concentración prenatal de andrógenos no es lo suficientemente alta como para virilizar los genitales externos de un feto femenino, lo que incluye la clitoromegalia y la fusión de los labios.<sup>11,13</sup>

Recientemente se descubrió que, excepto por la corteza suprarrenal en los casos de HSC (principalmente en la forma clásica), la médula suprarrenal era afectada por la concentración baja de cortisol y el exceso de producción de andrógenos.<sup>14,15</sup>

Beaujean y col. y Brown y col. observaron que en la glándula suprarrenal humana con deficiencia de 21-OH las células cromafines formaban neuritis extensas, que se extendían entre las células corticosuprarrenales.<sup>16,17</sup> Más tarde otros investigadores, mediante estudios *in vitro*, apoyaron el hallazgo de que los andrógenos suprarrenales promueven el crecimiento, mientras que los glucocorticoides preservan las células neuroendocrinas. Parece que la secreción normal de cortisol por la corteza suprarrenal es necesaria para la organogénesis en la médula suprarrenal, porque los glucocorticoides estimulan la expresión de la feniletanolamina-N-metiltransferasa, enzima que convierte la noradrenalina en adrenalina.<sup>18</sup> Charmandari y col. mostraron que la función de la médula suprarrenal (expresada por la metanefrina libre) puede predecir el fenotipo y el genotipo en los casos clásicos de HSC debidos a deficiencia de 21-OH.<sup>19</sup> La adrenalina puede desempeñar un papel no sólo en la hipoglucemia observada en los niños con HSC, sino también en la concentración de leptina (la adrenalina inhibe la leptina) y probablemente en la resistencia a la insulina que se observa en los casos de HSC.<sup>20,21</sup>

Al parecer, un espectro de trastornos bioquímicos y hormonales (que incluyen el hiper-cortisolismo causado por el enfoque terapéutico, hiperandrogenemia, aumento de las concentraciones de leptina, bajas concentraciones de catecolaminas y resistencia a la insulina u obesidad) pueden desempeñar un papel importante en la presentación de los síndromes metabólicos en pacientes con HSC más tarde en su vida.<sup>14</sup> También en los casos de HSC debidos a baja concentración de cortisol, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal es activado y aumenta el CRF, lo que conduce a efectos fisiológicos negativos y a un aumento del estrés psicológico incluso en los casos de HSC no clásica.<sup>22</sup>

En los pacientes con HSC, en relación con la población general, se han observado tumores corticosuprarrenales con alta frecuencia; son tumores raros producidos por un aumento en la expresión de CRF, que es la consecuencia de la deficiencia de cortisol y de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, como se comunicó previamente.<sup>23,24</sup>

En los pacientes con HSC, en relación con la población general, se han observado tumores corticosuprarrenales con alta frecuencia; son tumores raros producidos por un aumento en la expresión de CRF, que es la consecuencia de la deficiencia de cortisol y de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, como se comunicó previamente.<sup>23,24</sup>

### Ligamiento genético con HLA y desequilibrio del ligamiento genético

Los genes para el HLA son antígenos de la superficie celular importantes para trasplantes y se localizan en el cromosoma 6. Cada individuo hereda un cromosoma 6 de su padre y uno de su madre. La HSC se transmite

**Tabla 1.** Características clínicas de la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).

HSC	Síndrome perdedor de sal	Hipertensión	Virilización	Feminización
Deficiencia de 3β-HSD	Pocas veces, en las formas clásicas de la enfermedad.	No.	Ninguna o leve en mujeres al nacimiento. Menarca prematura, hirsutismo, menstruaciones irregulares en las formas no clásicas.	Sí, en la forma clásica de la enfermedad.
Deficiencia de 21-OH	Sí, en 3/4 de las formas clásicas. No, en las formas no clásicas.	No.	En todas las mujeres con la forma clásica. Menarca prematura, hirsutismo, menstruaciones irregulares en las formas no clásicas.	No.
Deficiencia de 11-OH	No.	Sí, en la mayoría de las formas clásicas.	En todas las mujeres con la forma clásica. Menarca prematura, hirsutismo, menstruaciones irregulares en las formas no clásicas.	No.
Deficiencia de 17-OH	No.	Sí.	No.	Sí.

**Tabla 2.** Parámetros bioquímicos de la hiperplasia suprarrenal congénita.

HSC	Deficiencia de 3β-HSD	Deficiencia de 21-OH	Deficiencia de 11-OH	Deficiencia de 17-hidroxi-lasa
Renina	↑ ↑ del síndrome de pérdida de sal. Normal en las otras formas.	↑ ↑ del síndrome de pérdida de sal. Normal, ↑ en las otras formas. Normal en las formas no clásicas.	↓↓	↓↓
Aldosterona	↓ en síndrome de pérdida de sal. Normal en las otras formas.	↓ ↓ en síndrome de pérdida de sal. Normal en las otras formas.	↓↓, normal	↑, normal, ↓
Compuesto S	Normal, ↓	Normal, ↓	↑↑↑	↓↓
Desoxicorticosterona	Normal, ↓	Normal, ↓	↑↑	↑↑, ↑
Testosterona	↓ en hombres ↓, normal, ↑ en mujeres	↑ ↑ en mujeres	↑ ↑ en mujeres	↓↓, ↓
Androstenediona	Normal, ↑	↑ ↑	↑↑↑	↓↓, ↓
17-hidroxi-progesterona	Normal, ↑	↑↑↑	Normal, ↑	↓↓, ↓
Deshidroepiandrosterona	↑ ↑	Normal, ↑	Normal, ↑	↓↓
17-hidroxi-pregnenolona	↑↑↑	Normal, ↑	Normal, ↑	↓↓, ↓



valores básicos de testosterona o los valores de 17-hidroxiprogesterona matinales en la fase folicular temprana del ciclo superiores a 2 ng/ml. Según el criterio de precalificación de los pacientes con sospecha de HSC no clásica con valores basales de 17-hidroxiprogesterona > 2 ng/ml, hemos observado casos de la forma no clásica de HSC con valores matinales de 17-hidroxiprogesterona por debajo de 1 ng/ml.<sup>44</sup> Es útil señalar que los valores > 20 ng/ml, propuestos por New y col. para el diagnóstico de la HSC no clásica, se redujeron más tarde a 10 ng/ml.

### **Incidencia**

Speiser y col. observaron que las frecuencias de HSC no clásica y sus formas heterocigotas son de 1 en 27 y 1 en 3, respectivamente, en judíos askenazis; 1 en 53 y 1 en 4, en hispanos; 1 en 63 y 1 en 5, en yugoslavos; 1 en 333 y 1 en 9, en italianos, y 1 en 1 000 y 1 en 14, en otros sujetos de raza blanca.<sup>3</sup> La HSC no clásica es uno de los trastornos autosómicos recesivos más frecuentes de los seres humanos. Sobre la base de la respuesta de la 17-OH a la estimulación aguda con ACTH, se estima que la incidencia de deficiencia de 21-OH entre mujeres hiperandrogénicas griegas es de 3.4%.<sup>44</sup> Mediante estudios realizados en la población heterocigota de Nueva York, se calculó que la frecuencia de HSC no clásica es de 1/100, lo que la convierte en la enfermedad autosómica recesiva más frecuente, más incluso que la drepanocitosis, la enfermedad de Tay-Sachs, la fibrosis quística y la fenilcetonuria.<sup>22</sup>

### **Clasificación**

El esquema de clasificación propuesto por Kohn y col. fue aceptado en general por la comunidad científica internacional.<sup>45</sup> Este esquema reconoce tres alelos para la deficiencia de 21-OH (21-OHD<sup>normal</sup>, 21-OHD<sup>leve</sup>, 21-OHD<sup>grave</sup>). El trastorno clásico se presenta cuando una persona es homocigota para 21-OHD<sup>grave</sup>. En el trastorno no clásico existen los siguientes fenotipos (21-OHD<sup>leve</sup>/21-OHD<sup>leve</sup> o 21-OHD<sup>leve</sup>/21-OHD<sup>normal</sup>). La deficiencia de 21-OH críptica es indistinguible desde el punto de vista bioquímico de aquellos con la forma no clásica y tiene el mismo genotipo.<sup>28</sup>

### **Presentación clínica de la deficiencia de 21-OH**

#### **Formas clínicas de la enfermedad (fenotipo)**

La enfermedad se clasifica en las siguientes formas:

La forma clásica, en la cual la característica más sobresaliente es la virilización de los genitales externos o el cuerpo (forma virilizante simple) o la virilización de los genitales externos o el cuerpo con pérdida renal de sal definida por hiponatremia, hiperpotasemia, natriuresis inapropiada y baja concentración de aldosterona en suero y orina (forma perdedora de sal de la HSC).<sup>24</sup>

La forma no clásica se caracteriza por virilización, trastornos menstruales, acné o seborrea, obesidad, piel untuosa, hirsutismo y esterilidad. Se ha comunicado disfunción gonadal, oligospermia, subfertilidad, hiperpigmentación sutil y agrandamiento del pene debidos a un aumento de los andrógenos suprarrenales en hombres con deficiencia de 21-OH.<sup>24,26</sup>

### **Características clínicas**

#### **Formas clásica y no clásica**

Como se mencionó previamente, en la forma clásica de la enfermedad (con una deficiencia completa o grave de la enzima [actividad enzimática: 0 al 3% de la normal]) puede haber virilización de los genitales externos del feto femenino al nacimiento, porque estas niñas están expuestas a concentraciones sistémicas elevadas de andrógenos suprarrenales aproximadamente desde la séptima semana de gestación (la HSC debida a deficiencia de 21-OH es la causa más frecuente de genitales ambiguos en el recién nacido que conduce a pseudohermafroditismo femenino).<sup>24,26</sup>

Alrededor de un tercio de los pacientes con deficiencia de 21-OH tienen la forma virilizante simple.<sup>46</sup> La mujer que presenta HSC y no es tratada o lo es de forma inadecuada desarrolla signos de virilización progresiva. El vello púbico aparece a los 2-4 años, seguido por el vello axilar. La edad ósea está adelantada 2 años y debido al cierre epifisario temprano, la altura en la infancia se

logra a expensas de una baja estatura en la vida adulta. La masculinización progresiva continúa con el desarrollo del hábito masculino, acné, profundización de la voz, amenorrea y esterilidad que puede presentarse en niñas adolescentes con cualquier forma de deficiencia de 21-OH. Sin embargo, alrededor del 80% de las mujeres con la forma virilizante simple y el 60% de aquellas con la forma perdedora de sal son fértiles.<sup>24</sup> También se comunicó el comportamiento heterosexual en las mujeres después de la adolescencia.

En general, se observa un desequilibrio electrolítico del tipo perdedor de sales a los pocos días de vida y se presenta en alrededor de un tercio de los pacientes con la forma virilizante. El lactante que presenta este trastorno continúa hasta presentar crisis de tipo Addisoniano con hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis. Se necesita un diagnóstico y un tratamiento rápidos para salvar a estos niños. Los varones pueden presentar agrandamiento del pene con testículos pequeños porque los andrógenos circulantes son de origen suprarrenal.<sup>26</sup>

La forma no clásica de deficiencia de 21-OH (deficiencia de la enzima de alrededor del 30% al 50% de la actividad normal) es una enfermedad con diversidad fenotípica extrema. Si bien los individuos con esta enfermedad son normales al nacimiento, pueden presentarla antes de la pubertad, alrededor de ella o después, con síntomas como adrenarca precoz, acné, hirsutismo, irregularidades menstruales, clitoromegalia, amenorrea, baja estatura en la adultez y esterilidad. Recientemente se ha descubierto que existe una reducción importante de la secreción de tirotrófina (TSH) matinal en los pacientes con deficiencia de 21-OH en comparación con las mujeres con síntomas hiperandrogénicos de otra etiología. Estos resultados sustentan una disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides debido a una alteración de los patrones de secreción de ACTH.<sup>47</sup>

El fenotipo y los síntomas clínicos de las mujeres, como se informó previamente, se manifiestan antes de la pubertad o después de ella y no difieren de los hallados en pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos, hirsutismo idiopático o hiperinsulinemia. En el caso de la deficiencia críptica de 21-OH, es posible que los individuos no manifiesten síntomas. Puede existir una deficiencia de 21-OH no clásica y críptica en hermanos bioquímicos y genotípicamente idénticos. Los pacientes con la forma críptica pueden presentar síntomas y los pacientes con la forma no clásica sintomática pueden tener una mejoría espontánea.<sup>28,42</sup> No es infrecuente que los síntomas aumenten y disminuyan durante toda la vida.

### **Portadores heterocigotas**

Los portadores heterocigotas de la deficiencia de 21-OH presentan una mutación grave o leve y un gen normal y habitualmente se hallan asintomáticos. Se los encuentra en los estudios de las familias de los sujetos afectados, la sospecha surge por las concentraciones ligeramente aumentadas de 17-hidroxiprogesterona luego de la estimulación con ACTH y el diagnóstico es confirmado con el análisis de ADN. La prueba de estimulación con ACTH no es diagnóstica en estos individuos porque existe superposición con sujetos en los que no hay sospecha alguna en alrededor de un tercio al 50% de los heterocigotas.<sup>13</sup>

No está claro si los portadores heterocigotas de la deficiencia de 21-OH (mutaciones CYP 21) tienen mayor riesgo de hiperandrogenismo.<sup>13,24,48,49</sup>

### **Concordancia entre fenotipo y genotipo**

Muchos investigadores descubrieron que la tasa de concordancia de genotipo y fenotipo era diferente en las tres formas de la enfermedad. Dracopoulou y col. observaron en una muestra sustancial de la población griega que se detectaba una concordancia completa en los genotipos que predecían el fenotipo perdedor de sal, se detectaba una concordancia ligeramente inferior (95.2%) en los genotipos que predecían el fenotipo virilizante simple y la menor concordancia (67.6%) se observaba en los genotipos que predecían el fenotipo no clásico.<sup>34</sup> Speiser y col. observaron que una estrecha correlación entre genotipo y fenotipo es especialmente aplicable a los homocigotas en las mutaciones graves o leves. La predicción de fenotipo o genotipo tiende a volverse más

difícil entre los pacientes que son heterocigotas compuestas para dos mutaciones diferentes o aquellos que portan mutaciones de gravedad intermedia.<sup>50</sup>

Los mismos hallazgos fueron comunicados por Willson y col.,<sup>51</sup> Rumsby y col.,<sup>52</sup> Sepiser,<sup>53</sup> White y Speiser<sup>24</sup> y por otros investigadores en otras poblaciones.<sup>54-56</sup> New informó que en su base de datos de 1 502 pacientes con diagnóstico de HSC confirmado genéticamente, en el 98% de los pacientes con deficiencia de 21-OH, el genotipo se corresponde con el fenotipo hormonal. En los pacientes con la forma no clásica de HSC se presentó concordancia entre genotipo hormonal y fenotipo en el 97% de los casos.<sup>22</sup> Esta autora señala que no se ha estudiado aún la concordancia del genotipo con las características clínicas del exceso de andrógenos (es decir, hirsutismo, baja estatura). Al parecer es posible que algunos factores que modifican la expresión genética de 21-OH y la acción de las hormonas esteroideas expliquen estas diferencias en la expresión del fenotipo.<sup>45</sup> Esto puede tenerse en consideración en el diagnóstico prenatal y el asesoramiento genético.

### Importancia de la identificación precisa

Es importante una identificación precisa de los pacientes con deficiencia de 21-OH, por varias razones.<sup>11,42</sup>

Primero, para realizar un tratamiento satisfactorio. El tratamiento de la forma clásica de HSC y la forma no clásica grave de la enfermedad es específico: administración de corticosteroides. Los anticonceptivos orales o los antiandrógenos utilizados en el tratamiento del hirsutismo son una elección inapropiada como terapia primaria en pacientes con las formas clásica y no clásica de HSC, dado que no remedian el origen del problema (menor producción de cortisol y mayor producción de andrógenos). Además, se pueden utilizar anticonceptivos orales o antiandrógenos en el tratamiento de la forma no clásica leve de HSC, las

formas heterocigota y críptica de la deficiencia de 21-OH, si se presentan síntomas clínicos.

En segundo lugar, determinar si existe la necesidad de recibir un tratamiento con corticosteroides durante toda la vida en los pacientes que presentan una respuesta disminuida al cortisol, en el caso de la estimulación suprarrenal, y en todos los casos en los momentos críticos de mayor estrés.

Tercero, a los fines del asesoramiento genético, sobre todo en las poblaciones con alta incidencia conocida de HSC, como judíos askenazis o individuos de origen mediterráneo y pertenecientes a sociedades cerradas.

Cuarto, en el tratamiento de la esterilidad en los pacientes con la forma no clásica de HSC y la esterilidad en casos sin irregularidades menstruales y concepción espontánea (tasa de aborto de alrededor del 30%).<sup>42</sup>

### Diagnóstico prenatal

Si se lleva a cabo una biopsia de vellosidades coriónicas y se utilizan técnicas moleculares de análisis de ADN, como se comunicó antes, se puede realizar un diagnóstico prenatal temprano en el primer trimestre (Figura 1). Además, la amniocentesis a las 16 semanas de gestación o después con cultivo de células de líquido amniótico ha indicado fetos afectados con HSC, aunque puede estar presente la virilización, que tiene lugar entre las 10 y las 16 semanas de gestación. Algunos estudios mostraron que la terapia materna con dexametasona al comienzo de la gestación evita la virilización fetal. Por estas razones, en individuos provenientes de familias sospechosas, poblaciones de alto riesgo, sociedades cerradas e individuos con síntomas clínicos o valores bioquímicos que ofrecen dudas o están relacionados con una HSC, es necesario el asesoramiento genético y evaluar un diagnóstico pregestacional.<sup>11,13,14,22,24,57</sup>

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008  
www.siic.salud.com

*Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.*

### Bibliografía

- New MI, Dupont B, Grumbach K. Congenital adrenal hyperplasia and related condition. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL (eds). The metabolic basis of inherited disease, 5th ed. New York, McGraw-Hill pp. 973-1000, 1983.
- White P, New MI, Dupont B. Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 25:150-156, 1987.
- Speiser PW, Dupont B, Rubenstein P, Plaza A, Kastelan A, New M. High frequency of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency. Am J Hum Genet 37:650-657, 1985.
- Azziz R, Dewailly P, Owerbach P. Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts (clinical review 56). J Clin Endocrinol Metab 78:810-815, 1994.
- White DC, New MI. Genetic basis of endocrine disease 2: congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 74:6-11, 1992.
- Knochenbauer E, Cortet-Rudelli C, Gunnigham R, Conway-Mayers B, Dewailly D, Azziz R. Carriers of 21-hydroxylase deficiency are not at increased risk for hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 82:479-485, 1997.
- Chetkowski RS, Defazio J, Shamonki, Judd H, Chang R. The incidence of late onset congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency among hirsute women. J Clin Endocrinol Metab 58:595-598, 1984.
- Kuttent F, Guillin P, Girrard E, Billaud L, Vinvens M, Boucekkine C et al. Late onset adrenal hyperplasia in hirsutism. N Engl J Med 313:224-231, 1985.
- White PC, Grossberger D, Onufer BJ, Chaplin D, New M, Dupont B et al. Two genes encoding steroid 21-hydroxylase are located near the genes encoding the fourth component of complement in man. Proc Acad Sci USA 82:521-525, 1985.
- Trakakis E. Clinical classical and molecular genetics of 21-hydroxylase deficiency. Current concepts. Archives of Hellenic Medicine 19:534-538, 2002.
- Trakakis E, Laggas D, Salamalekis E, Greatsas G. 21-hydroxylase deficiency: From molecular genetics to clinical presentation. J Endocrinol Invest 28:187-192, 2005.

- Rogoff D, Gomez-Sanchez CE, Foecking MF, Wortsman J, Slominski A. Steroidogenesis in the human skin: 21-hydroxylation in cultured keratinocytes. J Steroid Biochem Mol Biol 78:77-78, 2001.
- Forest M. Recent advances in the diagnosis and management of CAH due to 21-hydroxylase deficiency. Human Reproduction Update 10:469-485, 2004.
- Merke D, Bornstein S. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 365:2125-2136, 2005.
- Merke D, Chrousos G, Eisenhofer G, Weise M, Keil M, Rogol A. Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. N Engl J Med 343:1362-1368, 2003.
- Beaujean D, Rosenbaum C, Muller HW, Willemsen J, Lenders J, Bornstein S. Combinatorial code of growth factors and neuropeptides define neuroendocrine differentiation in PC12 cells. Exp Neurol 184:348-358, 2003.
- Brown J, Fishman L, Carballera A. Studies of the neuronal trans differentiation process in cultured human pheochromocytoma cells: effects of steroids with differing functional groups on catecholamine content and cell morphology. Steroids 63:587-594, 1998.
- Evinger M, Towle A, Park D, Lee P, Joh T. Glucocorticoids stimulate transcription on the rat phenylethanolamine N-methyltransferase gene in vivo and in vitro. Cell Mol Neurobiol 12:193-215, 1992.
- Charmandari E, Eisenhofer G, Mehlinger S, Caplos A, Wesley R, Keil M et al. Adrenomedullary function may predict phenotype and genotype in classic 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 87:3031-3037, 2002.
- Weise M, Mehlinger S, Drinkard B, Hoizers S, Eisenhofer G, Charmandari E et al. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glucose elevation in response to high intensity exercise. J Clin Endocrinol Metab 59:591-597, 2004.
- Merke DP, Fields JD, Keil MF, Vaituzis AC, Chrousos GP, Giedd JN. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased amygdala volume: potential prenatal and postnatal hormonal effects. J Clin Endocrinol Metab 88:1760-1765, 2003.

## Riesgo de insuficiencia adenohipofisaria posterior a lesión cerebral por traumatismo

Clinical Endocrinology 68(2):206-212, Feb 2008



Munich, Alemania

La presencia de ciertos factores aumenta el riesgo de insuficiencia adenohipofisaria en pacientes con lesión cerebral por traumatismo (LCT). Si bien hasta hace poco tiempo la disfunción neuroendocrina era considerada una complicación infrecuente de la LCT, los resultados de estudios recientes han mostrado una prevalencia de hasta 70%, por lo cual ha comenzado a recomendarse la evaluación endocrinológica específica en esta población. El compromiso de los ejes corticotrófico y tirotrófico puede ser potencialmente fatal en los pacientes con LCT, lo cual destaca la importancia de la detección oportuna. Hasta el momento no se conocen con claridad los factores que aumentan el riesgo de insuficiencia adenohipofisaria en pacientes con LCT. A pesar de que no se han hallado asociaciones en estudios previos de gran tamaño, en investigaciones en poblaciones pequeñas se ha observado cierto efecto del edema cerebral difuso, la hipotensión, la hipoxia y el puntaje de Glasgow posterior a la resucitación. La identificación de los pacientes con mayor riesgo de insuficiencia adenohipofisaria posterior a LCT podría permitir la implementación de estrategias costoefectivas en el manejo sanitario. Al respecto, el objetivo del presente trabajo fue identificar los factores clínicos y radiológicos asociados con mayor riesgo de insuficiencia adenohipofisaria en pacientes con LCT.

El estudio incluyó 78 pacientes de edades comprendidas entre 18 y 65 años e índice de masa corporal entre 17 y 30 kg/m<sup>2</sup>, con LCT producida entre 2002 y 2004. Los pacientes fueron evaluados 3 y 12 meses después de la LCT; en todos los casos se midieron los niveles séricos de factor de crecimiento 1 similar a la insulina, hormona estimulante de la tiroides (TSH), tiroxina (T<sub>4</sub>), triyodotironina (T<sub>3</sub>), LH, FSH, prolactina, testosterona en los hombres y estradiol en las mujeres. A su vez se realizaron las pruebas de hormona liberadora de hormona de crecimiento y arginina, y de adrenocorticotrofina (ACTH). A partir de los registros hospitalarios se analizaron datos clínicos y del manejo terapéutico de cada paciente durante la fase aguda.

Las variables analizadas en función de su valor predictor de insuficiencia adenohipofisaria a los 3 y 12 meses incluyeron edad, sexo, puntaje de Glasgow después de la resucitación inicial, hipoxia o hipotensión inicial, politraumatismo, diabetes insípida transitoria durante la

internación en la unidad de cuidados intensivos (UCI), pérdida de líquido cefalorraquídeo, colocación de drenaje ventricular externo, duración de la internación en UCI y lesiones en el nervio óptico.

Los factores identificados como significativamente asociados con la presencia de insuficiencia adenohipofisaria comprendieron la mayor edad, la lesión axónica difusa y la fractura en la base del cráneo. Al respecto, los valores de *odds ratio* (OR) de la edad > 40 años y la lesión axónica difusa después de 12 meses de la LCT asociados a la deficiencia de ACTH, TSH, LH, FSH u hormona de crecimiento fueron de 11.49 y 4.12, respectivamente. Por su parte, los valores de OR asociados a la deficiencia de ACTH, TSH u hormona de crecimiento para la edad > 40 años y la fractura de la base de cráneo fueron de 12.69 y 5.61, respectivamente.

En los pacientes con LCT, la falta de identificación de insuficiencia adenohipofisaria posterior al traumatismo aumenta significativamente la frecuencia de morbilidad y mortalidad. Existe cierta superposición de los síntomas inespecíficos de la insuficiencia y el traumatismo cerebral, por lo cual se ha recomendado el estudio endocrinológico en todos los pacientes con LCT moderada a grave. Sin embargo, los recursos materiales y humanos requeridos para estos estudios determinan que no siempre puedan llevarse a cabo, por lo cual es necesario efectuar estudios más profundos referidos a la estratificación del riesgo en esta población.


 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/97259](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/97259)

## Imágenes retrodispersas integradas de las arterias carótidas en pacientes con hipotiroidismo subclínico

Clinical Endocrinology 68(2):278-283, Feb 2008

Pisa, Italia

En los pacientes con hipotiroidismo subclínico (HS) el espesor de la íntima-media carotídeo es mayor que el observado en los individuos eutiroideos. El HS se caracteriza por la elevación de los niveles séricos de la hormona estimulante de la tiroides (TSH con valores normales de hormonas tiroideas libres). En estudios efectuados en pacientes con HS o hipotiroidismo manifiesto se ha constatado un engrosamiento de las capas íntima y media de la carótida a partir de la cuarta década de vida; los mecanismos propuestos han incluido la infiltración lipídica, la hinchazón de las células de músculo liso vascular y la acumulación de agua por depósito de proteínas en el espacio extracelular. El espesor de la íntima-media carotídeo es considerado un factor marcador de la aparición de modificaciones ateroscleróticas tempranas, asociado a los principales factores de riesgo cardiovascular. Las imágenes retrodispersas integradas (IRI) obtenidas por ultrasonido se componen de ecos originados por la heterogeneidad de la pared vascular; al respecto, en estudios experimentales se ha observado que las IRI se correlacionan con el contenido de colágeno en miocardio y en los lechos vasculares. En el presente trabajo, el objetivo de los autores fue evaluar los

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com) conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.


cambios estructurales de la arteria carótida a través de IRI en una población de pacientes con HS.

El estudio incluyó 41 pacientes (29 mujeres y 12 hombres) con un promedio de edad de 52.2 años. En todos los casos, la etiología del HS era tiroiditis de Hashimoto. A su vez, se incluyeron 31 participantes eutiroides como grupo control. Se obtuvieron imágenes de las arterias carótidas comunes izquierda y derecha por ultrasonografía común bidimensional, a partir de las cuales se determinó el espesor de las capas íntima y media. Por su parte, la pared carotídea fue caracterizada por IRI obtenidas de las mismas regiones en las cuales se había medido el espesor de las capas íntima y media; el valor de las IRI fue expresado en decibeles (dB). En todos los casos se obtuvieron muestras séricas para la determinación de TSH, triyodotironina ( $T_3$ ), tiroxina ( $T_4$ ) y perfil lipídico.

En los pacientes con HS, los respectivos promedios de concentración de TSH,  $T_3$  y  $T_4$  fueron de 8.8 mUI/l, 4.29 pmol/l y 9.27 pmol/l. Los sujetos con HS presentaron mayores valores de colesterol total (5.12 mmol/l) y asociado a LDL (2.93 mmol/l) con respecto a los participantes del grupo control (4.78 y 2.64 mmol/l, respectivamente). Ambos grupos mostraron valores similares de índice de masa corporal, frecuencia cardíaca, tensión arterial, colesterol asociado a HDL, triglicéridos y glucemia.

El diámetro de la arteria carótida no fue significativamente diferente entre los pacientes con HS (6.05 mm) y los controles (5.85 mm). Sin embargo, los primeros presentaron mayor espesor de las capas íntima y media y mayores valores de IRI. En esta población fue más frecuente la observación de regiones con valores elevados de IRI. Los porcentajes de regiones que podrían ser consideradas como fibromatosis sobre la base de estudios previos (IRI de entre -18 y -21 dB) fueron de 28% en los pacientes con HS y 9% en los participantes del grupo control. En los pacientes con HS, los valores de IRI se asociaron en forma significativa y positiva con los niveles plasmáticos de TSH, colesterol total y asociado a LDL.

Los resultados del presente trabajo muestran que el HS se asocia con la presencia de alteraciones preclínicas en la pared vascular caracterizadas por la elevación de los valores de IRI. Estos últimos se asocian con el contenido de colágeno en la pared vascular. Al respecto, la gravedad del proceso de remodelamiento de la pared vascular se relaciona con las concentraciones séricas de TSH y colesterol.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/97260](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/97260)

## El tiempo hasta el inicio de la terapia insulínica no puede emplearse para definir la diabetes autoinmune latente del adulto

Diabetes Care 31(3):439-441, Mar 2008

Swansea, Reino Unido

El tiempo transcurrido hasta la iniciación del tratamiento con insulina no debería emplearse como criterio para definir a los pacientes con diabetes autoinmune latente del adulto (LADA). Este término se aplica a los sujetos con diabetes tipo 2 aparente que presentan autoanticuerpos contra los islotes pancreáticos; esta población muestra algunas características observadas en los pacientes con diabetes tipo 1.

Los criterios de definición de LADA son variables; algunos autores consideran como uno de ellos el tiempo transcurrido

entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento con insulina, mientras que para otros se requiere la independencia de la insulina durante un período de 3 a 12 meses. En la presente investigación, los autores analizaron la validez del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento con insulina como criterio de definición de LADA.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron reunidos de 9 centros médicos de Europa; todos ellos, de edades comprendidas entre 30 y 69 años, habían recibido el diagnóstico de diabetes dentro de los 5 años anteriores. En todos los casos se examinaron los niveles de los anticuerpos contra la ácido glutámico descarboxilasa (GAD) en un laboratorio central y se evaluó el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio del tratamiento con insulina.


Los criterios para la iniciación de la terapia variaron entre los centros participantes. Todos emplearon como criterios la hemoglobina glicosilada y la pérdida de peso; además, algunos utilizaron las cetonas ( $n = 8$ ), las complicaciones ( $n = 7$ ), las preferencias de los pacientes por otros tratamientos ( $n = 6$ ), la edad y los niveles de péptido C ( $n = 5$ ).

En los centros en los cuales se analizaban los anticuerpos contra la GAD, la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la terapia con insulina en los pacientes con positividad a los mencionados anticuerpos fue menor que la observada en aquellos en los que no se efectuaba ese análisis.

En los centros en que se hacía el estudio de los anticuerpos contra la GAD localizados en Odense, Barcelona, Viena y Lyon, las respectivas medianas de tiempo hasta el inicio del tratamiento con insulina fueron de 4.8, 9.4, 31 y 29.4 meses. A su vez, en los centros sin análisis de dichos anticuerpos en Belfast y Londres, los valores fueron de 38 y 47 meses, respectivamente. Al respecto, si la definición de LADA establece que el paciente no debe recibir insulina durante un período de 6 meses, la estimación de la prevalencia de esa entidad sería baja en Dinamarca, Austria, Francia y España, al tiempo que sería elevada en Irlanda e Inglaterra.

La autoinmunidad presente en la LADA sólo puede identificarse a través del estudio de los anticuerpos contra la GAD, cuyos niveles afectan la progresión hacia la terapia con insulina. Los autores del presente trabajo establecen que los criterios de definición de la LADA no deberían incluir el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento con insulina, ya que esta variable depende del juicio clínico local y del uso de pruebas de laboratorio para la evaluación de los anticuerpos contra la GAD.

 Información adicional [www.siicsalud.com/dato/insic.php/96482](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/96482)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com) conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.



## La leche materna es fuente de leptina, grelina y adiponectina

Clinical Nutrition 27(1):42-47, Feb 2008



Turín, Italia

Las proteínas reguladoras afectan el crecimiento y desarrollo humano. Al respecto, la identificación y caracterización de las proteínas reguladoras de la leche humana podrían permitir la introducción de modificaciones en la composición de las leches de fórmula con el objeto de mejorar el aporte nutricional a recién nacidos y, de esta manera, mejorar su salud en etapas posteriores de la vida. La leche humana no sólo contiene macronutrientes y micronutrientes, sino también un conjunto de sustancias bioactivas como hormonas, factores de crecimiento, prostaglandinas y neuropéptidos. Algunas proteínas y péptidos presentan propiedades antimicrobianas o inmunomoduladoras, mientras que otros participan en el desarrollo de la mucosa intestinal y demás tejidos neonatales. La insulina fue una de las primeras hormonas de crecimiento detectadas en la leche humana; posteriormente se informó la presencia del factor de crecimiento 1 similar a la insulina y del factor de crecimiento epidérmico. Más recientemente se descubrió la presencia de leptina y, en los últimos años, de grelina y adiponectina, entre otras hormonas. Estas últimas participan en el control de la ingesta alimentaria y la regulación del peso corporal; al respecto, su presencia en la leche humana podría asociarse con la regulación del equilibrio energético durante la alimentación inicial.

La leptina es un polipéptido compuesto por 167 aminoácidos que participa en la regulación del tejido adiposo, la ingesta de alimentos y el peso corporal con una función anorexígena. Se han medido los niveles de leptina en el cordón umbilical de recién nacidos, los cuales se relacionan con el peso, el índice de masa corporal y la masa grasa fetal. La presencia de leptina en la leche humana parece deberse a la secreción por parte de la glándula mamaria y a la transferencia de dicha hormona desde la sangre. Se ha observado una relación entre la adiposidad de la madre, determinada por el índice de masa corporal, y la concentración de leptina en la leche materna. La síntesis de leptina por la placenta y su presencia en la leche humana sugieren la participación de esta hormona desde la gestación y que persiste durante la lactancia. Su papel podría relacionarse con el control del crecimiento del feto y el neonato. En neonatos, la administración oral de leptina parece actuar en el control de la ingesta alimentaria a corto plazo como una señal de saciedad.

Según un grupo de investigadores, los niveles de grelina observados en la leche materna son similares a los constatados en el plasma, lo que sugiere que la hormona

podría provenir del plasma. Sin embargo, en otro estudio se observó que los niveles de grelina eran superiores a los plasmáticos, por lo cual se postuló que era sintetizada y secretada en las mamas. Se ha observado una correlación positiva entre las concentraciones de grelina y el peso, la circunferencia cefálica y la estatura; según esto último, la grelina podría afectar el crecimiento durante los primeros meses de vida. La adiponectina afecta varios procesos fisiológicos relacionados con el desarrollo. Debido a las propiedades biológicas de la adiponectina y a que se han observado receptores de adiponectina tipo 1 en el intestino delgado de ratones neonatos, se cree que la hormona que se encuentra en la leche humana podría influir en el desarrollo de los recién nacidos.

La alimentación inicial parece afectar el crecimiento y composición corporal. Las diferencias observadas en la composición corporal de los niños alimentados con leche humana o leche de fórmula podrían corresponder a diferentes respuestas endocrinas o a la presencia de sustancias bioactivas presentes en la leche materna que pueden afectar la respuesta a la ingesta energética y el metabolismo. La identificación de hormonas de la leche materna involucradas en la regulación energética como la leptina, la grelina y la adiponectina sugiere que la leche humana parece ser una fuente de componentes esenciales para el desarrollo metabólico de los niños. Dichos componentes podrían afectar la regulación del equilibrio energético durante la niñez y la vida adulta.

 Información adicional en [www.siic.salud.com/dato/insic.php/97266](http://www.siic.salud.com/dato/insic.php/97266)

## Expresión cardíaca de ARNm de IGF-I y de receptores de hormona de crecimiento en niños con cardiopatías congénitas

Journal of Endocrinological Investigation 31(3):196-200, Mar 2008

Göteborg, Suecia

En niños con cardiopatía congénita (CC) existe expresión cardíaca de ARNm del receptor de hormona de crecimiento (HC) y del factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF-I, por su sigla en inglés). La estructura y función cardiovascular es afectada por el eje somatotrófico conformado por IGF-I y HC. La principal fuente de IGF-I es el hígado; sin embargo, el corazón, además de otros tejidos, produce esta hormona y presenta receptores de HC. La mayor parte de los datos referidos a la expresión cardíaca de los factores de crecimiento se han obtenido de experimentos en animales; hasta el momento no se ha analizado la expresión de receptores de HC en tejido cardíaco humano. En particular, se desconoce la expresión cardíaca de receptores de HC y de IGF-I en la población pediátrica. El conocimiento referido al sistema cardíaco local de IGF-I y HC en los niños con cardiopatías congénitas podría determinar el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para la provisión de apoyo médico hasta la realización de trasplante. En el presente trabajo se investigó la expresión de receptores de HC en una serie de muestras de tejido cardíaco obtenido de niños con cardiopatías congénitas; a su vez, se analizó la relación de dicha variable con la expresión local de ARNm de IGF-I. Además, se estudió la correlación entre la expresión cardíaca de receptores de HC y de IGF-I y las variables edad, estatura, peso, índice de masa corporal, tensión arterial, sexo y aparición de cianosis. El estudio incluyó 18 niños con cardiopatías congénitas y programación para cirugía a cielo abierto. En cada caso se obtuvo una muestra del tejido de la

aurícula derecha en el momento del cateterismo venoso previo al *bypass* cardíaco.

Se detectó y cuantificó la expresión cardíaca de ARNm de IGF-I y de receptores de HC en todas las muestras analizadas. Las expresiones de ambos tipos de ARNm se correlacionaron significativamente. Se observó que la expresión de ARNm del receptor de HC se asoció positivamente con el peso y el índice de masa corporal, mientras que la expresión de ARNm de IGF-I sólo se correlacionó con el índice de masa corporal.

De acuerdo con los resultados del presente trabajo, existe expresión cardíaca de ARNm de IGF-I y de receptores de HC en el tejido cardíaco de niños con cardiopatía congénita. A su vez, la expresión de ambos tipos de ARNm se interrelaciona en forma significativa. En la actualidad existe una necesidad creciente de implementar estrategias adicionales en los niños con insuficiencia cardíaca por defectos congénitos; si bien la mayoría de estos pacientes sobreviven a la intervención quirúrgica, con frecuencia pueden presentar complicaciones como intolerancia al ejercicio, arritmias, tromboembolismo, enteropatía perdedora de proteínas y disfunción hepática y miocárdica. Los hallazgos del presente trabajo, en combinación con las observaciones de investigaciones anteriores referidas a los efectos significativos de la HC y el IGF-I en el corazón y el sistema vascular, proveen una base para el análisis de la acción del tratamiento con HC en los pacientes con enfermedad cardíaca congénita.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/97264](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/97264)

## Influencia de la parathormona en el recambio óseo y la mortalidad de ancianos con hipovitaminosis D

Clinical Endocrinology 68(2):290-298, Feb 2008



St Leonards, Australia

En los individuos de edad avanzada parece ser común la presencia de hipovitaminosis D sin hiperparatiroidismo secundario. La deficiencia de vitamina D en la población anciana aumenta el riesgo de caídas y fracturas, las cuales representan la principal causa de discapacidad en este grupo etario. Frente a la disminución de la concentración de vitamina D, la reducción de los niveles de calcio ionizado estimula la liberación de parathormona (PTH) por parte de las glándulas paratiroides. Esta hormona produce un incremento del calcio sérico a partir del aumento de la

reabsorción renal, la movilización de calcio desde el tejido óseo y su absorción intestinal (esto último a través del efecto de la 1,25-dihidroxitamina D). En estudios previos se ha observado un incremento de la mortalidad en individuos con fracturas osteoporóticas y una asociación entre la disminución de la masa ósea y la mortalidad; sin embargo, aún no se conoce con claridad el mecanismo de esta relación. La presente investigación fue llevada a cabo en una población de individuos añosos en quienes se estudió si la ausencia de hiperparatiroidismo secundario frente a la deficiencia de vitamina D afectaba el recambio óseo, el riesgo de fracturas y la mortalidad.

El estudio incluyó 1 280 hombres y mujeres residentes en hogares para ancianos. Al inicio de la investigación se determinó en cada caso la edad, sexo, tipo de residencia, antecedentes de fracturas óseas, inmovilidad o uso de dispositivos de ayuda para desplazarse, medicación, peso, función cognitiva y gravedad de la enfermedad. A su vez, se obtuvieron muestras séricas para la determinación de los niveles de 25-hidroxitamina D, PTH, propéptido aminoterminal de colágeno tipo I y telopéptido carboxiterminal de colágeno tipo I. Durante un seguimiento prospectivo de 2 años se registraron los casos de fracturas y la mortalidad.

El 78.9% de la población era de sexo femenino, mientras que el promedio de edad de la muestra fue de 86 años. El 69.7% de los sujetos requerían el uso de algún dispositivo para ayudarse a caminar. La prevalencia de deficiencia de vitamina D con un valor umbral de 39 nmol/l fue de 77.5%, mientras que los umbrales de 30, 50 y 75 nmol/l se asociaron con tasas de prevalencia de 61.6%, 88.2% y 98.4%, respectivamente. Las respectivas proporciones de sujetos con hipovitaminosis D y PTH normal, hipovitaminosis D y PTH elevada (hiperparatiroidismo secundario) y valores normales de vitamina D y PTH fueron 45.88%, 40.23% y 13.87%.

Entre los individuos con hipovitaminosis D, aquellos con respuesta hiperparatiroidea mostraban mayores niveles séricos de marcadores de recambio óseo con respecto a los participantes con niveles de PTH de al menos 7 pmol/l. El análisis con ajuste por los factores de riesgo mostró que en los sujetos con hiperparatiroidismo secundario la mortalidad fue significativamente superior a la observada en aquellos con disminución de vitamina D y PTH normal, con un valor de *hazard ratio* (HR) de 1.35. Con respecto a las causas específicas de muerte, los individuos con hiperparatiroidismo secundario presentaron mayor probabilidad de fallecer por causas cardíacas (HR de 1.54) o infecciosas (1.49) y menor riesgo de hacerlo por accidente cerebrovascular (HR de 0.93) en comparación con los participantes con hipovitaminosis D y PTH normal.

La tasa cruda de fracturas por año-persona fue de 9.8% en los individuos con hipovitaminosis D y PTH normal, 13.2% en los participantes con hiperparatiroidismo secundario y 10.0% en aquellos con valores normales de vitamina D y PTH. El análisis con ajuste por inmovilidad, peso, tipo de residencia, antecedente de fracturas y función cognitiva no mostró diferencias en términos del tiempo transcurrido hasta la primera fractura entre los grupos mencionados.

De acuerdo con los resultados del presente trabajo, una importante proporción de ancianos con deficiencia de vitamina D no presentan hiperparatiroidismo secundario. Al respecto, los individuos con hipovitaminosis D y niveles normales de PTH presentan menores tasas de recambio óseo y mortalidad en relación con aquellos con niveles elevados de PTH. Estos hallazgos destacan el papel central de la PTH en la mortalidad.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/97261](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/97261)

## Asociación entre estudios de función hepática, componentes del síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular

Diabetic Medicine 25(5):523-529, May 2008

Glasgow, Reino Unido

La adición de la elevación de la concentración sérica de gamma glutamil transpeptidasa (GGT) como criterio diagnóstico de síndrome metabólico (SM) aumenta el valor de este último en la predicción de enfermedad cardiovascular. En la actualidad, los criterios de definición de SM más frecuentemente empleados incluyen cinco factores clínicos y bioquímicos: aumento de la circunferencia de cintura, disminución del colesterol asociado a HDL, elevación de los triglicéridos, incremento de la tensión arterial sistólica y aumento de la glucemia en ayunas. Sin embargo, existen otras variables asociadas con el SM que no están incluidas en dichos criterios; una de éstas comprende las anomalías en los estudios de función hepática como manifestación de la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA). Al respecto, se cree que la EHGNA podría ser, al menos en parte, el resultado de una lipotoxicidad crónica. Frente a esta asociación, la inclusión de la alteración de los estudios de función hepática en la definición del SM podría tener valor predictivo de la aparición de cardiopatía isquémica y otras enfermedades vasculares. En la presente investigación, los autores evaluaron la asociación entre los 5 criterios diagnósticos de SM y los estudios de función hepática; a su vez, se estudió la relación entre los resultados elevados de los estudios de función hepática y la prevalencia de enfermedad cardiovascular.

El estudio incluyó 1 357 participantes (561 hombres y 796 mujeres) residentes en una zona rural de Australia y sin enfermedad hepática conocida. A través del análisis del área bajo la curva de eficacia diagnóstica se evaluó la utilidad de cada componente del SM para predecir la presencia de 2 o más de los restantes 4 criterios. A su vez, se analizó la utilidad del estudio de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y GGT en la predicción de 2 o más componentes del SM. Por último, se estudió la asociación entre la prevalencia de enfermedad cardiovascular, los niveles incrementados en los estudios de función hepática y la presencia de componentes del SM.

Los promedios de edad de los participantes de sexo masculino y femenino fueron de 54 y 51 años, respectivamente. Entre los hombres no se observaron diferencias significativas en el grado de asociación de cada componente diagnóstico del SM; entre las mujeres, la tensión arterial y el nivel de colesterol asociado a HDL comprendieron los factores con menor valor predictivo de SM. Con relación a los estudios de función hepática, se observó que la concentración de GGT presentó mayor asociación con los componentes diagnósticos del SM en comparación con los niveles de ALT y AST. Los valores umbrales óptimos de GGT fueron de 27 UI en los hombres y 20 UI en las mujeres.

En los pacientes con SM, la presencia de niveles elevados de GGT se asoció positivamente con enfermedad cardiovascular prevalente (valor de *odds ratio* [OR] de 2.66) independientemente del sexo, la edad, el hábito de fumar, el nivel de educación y la raza. Por su parte, en los pacientes con SM y niveles de GGT por debajo de los valores umbrales establecidos, el SM no mostró correlación con la enfermedad cardiovascular al ser comparados con los sujetos sin SM (OR de 0.86). La elevación de GGT sólo representó un factor de riesgo significativo frente a la presencia de SM pero no cuando ambas variables fueron consideradas por separado.

Los autores concluyen que en los individuos sin enfermedad hepática conocida, el nivel sérico de GGT representa un factor marcador del exceso de grasa circulante. En los pacientes con SM, la determinación de esta variable parece aumentar la utilidad de los criterios de dicho síndrome en la predicción de la enfermedad vascular prevalente, aunque esto último aún debe ser confirmado en estudios prospectivos más profundos.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/insiic.php/97265](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/97265)

## Utilidad potencial de las células progenitoras endoteliales en el tratamiento de la vasculopatía diabética

Diabetes, Obesity and Metabolism 10(5):353-366, May 2008

Galway, Irlanda

Los pacientes con diabetes mellitus presentan disminución del número y función de células progenitoras endoteliales (CPE), lo cual podría explicar en parte el aumento del riesgo cardiovascular en esta población. En el futuro, la administración de CPE podría representar una nueva estrategia terapéutica para la vasculopatía diabética.

La vasculogénesis es el proceso a través del cual se forman nuevos vasos a partir de angioblastos indiferenciados o CPE. Este proceso no sólo tiene lugar *in utero*, sino que la incorporación de estas células en nuevos vasos puede promover la vasculogénesis en forma posnatal. La cantidad y función de las CPE pueden verse afectadas por varios factores como tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia y diabetes mellitus. Existen células tempranas y tardías. En cultivos *in vitro*, las CPE tempranas muestran un pico de crecimiento a las 2 o 3 semanas y persisten hasta 4 semanas, mientras que las tardías aparecen después de 2 semanas, con un crecimiento máximo entre las semanas 4 y 8. Estas últimas pueden persistir hasta 3 meses en el medio de cultivo. Las CPE derivan de subpoblaciones de células mononucleares periféricas. Las CPE tempranas derivan de células con positividad a CD14 y mantienen su actividad monocítica en el cultivo; las tardías derivan de células negativas a CD14 y parecen presentar mayor capacidad que las anteriores de formar túbulos capilares e incorporarse en células endoteliales maduras. Aún se desconoce el papel de las CPE en individuos sanos; sin embargo se sabe que las mujeres de edad mediana y posmenopáusicas presentan mayor capacidad de formación de colonias y actividad migratoria de las estas células que los hombres del mismo rango etario. La reducción del número de CPE afecta la elasticidad arterial en la población anciana, lo cual parece indicar que dichas células desempeñan un papel en el mantenimiento del tono vascular normal.

En numerosos estudios *in vitro* se ha demostrado que el cultivo de CPE con elevadas concentraciones de glucosa afecta su cantidad y función. Este fenómeno se produce por inducción de apoptosis o envejecimiento prematuro, o la atenuación de los efectos paracrinos. En una investigación anterior se observó que las CPE obtenidas de ratones diabéticos mostraban menor expresión de óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS, por su sigla en inglés) y factor de crecimiento endotelial vascular con respecto a lo constatado en ratones sin diabetes; a su vez, en los primeros se observó mayor expresión de trombospondina 1. Los estudios llevados a cabo en animales mostraron que la diabetes se asocia con trastornos en la movilización y

diferenciación de las CPE y en la capacidad de éstas para formar túbulos.

El tratamiento de la disfunción de las CPE podría ser la clave del manejo de las enfermedades cardiovasculares en pacientes diabéticos. El tratamiento de la diabetes a partir de la biología de las CPE comprende modificaciones en el estilo de vida (tabaquismo y sedentarismo) y el control de la glucemia, la dislipidemia y la hipertensión arterial. Estas intervenciones podrían aumentar el número y la función de las CPE. En el futuro, la vasculopatía diabética podría ser tratada a través de la administración de CPE; en la actualidad aún existen ciertas limitaciones en la aplicación de esta estrategia, como la ausencia de marcadores específicos de CPE y de técnicas estandarizadas de aislamiento de estas células. Se han efectuado experimentos en animales que muestran que la administración de diversos factores de crecimiento, estimulantes de colonias o inhibidores de la producción excesiva de especies oxidativas reactivas derivadas de la NADPH oxidasa podría aumentar la cantidad de CPE.

El uso de CPE en el tratamiento de la vasculopatía diabética representa un método prometedor, aunque aún deben resolverse una serie de limitaciones experimentales antes de asegurar la utilidad de esta intervención.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/insiic.php/97268](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/97268)

## Las isoflavonas de soja atenúan la pérdida ósea en mujeres menopáusicas

Clinical Nutrition 27(1):57-64, Feb 2008



Beijing, China

En las mujeres menopáusicas, la administración de isoflavonas de soja atenúa la pérdida ósea de la columna vertebral. La terapia de reemplazo hormonal representa la conducta terapéutica de elección en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Sin embargo, los resultados de los estudios efectuados hasta el momento resultan contradictorios; más aun, la adhesión al tratamiento hormonal por lo general es baja debido a los efectos adversos asociados. Recientemente, las isoflavonas se han convertido en objeto de gran interés según la literatura médica y científica. Acorde a lo observado en algunos estudios de diseño transversal efectuados en poblaciones asiáticas, el consumo de proteínas o isoflavonas de soja se asocia en forma positiva con la densidad mineral ósea. Por su parte, los resultados de los estudios clínicos aleatorizados efectuados con relación a dicha asociación han sido diversos, desde la ausencia de cambios significativos hasta el incremento leve en la masa ósea. Al respecto, los autores del

presente artículo destacan la necesidad de llevar a cabo un metanálisis para combinar los datos de dichos trabajos a través de métodos estadísticos. Por ello, llevaron a cabo la presente investigación en la cual incluyeron todos los estudios clínicos aleatorizados, con el objeto de evaluar los efectos de las isoflavonas de soja sobre la densidad mineral ósea (DMO) y el contenido mineral óseo (CMO) de la columna vertebral.

La búsqueda fue llevada a cabo en diversas bases informáticas de trabajos científicos a través de una serie de palabras clave. En los trabajos incluidos en el análisis la población era sólo femenina y en tratamiento con productos o isoflavonas de soja durante un mínimo de 3 meses; además, se incluía un grupo de control y las variables DMO y CMO de la columna vertebral eran empleadas como marcadores de la masa ósea.

Se identificaron 10 trabajos con una población total de 608 pacientes. En 7 de ellos se emplearon proteínas de soja cuyo componente principal eran isoflavonas, mientras que en los restantes 3 trabajos se usaron tabletas de isoflavonas. Las dosis diarias variaron entre 4.4 y 150 mg, mientras que la duración del tratamiento fue de 3 a 24 meses. Ocho trabajos fueron llevados a cabo en mujeres posmenopáusicas. En todos los casos se restringieron las dietas de soja durante el tratamiento.

Se observó que la isoflavona aumentó significativamente la DMO en 20.6 mg/cm<sup>2</sup>; el incremento en esta variable fue más significativo luego de la exclusión del análisis de los estudios con consumo de isoflavonas menor de 90 mg/día. El análisis estratificado mostró que la isoflavona presentaba efectos significativos en la DMO de mujeres caucásicas pero en no en aquellas de origen asiático. Por su parte, el efecto fue mayor en las mujeres posmenopáusicas con relación a las perimenopáusicas.

Los resultados de los 6 estudios que comparaban los efectos de la isoflavona y un placebo en el CMO mostraron un incremento promedio de 0.93 g con la primera intervención. No se pudo efectuar análisis por subgrupos debido a la escasa cantidad de trabajos que evaluaron esta variable.

Los resultados del presente trabajo muestran que las isoflavonas contribuyen significativamente al incremento de la masa ósea, especialmente en mujeres posmenopáusicas. El tratamiento con dosis diarias superiores a 90 mg podría acentuar el efecto de las isoflavonas en la protección de la columna vertebral contra la pérdida de masa ósea. Los autores sostienen que en futuros estudios deberán incluirse poblaciones de mayor tamaño y mayores dosis de isoflavona, mientras que deberán analizarse los efectos de ésta sobre el riesgo de fracturas.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/insiic.php/97267](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/97267)

## Relación entre el puntaje del síndrome metabólico y la gravedad angiográfica de la enfermedad coronaria

International Journal of Clinical Practice 62(5):717-722, May 2008

Ankara, Turquía

La gravedad del síndrome metabólico (SM) muestra una relación positiva con la gravedad angiográfica de la enfermedad coronaria (EC). El SM representa uno de los factores más importantes en el aumento de la prevalencia de EC; esta última, por su parte, es la causa más común de mortalidad cardiovascular. Existen diferentes criterios

diagnósticos de SM. Al respecto, uno de los sistemas más frecuentemente utilizados en todo el mundo, definido por el *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)* de 2001, incluye la presencia de al menos 3 de los siguientes criterios: obesidad abdominal, niveles reducidos de colesterol asociado a HDL y tensión arterial, glucemia en ayunas y triglicéridos elevados. El sistema de puntaje de Gensini determina la gravedad angiográfica y la extensión de la EC sobre la base de la cantidad de vasos afectados, la localización de los segmentos y el grado de estenosis. En el presente trabajo, el objetivo de los autores fue determinar el efecto del SM en la gravedad angiográfica de la EC establecida por el puntaje de Gensini.


El estudio incluyó 1 003 pacientes sometidos a angiografía coronaria; se definió como EC ante la presencia de puntajes de Gensini > 0. En cada caso se determinó el puntaje de SM de acuerdo al sistema propuesto por el NCEP ATP III, el cual podía variar entre 0 y 5 puntos.

El 63% de la población era de sexo masculino, mientras que el promedio de edad de la muestra fue de 59 años. Las respectivas proporciones de pacientes con hipertensión arterial, diabetes mellitus, alteración de la glucemia en ayunas, niveles bajos de colesterol asociado a HDL, elevación de los niveles de triglicéridos y aumento de la circunferencia de cintura fueron de 52%, 24%, 9.57%, 25%, 38% y 27%. El 33% de los pacientes eran fumadores y el 7% de la muestra presentaba antecedentes familiares de EC. De acuerdo con los criterios del NCEP ATP III, el 25% de los pacientes presentaban SM. Las tasas de frecuencia de SM en sujetos < 40 años, de 40 a 64 años y de 65 años o más fueron de 4.7%, 22.5% y 31%, respectivamente. El aumento de la edad fue directamente proporcional a la presencia de SM. Los resultados de la angiografía coronaria mostraron la existencia de EC en el 69% de los pacientes. Los puntajes de SM y de Gensini mostraron una correlación positiva.

Los resultados del análisis multivariado mostraron que las variables asociadas en forma independiente con la gravedad angiográfica de la EC fueron diabetes mellitus, hipertensión, reducción del colesterol asociado a HDL, elevación de los niveles de triglicéridos y la edad en los hombres, e hipertensión, diabetes mellitus, reducción del colesterol asociado a HDL, elevación de los triglicéridos y tabaquismo en las mujeres. Las variables más significativas en la predicción de la gravedad angiográfica de la EC fueron la diabetes mellitus en los hombres y la hipertensión en las mujeres. La circunferencia de cintura, los antecedentes familiares y los niveles de colesterol asociado a LDL no se correlacionaron con la gravedad de la EC en ninguno de los grupos.

De acuerdo con los resultados del presente trabajo, el incremento de la gravedad del SM se asocia con el aumento de la gravedad angiográfica de la EC determinada por el puntaje de Gensini. En los hombres, el factor más significativamente asociado con el puntaje de Gensini es la diabetes mellitus, mientras que en las mujeres corresponde a la hipertensión. Los autores de la investigación sostienen que el puntaje del SM podría ser empleado como una herramienta de utilidad en la predicción de la gravedad angiográfica de la EC.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/97271](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/97271)

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com) conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

## Efecto de las tiazolidindionas sobre los niveles séricos de adiponectina

Diabetes, Obesity and Metabolism 10(5):367-375, May 2008

Heidelberg, Alemania

El tratamiento con tiazolidindionas (TZD) se asocia con incremento de los niveles séricos de adiponectina. La adiponectina es una hormona sintetizada por el tejido adiposo que, a diferencia de otras adipocitoquinas, presenta mayor concentración en los individuos delgados en comparación con los obesos. Esta adipocitoquina tiene propiedades antidiabéticas, antiinflamatorias y antiaterogénicas, por lo cual podría representar un posible objetivo en la prevención y tratamiento de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus. Las TZD comprenden una nueva clase de antidiabéticos orales que aumentan la sensibilidad a la insulina en tejidos periféricos. Según se ha observado en varios estudios, la administración de TZD se relaciona con un aumento de los niveles séricos de adiponectina; sin embargo, hasta el momento no se ha publicado un artículo que describa todos los hallazgos científicos disponibles acerca de dicha asociación. En el presente trabajo sus autores llevaron a cabo una revisión sistemática de las investigaciones referidas al efecto de las TZD sobre los niveles séricos de adiponectina.

La búsqueda se realizó en una base informática de trabajos científicos e incluyó aquellos publicados hasta junio de 2006. Sólo se analizaron las investigaciones efectuadas en pacientes adultos y tratados con cualquier dosis de TZD, con inclusión de un grupo de comparación y el informe de las concentraciones de adiponectina antes del tratamiento y después de éste.

El análisis final incluyó 19 trabajos con una población total de 982 participantes. Los estudios comprendieron ensayos clínicos aleatorizados (n = 14), estudios transversales (n = 2) y estudios de casos y controles (n = 3). El tamaño de la muestra varió entre 12 y 173 participantes, de edades promedio entre 24 y 67 años. Los participantes incluidos fueron pacientes con diabetes tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa, síndrome metabólico o individuos sanos (13, 3, 2 y 1 estudio, respectivamente). La concentración inicial de adiponectina sérica varió entre 2.46 y 12.1 µg/ml. Las TZD analizadas comprendieron pioglitazona (n = 9), rosiglitazona (n = 7) y troglitazona (n = 3).

Se observó que los individuos tratados con TZD presentaron una concentración de adiponectina 0.94 veces superior a la constatada en los controles. El análisis estratificado mostró que los participantes sanos presentaron el mayor incremento en los niveles de adiponectina (diferencia media estandarizada [DME] de 1.68), mientras que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, alteración de la tolerancia a la glucosa y síndrome metabólico presentaron DME de 1.08, 0.88 y 1.12, respectivamente.

En el presente metanálisis se incluyeron 19 estudios referidos al efecto del empleo de TZD en la concentración sérica de adiponectina. Al respecto, se observó que el tratamiento con TZD se asoció significativamente con un aumento de los niveles de adiponectina en forma independiente de las características iniciales de la población. Los individuos que reciben terapia con TZD muestran niveles séricos de adiponectina superiores a los observados en los controles en aproximadamente una desviación estándar. Los autores concluyen que la administración de TZD produce un incremento de los niveles séricos de adiponectina; a su vez, los efectos beneficiosos sobre la sensibilidad a la insulina podrían aumentar la respuesta antiaterogénica y antiinflamatoria. Los hallazgos de este trabajo podrían señalar una nueva manera de manejar en forma adicional las enfermedades relacionadas con la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/97269](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/97269)

## La disfunción eréctil puede ser la expresión de trastornos en otras áreas de la salud

International Journal of Clinical Practice 62(5):791-798, May 2008



Estocolmo, Suecia

En los hombres, la salud sexual puede representar el portal de su salud general. Al respecto, el diagnóstico y tratamiento de los síntomas sexuales puede presentar el beneficio de la identificación y manejo de otras entidades de importancia como la obesidad, la diabetes, la hipertensión y la hiperlipidemia. Estas últimas, junto con la disfunción sexual, han sido tradicionalmente consideradas como entidades independientes que afectan a hombres de edad avanzada y requieren tratamiento por parte de diferentes especialistas. Sin embargo, en la actualidad se cree que los mencionados trastornos parecen estar relacionados entre sí en su etiología, manifestaciones, estrategia diagnóstica y tratamiento.

La obesidad con acumulación preferencial de grasa en la zona intraabdominal se asocia con síndrome metabólico, el cual comprende la combinación de hipertensión, dislipidemia y alteración de la tolerancia a la glucosa. Según se ha observado en estudios transversales y longitudinales, existe una asociación entre los niveles bajos de testosterona y de globulina fijadora de hormonas sexuales y la presencia de síndrome metabólico. Sin embargo, aún se desconoce el mecanismo de causa y efecto; al respecto, se cree que los niveles bajos de testosterona predisponen a la aparición de adiposidad visceral y que esta última suprime la producción de testosterona. Existe una correlación positiva entre los niveles de testosterona y la sensibilidad a la insulina, y una asociación negativa entre los primeros y el riesgo de presentar diabetes mellitus tipo 2. También se ha constatado una relación entre los valores de testosterona y la adiposidad y los niveles de insulina y leptina. En los hombres obesos se ha observado una atenuación de la amplitud de los pulsos de secreción de hormona luteinizante sin alteración de su frecuencia, lo cual parece indicar una disminución de la estimulación de la producción testicular de testosterona.

En la actualidad existe una tendencia a considerar la disfunción eréctil (DE) no como una entidad aislada sino como parte del proceso de envejecimiento. Al respecto, los niveles circulantes de testosterona se relacionan con ciertos factores etiológicos de la DE, como la enfermedad aterosclerótica y la diabetes mellitus. De esta manera, los trastornos sexuales masculinos permitirían la identificación de patologías en otras áreas. La aparición de hipogonadismo a edades avanzadas probablemente representa la expresión de otros trastornos en la salud. En un estudio anterior se constató la existencia de una asociación entre los niveles bajos de testosterona y el incremento de la mortalidad en la población masculina de edad avanzada.

En general, los hombres niegan la presencia de trastornos de salud, aun a edades avanzadas. Sin embargo, la DE es considerada por la mayoría de los hombres como una entidad que afecta significativamente la calidad de vida, lo cual puede inducirlos a buscar ayuda médica. Las causas de DE muestran una elevada concordancia con las causas de enfermedad cardiovascular. De esta manera, frente a pacientes que consultan por DE no sólo debe tratarse dicho trastorno sino que además deberían diagnosticarse y tratarse en forma adecuada los factores de riesgo cardíaco potencialmente presentes. Los autores de este artículo destacan que la mayoría de los hallazgos referidos a la asociación entre el hipogonadismo y el síndrome metabólico provienen de estudios observacionales; al respecto, aún se requieren investigaciones de intervención que confirmen dicha asociación y analicen la relación riesgo/beneficio del tratamiento de reemplazo con testosterona.

 Información adicional en  
[www.siic.salud.com/dato/insiic.php/97272](http://www.siic.salud.com/dato/insiic.php/97272)

## La disminución de los niveles de testosterona en hombres diabéticos se asocia con la resistencia a la insulina

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
93(5):1834-1840, May 2008

Melbourne, Australia

En los hombres con diabetes es frecuente la deficiencia de testosterona; al respecto, los niveles de dicha hormona se relacionan con la resistencia a la insulina. En estudios anteriores se ha observado una asociación entre la reducción de los niveles séricos de testosterona y la resistencia a la insulina, con aumento del riesgo de diabetes tipo 2. Sin embargo, hasta el momento se conoce poco acerca de la concentración de testosterona en los pacientes con diabetes tipo 1. En el presente trabajo, los autores evaluaron la prevalencia de deficiencia de testosterona y los factores de predicción de dicha entidad en una población de pacientes con diabetes tipo 1 o 2. En ambas poblaciones se analizaron los posibles factores determinantes de la concentración de testosterona.

El estudio incluyó 580 hombres con diabetes tipo 2 y 69 con diabetes tipo 1. En todos los casos se determinaron los niveles séricos de testosterona, de su principal proteína transportadora, la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, por su sigla en inglés) y de albúmina, entre otras variables bioquímicas. En una subpoblación de 262 hombres con diabetes tipo 2 se repitió la medición de los niveles de testosterona después de una mediana de 6 meses. Se consideraron niveles bajos de testosterona total y libre a los valores menores de 10 y 0.23 nmol/l, respectivamente.

En general, la prevalencia de deficiencia de testosterona total en los pacientes con diabetes tipo 2 fue del 43%. En particular, en los sujetos < 40 años, de 40 a 49 años, de 50 a 59 años, de 60 a 69 años, de 70 a 79 años y de 80 años o más, las respectivas prevalencias fueron de 20%, 29%, 37%, 43%, 46% y 61%. La proporción de sujetos con diabetes tipo 2 con niveles reducidos de testosterona libre fue de 57%. Por su parte, en la población de hombres con diabetes tipo 1, las respectivas proporciones de casos con niveles disminuidos de testosterona total y libre fueron de 7.2% y 20.3%. La disminución de los niveles de testosterona libre se asoció en forma independiente con la resistencia a la insulina tanto en los sujetos con diabetes tipo 1 como en aquellos con diabetes tipo 2. Al respecto, los pacientes con

menor concentración de testosterona libre presentaban mayor nivel de resistencia a la insulina.

En el subgrupo de hombres con diabetes tipo 2 en quienes se repitió la medición de testosterona no se observaron diferencias significativas en términos de prevalencia de deficiencia de testosterona total entre el inicio del estudio (39%) y la segunda medición (42%); sin embargo, la frecuencia de deficiencia de testosterona libre fue significativamente menor en la segunda estimación (48%) con respecto a la primera (60%). En esta población se constató la existencia de una relación inversa entre los cambios en los niveles de testosterona y la resistencia a la insulina.

De acuerdo con los resultados del presente trabajo, existe un problema significativo y poco reconocido entre los hombres con diabetes tipo 1 o 2. Al respecto, la disminución de la concentración de testosterona, observada en una importante proporción de pacientes diabéticos, puede afectar el estado anímico y la libido e incrementar el riesgo cardiovascular. La reducción de los niveles de testosterona libre parece presentar una asociación significativa con la resistencia a la insulina. Los autores sostienen que a pesar de existir fundamentos teóricos para la terapia de reemplazo con testosterona en esta población, aún no se conocen con claridad los potenciales riesgos y beneficios de esta intervención, los que deberán ser determinados en estudios clínicos de gran tamaño y a largo plazo.

 Información adicional en [www.siic.salud.com/dato/insic.php/97278](http://www.siic.salud.com/dato/insic.php/97278)

## Efectos a largo plazo de la metformina en niñas de bajo peso al nacer con pubarquia temprana

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
93(5):1841-1845, May 2008

Esplugues, España

La limitación del crecimiento prenatal suele derivar en una compensación posterior. Los estudios longitudinales mostraron que la limitación del crecimiento prenatal –determinada por un bajo peso al nacer (BPN) para la edad gestacional– es seguida en la niñez temprana por un exagerado aumento de peso debido a una excesiva ganancia de grasa, incluida la grasa visceral.

Las niñas con BPN con pubarquia temprana (PT) (vello púbico < 8 años) presentan riesgo de manifestar un estado de exceso androgénico hiperinsulinémico que conduce a menarca temprana con detención del crecimiento. Luego del empleo de metformina (MET) en adolescentes posPT y en niñas con BPN-PT posmenárquicas, los autores iniciaron el primer estudio aleatorizado para investigar el empleo temprano y prolongado de MET en niñas con BPN-PT y su efecto sobre la composición corporal y el crecimiento y maduración puberales. Los investigadores publicaron los hallazgos prepuberales luego de un estudio de 6 meses y los primeros resultados puberales transcurridos 2 años. A continuación se exponen los resultados posmenárquicos iniciales luego de un estudio de 4 años.

Las participantes fueron 38 niñas con BPN-PT, que fueron distribuidas en 2 subgrupos apareados de 19 integrantes cada uno.

En la población total, el peso al nacer fue 2.4 kg (media) luego de 38.6 semanas, la edad de diagnóstico de PT fue 6.8 años, la edad al inicio del estudio 7.9 años, la edad ósea 9 años, la altura 129.4 cm, el peso  $31 \pm 0.9$  kg, el índice de masa corporal (IMC)  $18.4 \text{ kg/m}^2$ , el nivel de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) al momento del diagnóstico de PT,  $102 \text{ } \mu\text{g/dl}$  y el nivel de 17-hidroxiprogesterona pos-ACTH de  $274 \text{ ng/dl}$ .

Los criterios de inclusión fueron: PT debido a adrenergia exagerada (niveles elevados de DHEAS o androstenediona); peso < 2.9 kg al nacimiento de término (38 a 41 semanas) o < -1 desviación estándar (DE) para la edad gestacional para el nacimiento pretérmino (33 a 37 semanas); IMC <  $22 \text{ kg/m}^2$ , que corresponde a +2 DE del punto de corte en niñas de aproximadamente 8 años; y prepubertad (Tanner B1). Ninguna de las niñas presentaba historia familiar o personal de diabetes mellitus ni mostraba signos de disfunción tiroidea, intolerancia a la glucosa o hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío. Ninguna recibía medicación que afectara la función gonadal o el metabolismo hidrocarbonado.

Las niñas fueron asignadas al azar a permanecer sin tratamiento o a recibir MET, una vez por día a la hora de la cena (425 mg durante 2 años, luego 850 mg por 2 años).

Cada 6 meses el mismo investigador realizó el examen clínico, y se efectuaron determinaciones de insulina sérica, glucemia en ayunas, SHBG, testosterona, DHEAS, perfil lipídico y composición corporal cada 6 meses durante 2 años y a partir de ese momento, anualmente. La leptinemia se determinó a los 0, 2 y 4 años y los niveles de adiponectina de alto peso molecular –la isoforma de esta citoquina más relevante desde el punto de vista fisiológico– a los 0 y 4 años. La altura se midió con un estadiómetro de Harpenden. El momento de la menarca se obtuvo de la historia de 6 meses.


La composición corporal se estudió mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA).

Luego de 4 años se evaluaron el tejido adiposo visceral y subcutáneo (SC) de la región abdominal mediante resonancia magnética nuclear (RMN) con cortes múltiples.

Las variaciones en la ingesta alimentaria y en el nivel diario de actividad física fueron evaluadas anualmente con cuestionarios validados. Cada niña completó las preguntas acerca de la frecuencia y cantidad de la ingesta alimentaria 7 días previos a la visita de control anual. Las niñas fueron clasificadas en uno de 4 niveles de actividad: 1 = bajo (ausencia de actividad física regular); 2 = moderado (actividad física esporádica); 3 = alto (actividad recreacional al menos 3 veces por semana, 30 a 60 minutos por sesión), y 4 = vigorosa (actividad física intensa al menos 4 veces por semana, > 60 minutos por sesión).

Las niñas tratadas con MET ganaron aproximadamente 50% menos de grasa; luego de 4 años eran menos insulinoresistentes e hiperandrogénicas, mostraban menores niveles de IGF-1 y un perfil lipídico menos aterogénico y presentaron menor probabilidad de ser posmenárquicas que las niñas no tratadas, mientras que el incremento de la altura, masa magra y densidad mineral ósea (DMO) fue similar. Luego de 4 años las niñas no tratadas presentaban más grasa visceral, una mayor relación grasa visceral/SC y más elevada relación leptina/adiponectina (50% mayor) que las niñas tratadas con MET. Entre los 42 y 48 meses, la velocidad de aumento de altura anual comenzó a ser menor en niñas no tratadas (predominantemente posmenárquicas) que en las no tratadas ( $4 \pm 0.8 \text{ cm/año}$  frente a  $5 \pm 0.6 \text{ cm/año}$ ;  $p = 0.04$ ), una observación que corrobora que el tratamiento con MET puede conducir a mayor estatura en la adultez.

Todas las niñas realizaron la dieta mediterránea y la frecuencia y cantidad de comida fueron comparables en

 Información adicional en [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com) conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

ambos grupos. Los niveles de actividad física fueron similares en las niñas no tratadas y en las tratadas con MET, tanto al inicio de la investigación (2.4 frente a 2.5) como luego de 4 años (2.5 frente a 2.6) y no se modificaron durante el estudio.

La MET fue bien tolerada, con una buena adhesión al tratamiento. Los índices de función hepática y renal no se modificaron. Ninguna de las pacientes abandonó el estudio.

Las niñas con BPN-PT tendieron a ganar mucha grasa y dicho exceso de grasa fue un reflejo de su hiperinsulinemia e hiperandrogenemia.

Luego de 4 años, el aumento de insulina y testosterona en las niñas no tratadas fue el doble de lo observado en niñas tratadas con MET, tal como ocurrió con su tasa media de depósito de grasa: 7 g/d en niñas no tratadas frente a 3.2 g/d en niñas tratadas con MET. Esta última no tuvo un efecto detectable sobre el aumento de la DMO, el incremento de masa magra o la ganancia acumulativa de altura en 4 años. Sin embargo, 18 de 19 niñas no tratadas habían alcanzado un estadio posmenárquico de maduración, mientras que esto ocurrió en sólo 11 de 19 niñas tratadas con MET. Además, las primeras comenzaron a tener una menor velocidad de aumento de altura que las niñas tratadas con MET entre los 42 y 48 meses del estudio. Por lo tanto, el tratamiento con MET en niñas de BPN-PT puede incrementar la altura en la adultez; asimismo, el tratamiento puberal con MET (durante 3 años) en niñas de BPN con pubertad temprana normal mostró retrasar la menarca, prolongar el crecimiento y aumentar la estatura en la adultez.

Luego de 4 años, las niñas con BPN-PT presentaban una relación grasa visceral/SC abdominal elevada en comparación con las niñas de 12 años con sobrepeso u obesidad. Luego de 4 años, el tratamiento con MET se acompañó de menor cantidad de grasa visceral y menor relación grasa visceral/SC abdominal y, por lo tanto, de una evolución hacia un fenotipo metabólico más favorable.

Los mecanismos de acción de la MET en niñas de BPN-PT son los conocidos de incremento de la insulinosensibilidad hepática y muscular, disminución de la síntesis hepática de glucosa, aumento de la utilización periférica de glucosa y efectos positivos sobre la expresión del receptor de insulina y la actividad tirosina quinasa. Además, la MET inhibe los efectos gluconeogénicos del glucagón y aumenta la translocación de transportadores de glucosa a la superficie celular.

La MET también parece tener un efecto directo sobre la esteroidogénesis ovárica, específicamente en la reducción de la síntesis de andrógenos y estradiol. Recientemente se ha identificado a LKB1 y la proteína quinasa activada por AMP como los blancos principales de las acciones de la MET. Por último, estudios con micromatrices mostraron que la MET puede inducir un patrón de expresión génica hepático que imita el perfil inducido por la restricción calórica.

Los autores concluyen que el tratamiento con MET parece reducir la grasa total y visceral en forma marcada en niñas con BPN-PT y retrasar la menarca sin atenuar el crecimiento longitudinal, lo que abre la perspectiva acerca de un incremento de la estatura en la edad adulta.

## Relación entre grasa visceral y esteatosis hepática no alcohólica en adolescentes obesos

Digestive and Liver Disease 40(2):132-139, Feb 2008



San Pablo, Brasil

En adolescentes obesos, el aumento de la grasa visceral incrementa el riesgo de esteatosis hepática no alcohólica (EHNA). La obesidad representa una epidemia global asociada con numerosas enfermedades, especialmente en los casos de acumulación de grasa en la zona abdominal; una de ellas es la EHNA. Si bien no se conoce con claridad la patogénesis de la EHNA, se cree que la resistencia a la insulina desempeña un papel esencial. A su vez, la adiposidad visceral parece presentar un mayor efecto que la grasa corporal total en la aparición de EHNA. Sin embargo, hasta el momento no se han identificado los valores umbrales de tejido adiposo visceral relacionados con el riesgo de presentar la enfermedad. En la presente investigación los autores evaluaron la prevalencia de EHNA en adolescentes obesos con relación al volumen de grasa visceral determinado por ultrasonografía.

El estudio incluyó 181 adolescentes obesos, de los cuales 113 eran de sexo femenino. Los respectivos promedios de edad e índice de masa corporal fueron de 16.69 años y 36.18 kg/m<sup>2</sup>. En cada caso se determinó el estadio puberal y la composición corporal; esta última variable fue determinada por absorciometría de rayos X de energía dual. A través de ultrasonografía abdominal se midió el tejido adiposo visceral (intraabdominal) y subcutáneo y la grasa hepática. El diagnóstico de EHNA se realizó ante la observación de una proporción de grasa en el hígado de 35% o más. Los pacientes fueron distribuidos en cuartiles de acuerdo con los valores de tejido adiposo visceral y se comparó la prevalencia de EHNA entre los grupos. Además se obtuvieron muestras séricas para la determinación de ciertas variables bioquímicas.

La frecuencia de EHNA fue de 45.30%; las respectivas proporciones en las poblaciones femenina y masculina fueron de 38.05% y 57.35%. En ambos sexos se observó que los adolescentes con EHNA presentaban mayores valores de índice de masa corporal, grasa visceral y subcutánea, insulina y resistencia a la insulina con respecto al resto de la población.

En las pacientes de sexo femenino, los cuartiles 1, 2, 3 y 4 de grasa visceral correspondieron a valores < 2.55 cm, entre 2.55 y 3.14 cm, entre 3.15 y 4.4 cm, y mayor o igual a 4.5 cm, respectivamente. Las tasas de prevalencia de pacientes con EHNA en cada uno de estos grupos fueron de 17.86%, 29.63%, 41.38% y 62.07%, respectivamente. En los participantes de sexo masculino, los cuartiles 1, 2, 3 y 4 correspondieron a valores de grasa visceral < 3.54 cm, entre 3.54 y 4.1 cm, entre 4.2 y 5.52 cm, y mayor o igual



a 5.53 cm, respectivamente. En estos grupos, las respectivas tasas de prevalencia de EHNA fueron de 29.41%, 58.52%, 64.71% y 76.47%.

El análisis de las variables grasa visceral, grasa subcutánea, masa corporal e índice de masa corporal mostró que sólo la primera se asociaba en forma significativa con la presencia de EHNA. Al respecto, cada cm de aumento en la grasa visceral incrementó el riesgo de EHNA 1.97 veces en los pacientes de sexo masculino y 2.08 veces en aquellos de sexo femenino. Se observó una posible correlación entre el tejido adiposo visceral, el índice de masa corporal, los niveles de insulina, la resistencia a la insulina y el grado de esteatosis.

De acuerdo con los resultados del presente trabajo, el aumento del tejido graso visceral en los adolescentes obesos se relaciona con el grado de esteatosis hepática y el riesgo de presentar EHNA.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/instic.php/97273](http://www.siicsalud.com/dato/instic.php/97273)

## Discrepancia entre los valores de hormona de crecimiento y factor de crecimiento I similar a la insulina en los pacientes con acromegalia

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
93(4):1324-1330, Abr 2008

Bruselas, Bélgica

La acromegalia se asocia con una significativa morbimortalidad debido a la exposición prolongada a cantidades excesivas de hormona de crecimiento (GH) y factor de crecimiento I similar a la insulina (IGF-I). Las mediciones de GH e IGF-I se utilizan rutinariamente para monitorear la actividad de la enfermedad; un nivel sérico de IGF-I normal para la edad y una concentración de GH menor de 2 o 2.5  $\mu\text{g/l}$  son los criterios actualmente aceptados para definir el control bioquímico en los pacientes no curados. Hay controversias acerca de la importancia relativa de estos dos marcadores para predecir la disminución de la morbimortalidad. Diversos estudios mostraron una discrepancia entre los niveles de GH e IGF-I en hasta el 40% de los pacientes con acromegalia tratados; aunque se desconocen los mecanismos subyacentes. El objetivo de este ensayo fue analizar la frecuencia e identificar los potenciales determinantes de la discordancia entre las concentraciones séricas de GH e IGF-I en el seguimiento de los pacientes acromegálicos no curados. También se evaluaron las posibles relaciones entre la divergencia de los patrones de marcadores bioquímicos y los indicadores clínicos de actividad de la enfermedad.


Se utilizaron los datos del Acrobel, el registro belga de pacientes acromegálicos, entre el 1 de enero de 2000 y el 30 de septiembre de 2004. De las 418 personas registradas en el Acrobel, 316 contaban con muestras de sangre en ayunas para las determinaciones de glucosa, hemoglobina glicosilada ( $\text{HbA}_{1c}$ ), perfil lipídico, GH e IGF-I. Los valores de GH se registraron como la media de tres muestras séricas tomadas a intervalos de 15 minutos. Se excluyeron 73 individuos que se consideraron curados, 10 personas bajo terapia de reemplazo con GH y 4 tratados con pegvisomant. La muestra consistió en 229 pacientes acromegálicos no

curados (edad  $54 \pm 14$  años, 124 hombres). Se utilizó un puntaje de síntomas clínicos derivado de la sumatoria de los puntajes de los 5 síntomas clásicos de acromegalia (cefalea, transpiración, astenia, tumefacción de partes blandas y dolor articular) evaluado por los pacientes mediante una escala de 4 puntos (0 ninguno, 1 leve, 2 moderado, 3 grave).

Las concentraciones séricas de GH e IGF-I se determinaron por inmunoensayos de quimioluminiscencia de dos sitios, automatizados. Los valores de GH se expresaron en términos de los estándares internacionales 80/505 de la Organización Mundial de la Salud. Los valores de IGF-I se compararon con los valores normales específicos para edad y sexo y se expresaron como puntaje z (rango normal -2 a +2). La enfermedad controlada se definió por los mismos criterios bioquímicos estrictos utilizados para definir cura, obtenidos bajo terapia médica, independientemente de la cirugía hipofisaria previa o radioterapia (niveles de GH e IGF-I normales,  $n = 68$ ). La enfermedad activa se definió por un puntaje z de IGF-I mayor de 2 y un valor medio de GH superior a 2  $\mu\text{g/l}$  en personas tratadas y no tratadas ( $n = 81$ ). Los pacientes con valores discordantes de IGF-I y GH se consideraron como sin control de la enfermedad y se clasificaron de la siguiente manera: aquellos con concentraciones medias de GH superiores a 2  $\mu\text{g/l}$  y un puntaje z de IGF-I de 2 desvíos estándar (DE) o menos constituyeron el grupo con GH elevada ( $n = 25$ ) y aquellos con niveles medios de GH de 2  $\mu\text{g/l}$  o menos y un puntaje z de IGF-I superior a 2 DE formaron el grupo de IGF-I elevado ( $n = 55$ ).

En cuanto a la metodología estadística, las comparaciones entre las variables categóricas se realizaron por ANOVA de una vía, seguido por las pruebas de Student-Newman-Keuls, cuando la  $p$  fue  $< 0.05$  para las variables continuas con distribución normal. Para los parámetros sin distribución normal se utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis. Las correlaciones entre las variables se derivaron de las pruebas de correlación de Spearman. Los factores relacionados con la diabetes en la población estudiada se investigaron por medio de los análisis de regresión logística y el análisis de regresión múltiple se empleó para evaluar la influencia de los diferentes parámetros sobre la glucemia en ayunas y los valores de  $\text{HbA}_{1c}$ .

El puntaje z de IGF-I se correlacionó significativamente con la concentración media de GH expresada en una escala logarítmica, aunque esta correlación no fue muy significativa ( $r = 0.556$ ,  $p < 0.001$ ). Un puntaje z de +2 correspondió a una concentración sérica de GH de 1.1  $\mu\text{g/l}$ . La correlación entre los valores de IGF-I y el logaritmo de GH fue diferente entre las mujeres con un eje gonadotrófico normal o bajo terapia de sustitución con estrógenos ( $n = 58$  mujeres con suficiencia de estrógenos, el nivel sérico de GH correspondió a un puntaje z de IGF-I de  $2 = 2.8 \mu\text{g/l}$ ) y los hombres o las mujeres con privación de estrógenos (concentraciones séricas de GH correspondientes de 0.8 y 1.1  $\mu\text{g/l}$ , respectivamente). Según los criterios descritos previamente, 68 de los 229 pacientes no curados (30%) se consideraron adecuadamente controlados según los niveles de GH e IGF-I [mediana GH (Pc 5-Pc 95): 0.7 (0.2-2.0)  $\mu\text{g/l}$ ; puntaje z de IGF-I:  $0.64 \pm 1.04$ ]. Del resto de los participantes, 81 (35% de la población total) presentaron enfermedad activa, con concentraciones aumentadas de GH [4.3 (2.2-25.0)  $\mu\text{g/l}$ ] y del puntaje z de IGF-I ( $4.2 \pm 1.5$ ) y 80 (35% de los pacientes) mostraron concentraciones discordantes de IGF-I y GH, con una prevalencia dos veces más alta de valores elevados de IGF-I y GH normal ( $n = 55$ ; 24%) [GH: 1.2 (0.4-2.0)  $\mu\text{g/l}$ ; puntaje z de IGF-I:  $3.20 \pm 0.86$ ], comparado con valores elevados de GH e IGF-I normal ( $n = 25$ ; 11%) [GH: 4.0 (2.1-15.2)  $\mu\text{g/l}$ ; puntaje z de IGF-I:  $0.99 \pm 0.78$ ]. Los pacientes en el grupo con valores elevados de IGF-I tuvieron mayor edad en comparación con los del grupo con valores

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com) conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

altos de GH y enfermedad activa (58 *versus* 52 años,  $p < 0.05$ ); mientras que en el grupo con valores elevados de GH hubo un predominio del sexo femenino (72% *versus* 36%,  $p < 0.01$ ). Además, hubo significativamente menos mujeres con suficiencia de estrógenos en el grupo con valores altos de IGF-I (18%) comparado con los otros 3 grupos (niveles elevados de GH 69%,  $p < 0.01$ , enfermedad controlada 48%,  $p < 0.05$ , enfermedad activa 46%,  $p < 0.05$ ). La duración estimada de la enfermedad fue más corta en las personas con enfermedad activa comparadas con aquellas con enfermedad controlada o valores elevados de IGF-I ( $p < 0.05$ ); mientras que no hubo diferencias entre los grupos con valores elevados de GH y de IGF-I. No hubo discrepancias entre los grupos con respecto a las características del tumor hipofisario, el tratamiento médico actual (aunque los análogos de la somatostatina se utilizaron más frecuentemente en los individuos con enfermedad controlada al momento de la evaluación: 79% *versus* 56% y 60% de los otros grupos,  $p < 0.001$ ) o el puntaje de síntomas, aunque el puntaje de síntomas clínicos fue más bajo en el grupo con valores altos de GH. Un mayor porcentaje de participantes había sido previamente operado en los grupos con enfermedad controlada (73%) y valores elevados de GH (72%) con respecto al 52% y al 56% de aquellos pertenecientes a los grupos de enfermedad activa y de valores elevados de IGF-I, respectivamente ( $p < 0.05$ ). La radioterapia se utilizó menos frecuentemente en el grupo con niveles altos de GH (20%) comparado con el grupo con valores altos de IGF-I (31%) y de enfermedad controlada (40%); aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística. Los pacientes en el grupo con concentraciones elevadas de GH tuvieron un menor índice de masa corporal (IMC) y una presión diastólica más baja comparados con los de los otros tres grupos ( $p < 0.05$ ). También mostraron un mejor perfil metabólico con respecto a las personas con enfermedad activa y valores elevados de IGF-I. Los niveles de glucemia en ayunas fueron similares en los grupos con enfermedad controlada y con valores altos de GH (mediana 91 mg/dl para ambos) y más bajos que en los grupos con enfermedad activa y valores elevados de IGF-I (100 mg/dl y 99 mg/dl, respectivamente,  $p < 0.05$ ). Se observaron diferencias similares, aunque de menor amplitud, en los niveles de HbA<sub>1c</sub> (5.8% y 5.7% *versus* 5.9% y 6.1%, respectivamente;  $p < 0.01$ ). En toda la muestra de estudio, los niveles de glucosa y de HbA<sub>1c</sub> no se asociaron con la concentración de GH, pero ambos parámetros se correlacionaron positivamente con el IGF-I ( $r = 0.215$ ;  $p < 0.001$  para la glucosa y  $r = 0.233$ ;  $p < 0.001$  para HbA<sub>1c</sub>). En el análisis de regresión múltiple, la edad ( $p < 0.001$ ), el IMC ( $p < 0.05$ ), el uso de análogos de la somatostatina ( $p < 0.01$ ) y el puntaje z de IGF-I ( $p < 0.001$ ) fueron factores predictivos independientes de los niveles de HbA<sub>1c</sub>; mientras que sólo la edad ( $p < 0.001$ ) predijo la glucemia en ayunas. Los análisis univariados y multivariados también indicaron que el IGF-I, pero no la GH, fue un factor predictivo significativo de diabetes mellitus. Este efecto fue independiente de la edad, el IMC y el uso de análogos de la somatostatina. Hubo una tendencia hacia una aparición menos frecuente de diabetes mellitus y artrosis en el grupo con niveles altos de GH comparado con el grupo con valores elevados de IGF-I ( $p = 0.07$ ); pero no hubo diferencias en la prevalencia de otras comorbilidades relacionadas con la acromegalia entre los grupos.

Comentan los autores que el 35% de los pacientes acromegálicos no curados mostraron un patrón discordante entre los valores de GH e IGF-I. El fenotipo de valores elevados de GH se encontró predominantemente en las mujeres más jóvenes con suficiencia de estrógenos e irradiación menos frecuente, lo cual sugiere un posible papel de la edad, el sexo, los estrógenos y la radioterapia para

explicar esta divergencia bioquímica. Si bien no hubo una diferencia con respecto a los síntomas clínicos de acromegalia, las personas con valores elevados de IGF-I, pero normales de GH, mostraron un peor perfil metabólico en comparación con aquellas con valores elevados de GH y normales de IGF-I. Además, el IGF-I, pero no la GH, fue un factor predictivo independiente significativo de diabetes mellitus. Estos datos señalan que las concentraciones elevadas de IGF-I son indicativas de enfermedad persistentemente activa, aunque los niveles medios de GH se encuentren dentro del rango normal.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/97276](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/97276)

## Los niveles de sulfato de deshidroepiandrosterona se asocian con la función cognitiva en mujeres adultas

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
 93(3):801-808, Mar 2008




Prahan, Australia

La elevación de los niveles de sulfato de deshidroepiandrosterona (SDHEA) se asocia en forma independiente con la función ejecutiva, la concentración y la memoria de trabajo. La deshidroepiandrosterona (DHEA) y el SDHEA son productos primarios de la glándula suprarrenal y representan los esteroides sexuales circulantes más abundantes en las mujeres. Estos esteroides parecen presentar efectos centrales independientes de los receptores de estrógenos y andrógenos; al respecto, la DHEA y el SDHEA podrían presentar acción neuroprotectora, lo cual se reflejaría en la disfunción y degeneración neuronal y la declinación cognitiva asociada con la disminución de la producción de estos esteroides con el envejecimiento normal. Sin embargo, se conoce poco acerca del efecto de los niveles endógenos de DHEA y SDHEA en la función cognitiva durante la vida adulta. En la presente investigación, el objetivo de los autores fue analizar la relación entre los niveles circulantes de SDHEA y diferentes variables asociadas con la función cognitiva en una población de 295 mujeres de 21 a 77 años. El estudio, de diseño transversal, fue llevado a cabo en Australia entre los años 2003 y 2004. Cada participante realizó una serie de pruebas en un orden prefijado dirigidas a la evaluación de capacidades cognitivas como la memoria verbal, visual, espacial y de trabajo, la atención y concentración, la velocidad y la precisión. El promedio de edad de las participantes fue de 55.0 años.

La concentración de SDHEA se halló significativamente asociada con la función ejecutiva, la concentración y la

memoria de trabajo. La función ejecutiva fue evaluada a través del *Controlled Oral Word Association Test*; además de por los niveles de SDHEA, sus resultados se vieron afectados por la edad, índice de masa corporal, tratamiento sistémico con estrógenos, desempeño en la realización de crucigramas, educación superior a 12 años y capacidad de ejecutar un instrumento musical. Por su parte, la concentración y la memoria de trabajo fueron evaluadas por las pruebas *Digit Span Forward* (DSF) y *Digit Span Backwards* (DSB), respectivamente. Las variables edad y educación superior a 12 años fueron significativas en ambas pruebas; a su vez, el desempeño laboral fuera del hogar resultó significativo en la prueba DSF mientras que la condición de posmenopausia fue significativa en la DSB. En las restantes pruebas, las variables que afectaron el desempeño cognitivo incluyeron la edad, la posmenopausia, vivir en compañía de otras personas, el consumo de alcohol, la educación superior a 12 años, el desempeño laboral fuera del hogar y la capacidad de ejecutar un instrumento musical.

Los hallazgos del presente trabajo muestran que en las mujeres con cognición intacta, la observación de niveles elevados de SDHEA se asocia con mejor desempeño en las pruebas cognitivas relacionadas con la función ejecutiva, la concentración y la memoria de trabajo. La concentración de SDHEA circulante no se asoció con el desempeño en las pruebas de aprendizaje verbal y no verbal y de retentiva o atención focalizada. Sin embargo, en general, otras variables como vivir en compañía de otras personas, el desempeño en la realización de crucigramas y la capacidad de ejecutar un instrumento musical se asociaron con los resultados de las pruebas cognitivas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/inssiic.php/97280](http://www.siicsalud.com/dato/inssiic.php/97280)

## Expresión inmunocitoquímica de los receptores de somatostatina en los adenomas secretores de hormona de crecimiento

*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*  
93(4):1203-1210, Abr 2008

Würzburg, Alemania

El análogo estable de la somatostatina, octreotide, se utiliza ampliamente en el tratamiento de la acromegalia. El octreotide se une principalmente al receptor de somatostatina (sst) 2A y en menor magnitud al de sst5. Si bien los ARNm de los receptores de sst2A y sst5 se expresan en los adenomas secretores de hormona de crecimiento (GH), el octreotide controla la secreción de esta hormona y normaliza los niveles de GH y de factor de crecimiento I similar a la insulina (IGF-I) en sólo el 65% de los pacientes acromegálicos. Se desconocen completamente los eventos moleculares que impiden la respuesta al octreotide en un tercio de las personas con acromegalia. Pruebas recientes indican que la eficacia de la droga puede estar relacionada con los subtipos y la densidad de los receptores de somatostatina. La expresión del ARNm del receptor sst2 fue más baja y la del sst5 más alta en los adenomas que responden sólo parcialmente al octreotide comparados con los tumores con respuesta a la droga. En este estudio, los autores analizaron la expresión


inmunocitoquímica de los receptores de somatostatina en los adenomas secretores de GH después de la terapia a largo plazo con octreotide.

El diagnóstico de acromegalia se realizó según los criterios clínicos como la falta de supresión de la concentración plasmática de GH a menos de 1 g/l durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa. El tejido tumoral se analizó en dos grupos de pacientes. El grupo A consistió en 14 personas acromegálicas con microadenomas (n = 9) operadas sin pretratamiento y con macroadenomas pequeños (n = 5) que no aceptaron participar en un ensayo clínico con terapia preoperatoria con octreotide. El grupo B comprendió 20 pacientes acromegálicos que recibieron tratamiento preoperatorio con octreotide [mediana (mínimo-máximo) 1 250 (300-1500) µg/d subcutáneo por 5.6 (3-9) meses]. Ninguno de los participantes recibió otra terapia para la acromegalia antes del ingreso al estudio. La respuesta bioquímica al pretratamiento con octreotide se definió como la disminución de al menos el 50% de la concentración media de GH durante el perfil de la hormona de nueve puntos, durante 8 horas. Todos los pacientes se evaluaron antes de la terapia con octreotide e inmediatamente antes de la cirugía. Las concentraciones de GH e IGF-I se determinaron con dos radioinmunoensayos disponibles en el mercado (RIA:GH, RIA: IGF-I) y un ensayo inmunométrico por quimioluminiscencia. La respuesta tumoral se definió como la disminución del volumen del tumor de al menos 20%. El volumen tumoral se valoró por resonancia magnética nuclear antes del tratamiento con octreotide e inmediatamente antes de la cirugía. Las clasificaciones anatomopatológicas se realizaron según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2004. Se utilizó un panel de anticuerpos para determinar el nivel inmunocitoquímico de los receptores de sst en los adenomas somatotrofos y comparar su expresión entre los grupos. Todos los especímenes fueron evaluados por el mismo investigador que desconocía los resultados del tratamiento con octreotide sobre la GH y el volumen tumoral.

En cuanto a la metodología estadística, se utilizó la media ± error estándar (EE) cuando los datos tuvieron distribución normal y en los casos restantes se calculó la mediana (mediana, rango: mínimo-máximo). La distribución normal se evaluó por la prueba W de Shapiro-Wilks. Las estadísticas no paramétricas se calcularon con la prueba de chi cuadrado. Si el número de observaciones fue menor o igual a 7, se calculó el valor de p por la prueba exacta de Fisher de dos colas. Las comparaciones entre los grupos se analizaron por la prueba de la U de Mann-Whitney. La comparación de los valores apareados se realizó por la prueba de los rangos con signos de Wilcoxon. Las correlaciones se calcularon con el coeficiente de correlación de Spearman. El nivel de significación estadística se definió como un valor de p < 0.05.

Los pacientes del grupo A y B fueron comparables con respecto a la edad y sexo. Hubo más microadenomas en el grupo A (n = 5) comparado con el grupo B (n = 1). La distribución de receptores sst1, sst2A, sst3 y sst5 fue similar en los microadenomas y macroadenomas. En el grupo A, 12 de 14, 14 de 14, 4 de 14 y 13 de 14 tumores fueron positivos para los receptores sst1, sst2A, sst3 y sst5, respectivamente. Los datos correspondientes para el grupo B fueron 14 de 19, 13 de 20, 4 de 19 y 17 de 20. Los grupos A y B difirieron significativamente en la expresión del receptor sst2A (p = 0.014). Ni la clasificación del tumor (microadenoma o macroadenoma), ni la edad o el sexo de los participantes se relacionaron con la expresión de los receptores sst1, sst2A, sst3 o sst5.

La terapia preoperatoria con octreotide redujo significativamente la concentración de GH en 67.6 ± 5.8%

 Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com) conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.


(n = 20). En el grupo B, el octreotido disminuyó la secreción de GH en más del 50% en 14 de 20 pacientes (70%) (respuesta positiva de la GH). En 6 personas, se observó una supresión de la GH menor del 50% (respuesta negativa de la GH). La reducción de la GH fue significativamente más pronunciada en el grupo con respuesta comparado con el grupo sin respuesta de la GH ( $-81 \pm 3.6\%$  versus  $-35.7 \pm 7.1\%$ ,  $p < 0.0001$ ). Los grupos con o sin respuesta de la GH al octreotido no difirieron significativamente en cuanto a la edad, sexo, duración de la terapia, concentración de GH antes o después del tratamiento con octreotido, porcentaje de reducción del volumen tumoral o el número de enfermos con respuesta tumoral. Sin embargo, los pacientes con respuesta negativa de la GH mostraron negatividad para el receptor sst2A; mientras que en 13 de 14 de aquellos con respuesta positiva de la hormona se detectó la presencia del receptor sst2A ( $p < 0.0001$ ). La respuesta positiva de la GH (reducción de al menos un 50% en la concentración de la hormona en respuesta al octreotido) se correlacionó con la expresión del receptor sst2A ( $p = 0.002$ ). Ninguno de los otros parámetros (niveles de GH antes o durante la terapia con octreotido, duración del tratamiento, respuesta tumoral) se correlacionaron con la expresión del receptor sst2A. No se observaron diferencias significativas para la presencia de los receptores sst1, sst3 o sst5 entre las personas con o sin respuesta de la GH. Se logró la normalización de la concentración de IGF-I ajustada por edad y sexo en 3 de 20 pacientes durante la terapia preoperatoria con octreotido. El nivel inicial de IGF-I, la concentración de IGF-I durante la terapia con octreotido, el porcentaje de disminución del IGF-I o la normalización cualitativa del IGF-I no se correlacionaron con la expresión de los receptores de sst.

Durante el tratamiento preoperatorio con octreotido, el volumen tumoral disminuyó en  $24 \pm 6.7\%$  (n = 20). Se observó una reducción del volumen tumoral de más del 20% (respuesta tumoral) en 12 de 20 enfermos, mientras que en 8 no hubo respuesta. La reducción del volumen tumoral fue significativamente más pronunciada en las personas con respuesta tumoral comparadas con aquellas sin respuesta [disminución media del volumen tumoral  $-49.7 \pm 6.9\%$  (n = 12) versus  $-4.3 \pm 3.9\%$  (n = 8),  $p < 0.0001$ ]. Los pacientes con respuesta tumoral o sin ella no difirieron significativamente con respecto a la edad, sexo, tamaño tumoral antes de la terapia, duración del tratamiento con octreotido, concentración de GH antes y durante la terapia con octreotido, el porcentaje de reducción de los niveles de GH o el número de personas con respuesta positiva de la GH. No obstante, las personas con o sin respuesta tumoral difirieron significativamente en la presencia del receptor sst3. Este último estuvo ausente en todos los pacientes con una reducción significativa del volumen tumoral (0 de 12 de los individuos con respuesta tumoral); mientras que el 50% de aquellos sin respuesta tumoral mostraron positividad para el receptor sst3 (4 de 8 personas sin respuesta tumoral). La expresión del receptor sst3 se correlacionó negativamente con la respuesta tumoral al octreotido ( $p < 0.02$ ). Ninguno de los otros parámetros como la respuesta de la GH al tratamiento, la duración de la terapia o el volumen tumoral antes de la terapia se correlacionaron con la expresión del receptor sst3. No se encontraron diferencias significativas para la presencia de los receptores sst1, sst2A o sst5 en las personas con o sin respuesta tumoral.

Comentan los autores que el suyo es el primer estudio que comparó la expresión inmunocitoquímica de los subtipos de receptores de sst en una gran cohorte de adenomas somatotrofos operados sin tratamiento previo o tratados preoperatoriamente con el análogo de la somatostatina, octreotido. Los resultados demostraron que todos los tumores del grupo A presentaron

inmunorreactividad para el receptor sst2A y todos excepto uno mostraron la presencia del receptor sst5. Un patrón similar se encontró en los pacientes del grupo B con respuesta positiva de la GH. Por el contrario, ninguna de las personas con respuesta negativa de la GH presentaron inmunorreactividad para el receptor sst2A; mientras que se encontró para el receptor sst5 en el 70% de los casos. La disminución significativa de la concentración de GH se correlacionó con la presencia del receptor sst2A, lo cual indica la importancia de este subtipo de receptor para la inhibición de la secreción de GH. La ausencia del receptor sst2A en los tumores sin respuesta positiva de la GH al octreotido sugiere la disminución del receptor durante la terapia a largo plazo con los análogos de la somatostatina. Los receptores sst1 y sst3 se detectaron en el 85% y el 24% de los casos, independientemente del tratamiento previo con octreotido. Al respecto, el receptor sst3 no se expresó en la mayoría de los tumores, independientemente del grupo terapéutico (expresión negativa del receptor sst3 en el grupo A: 71% de los casos y en el grupo B: 79%). Sin embargo, en los enfermos que recibieron pretratamiento con octreotido la disminución significativa del volumen tumoral se correlacionó con la ausencia del receptor sst3.

En conclusión, la resistencia al octreotido de los adenomas secretores de GH parece deberse a la pérdida selectiva del receptor sst2A. La expresión persistente de los receptores sst1 y sst5 indica que estos tumores son blancos potenciales para los análogos de la somatostatina.

 Información adicional en [www.siic.salud.com/dato/resic.php/97275](http://www.siic.salud.com/dato/resic.php/97275)

## En el síndrome de Sheehan pueden aparecer anticuerpos contra células del hipotálamo y la hipófisis

European Journal of Endocrinology 158(2):147-152, Feb 2008



Nápoles, Italia

Algunas pacientes con síndrome de Sheehan (SS) pueden presentar anticuerpos contra la hipófisis y el hipotálamo sin afectar las células secretoras de vasopresina. El SS comprende un cuadro de insuficiencia adenohipofisaria posterior al parto por necrosis hipofisaria producida por hipotensión grave o *shock* secundario a hemorragia masiva. En los países en vías de desarrollo, el SS aún representa un importante problema sanitario caracterizado por diversos niveles de gravedad de la disfunción de la adenohipofisis. En las pacientes con SS, la disfunción hipofisaria aparece en forma lenta y progresiva varios años después del parto;

debido a esto, se cree que en su patogénesis actúan otros mecanismos además del vasoespasmo, la trombosis o la compresión vascular. Algunos autores han detectado la presencia de anticuerpos contra la hipófisis (AH) en algunas pacientes, lo cual parece señalar la existencia de un proceso autoinmune. Los autores del presente trabajo sostienen que, hasta el momento, no se ha investigado la presencia de anticuerpos contra células hipotalámicas (ACH) en pacientes con SS, a pesar de que en algunos casos se observa diabetes insípida. En este estudio se buscó determinar la existencia de un proceso autoinmune a nivel hipotalámico e hipofisario en la insuficiencia adenohipofisaria tardía observada en pacientes con SS.

La población incluyó 20 mujeres con SS, con una duración de la enfermedad de 3 a 40 años (mediana de 25.5 años). Doce de estas pacientes presentaban insuficiencia adenohipofisaria total. Además se incluyeron 50 mujeres como grupo control. En todos los casos se investigó la presencia de AH y ACH.

La mediana de edad de las pacientes con SS fue de 53 años. Los respectivos porcentajes de casos con deficiencia de hormona de crecimiento, hormona estimulante de la tiroides, gonadotropina, prolactina y adrenocorticotrofina fueron de 100%, 90%, 90%, 85% y 80%.

Se constató la presencia de ACH en el 40% de las pacientes con SS con títulos de anticuerpos variables entre 1/32 y 1/128. Ninguna de las participantes del grupo control mostró positividad a estos anticuerpos. A través de inmunofluorescencia se observó que los ACH no estaban dirigidos contra las células secretoras de vasopresina. Por su parte, se observaron AH en el 35% de las pacientes con SS con títulos de 1/16 a 1/32. Estos anticuerpos no fueron observados en las controles. El patrón del análisis por inmunofluorescencia en las pacientes con positividad a AH mostró la tinción intracitoplasmática de varias células hipofisarias.

De acuerdo con los hallazgos del presente trabajo, en algunas pacientes con SS un mecanismo autoinmune contra la hipófisis y el hipotálamo podría ser responsable de la aparición tardía de insuficiencia adenohipofisaria. Esto último deberá ser investigado en profundidad a partir de la búsqueda de AH en una gran población de pacientes con SS y la caracterización de las células hipotalámicas sobre las cuales actúan específicamente los ACH. La presencia de ACH dirigidos contra células diferentes de las secretoras de vasopresina podría explicar la persistencia de los títulos elevados durante períodos prolongados, ya que los anticuerpos contra las células secretoras de vasopresina tienden a disminuir y desaparecer con el transcurso del tiempo. Según los investigadores, el proceso autoinmune a nivel hipotalámico podría contribuir al compromiso hipofisario secundario en algunas pacientes con SS.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/97262](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/97262)

## En personas con hipocortisolismo, una diferencia entre sexos puede contribuir al incremento del riesgo de síndrome de fatiga crónica en mujeres

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism  
93(3):703-709, Mar 2008

Atlanta, EE.UU.

El síndrome de fatiga crónica (SFC) tiene una prevalencia de 0.24% a 2.54%, con un claro predominio en mujeres. La definición de SFC comprende: fatiga sin explicación clínica, persistente o recurrente de al menos 6 meses de duración; presencia de al menos 4 síntomas acompañantes como deterioro significativo de la memoria, concentración o dolor muscular. Poco se sabe de su fisiopatología y no existe un tratamiento definitivo.

Las investigaciones parecen señalar que el SFC refleja una desregulación del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HHS). Por ejemplo, el déficit de glucocorticoides puede asociarse con fatiga, malestar, somnolencia, mialgias y artralgias, síntomas centrales del SFC.

La secreción de cortisol tiene un patrón circadiano con bajos niveles nocturnos, niveles crecientes hacia las horas de la mañana y un aumento pronunciado dentro de los primeros 30 minutos luego del despertar. El tiempo entre el despertar y el pico de concentración de cortisol 30 minutos después (respuesta del despertar de cortisol; RDC) refleja la actividad basal del eje HHS y confiere un indicador de desregulación del eje HHS. La RDC ha sido relacionada con la carga crónica de trabajo, el estrés social, la depresión y la neurosis. Existe una respuesta atenuada en caso de dolor persistente y agotamiento (*burnout*), en personas con varios trastornos de salud, estrés por ruido, estrés postraumático y pérdidas tempranas.

Los autores realizaron un estudio para evaluar el perfil matutino de cortisol salival (medido como la actividad secretora global en el período posterior al despertar y la dinámica de la respuesta) y evaluar la asociación entre el perfil matutino de cortisol y el estado funcional.

Los participantes fueron identificados durante una encuesta sobre malestar en poblaciones rurales, urbanas y metropolitanas de Georgia realizada entre 2004 y 2005. Se empleó discado digital al azar para rastreo de 10 837 hogares seguido de entrevistas telefónicas detalladas a 5 630 personas con malestar o sin él. Sobre la base de las respuestas a la entrevista telefónica, los investigadores identificaron 469 personas que cumplieran los criterios para SFC, 505 con malestar crónico y 481 con buen estado general. De ellas, participaron del presente estudio 292 con SFC, 268 con malestar crónico y 163 con buen estado general.

Se realizaron análisis de laboratorio para identificar posibles factores subyacentes.

Los investigadores utilizaron el *Short Form Health Survey* (SF-36) para medir deterioro funcional, el *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI) para valorar la fatiga y el *CDC Symptom Inventory* (SI) para evaluar la aparición, frecuencia y gravedad de los 8 síntomas incluidos en la definición del SFC. Este último se definió por: un puntaje de al menos 13 en la escala general de fatiga o al menos 10 en la escala de actividad reducida de MFI; un puntaje no mayor de 70 en la escala de función física de SF-36, o no más de 50 en la de función física o no más de 75 en la de función social, o no más de 67 en la de función emocional; y al menos 4 síntomas definitorios de SFC y un puntaje de al menos 25 en el SI (n = 113). A aquellos que no cumplieron ningún criterio se los consideró con bienestar general (n = 124).

Se obtuvieron datos de edad, sexo, raza, y se midió la altura y el peso y se calculó el índice de masa corporal (IMC).

Los voluntarios evaluados en la clínica completaron la escala *Self-Rating Depression Scale* (SDS), un cuestionario de 20 ítem que determinó los síntomas centrales de depresión en una escala de Likert de 4 puntos. La escala SDS mide la gravedad de los síntomas de depresión centrales.

Respecto de la medicación, 19 casos de SFC y 22 sujetos con buen estado general empleaban anticonceptivos hormonales o terapia de reemplazo hormonal ( $p = 0.458$ ). Fueron excluidos del presente análisis los 20 sujetos con SFC y 7 sujetos en buen estado en tratamiento con estimulantes alfa adrenérgicos, antidepressivos, benzodiazepinas, betabloqueantes, moduladores del receptor de estrógenos, corticoides o bloqueantes del receptor de testosterona.

Los sujetos debían recolectar saliva durante días laborales regulares dentro de 3 días de la visita a la clínica, inmediatamente al levantarse (todavía en la cama) y 30 y 60 minutos después, y guardarla en la heladera. En la clínica, estas muestras fueron empleadas para determinar la concentración de colesterol libre mediante radioinmunoanálisis.

Setenta y cinco personas con SFC y 110 controles sin tratamiento medicamentoso que pudiera influenciar la función endocrina o inmunitaria presentaron sets completos de muestras de saliva matutinas. Los casos de SFC presentaron puntajes de depresión (SDS) mayores que los controles. Se observaron diferencias marcadas en las características clínicas entre los participantes con SFC y los controles, determinadas por MFI, SF-36 y SI. La duración promedio de la enfermedad en personas con SFC fue 7.54 años.

Las concentraciones de cortisol salival promediadas en los 3 puntos de tiempo no difirieron significativamente entre ambos grupos. Sin embargo, se observó un efecto de interacción significativo, lo que señala diferentes perfiles de concentraciones de colesterol con el tiempo entre los grupos, con el grupo de SFC con perfil de cortisol matutino atenuado. Se halló una interacción significativa entre sexo y cortisol en ambos grupos.

Por tanto, los investigadores realizaron análisis separados para mujeres y hombres. Para todos los análisis en mujeres el empleo de anticonceptivos hormonales o medicaciones para terapia de reemplazo hormonal se incluyeron como covariable. Esta covariable no contribuyó en forma significativa con ninguno de los análisis posteriores. Las curvas de cortisol matutinas se atenuaron significativamente en las 57 mujeres con SFC en comparación con las 82 del grupo control. No se observaron diferencias significativas en los perfiles de los 17 hombres con SFC y los 28 del grupo control. Este hallazgo indica que las diferencias de cortisol entre los sujetos con SFC y los controles reflejan diferencias entre casos de SFC en mujeres y controles.

La RDC se computó de la muestra entre el despertar y los 30 minutos. Los investigadores emplearon el criterio descrito con anterioridad de un incremento de los niveles de cortisol de al menos 2.5 nmol/l (0.09  $\mu\text{g/dl}$ ) para ser considerado un sujeto con respuesta. El 72.2% de los individuos con SFC y 81.9% de los controles fueron identificados como respondedores. El nivel medio de RDC fue significativamente inferior en el grupo SFC que en el grupo control (SFC 0.149  $\mu\text{g/dl}$  frente a controles 0.231  $\mu\text{g/dl}$ ). Las mujeres con SFC mostraron una RDC significativamente menor que las del grupo control y no se observaron diferencias entre los hombres.

Los participantes con SFC difirieron de los controles respecto de la modificación del cortisol durante la primera hora luego de despertar (incremento del área bajo la curva (iABC) (SFC 0.09  $\mu\text{g/dl}$  frente a controles 0.153  $\mu\text{g/dl}$ ). Los hombres y mujeres mostraron resultados diferentes. El iABC fue significativamente menor en mujeres con SFC en comparación con los controles. Los hombres con SFC y los controles presentaron una cinética similar.

Las pendientes de la respuesta de cortisol salival también difirieron significativamente entre los participantes con SFC y los controles. Esta diferencia no se vio afectada por el sexo.

Ninguna de las escalas SF-36 o SI tuvieron correlación con los índices de cortisol en ninguno de los 2 grupos. Sin embargo, el puntaje de fatiga física del MFI tuvo relación con varios índices de cortisol. Para la RDC, se halló una correlación cercana a la significación para el grupo con SFC pero no para el grupo control. Se observó una asociación negativa con el iABC en el grupo SFC pero no en el grupo control y se demostró una correlación positiva con la pendiente de cortisol en el primer grupo pero no en los controles. Estos resultados sugieren que en el grupo con SFC, una menor RDC se asoció con peor fatiga física.

El principal hallazgo de perfiles de cortisol matutinos atenuados en el SFC coincide con los resultados de un estudio previo. Los hallazgos sugieren una hipoactividad del eje HHS en el SFC en comparación con controles sanos.

El núcleo supraquiasmático está implicado en la elevación matutina de cortisol. Un estudio previo sugirió que la RDC podría reflejar la capacidad de la corteza suprarrenal. La capacidad suprarrenal reducida y la consiguiente menor disponibilidad de cortisol podría ser un factor permisivo para el incremento de la activación del sistema inmunitario. La enfermedad de Addison, caracterizada por insuficiencia de glucocorticoides e incremento de la actividad inmunitaria comparte muchos síntomas con el SFC. Además, la administración de IL-6 en un estado de hipocortisolemia causa síntomas de SFC. La IL-6 participa en la génesis de la fatiga y se han observado niveles elevados en pacientes con SFC. En resumen, la mayor activación inmunológica –en parte explicada por la menor disponibilidad de cortisol– podría conducir a fatiga y síntomas asociados.

Por tanto, el cortisol matutino atenuado podría ser un mecanismo fisiopatológico en la aparición de los síntomas del SFC. De hecho, se observaron correlaciones entre los índices de cortisol matutino y la fatiga.

En este estudio sólo 21.3% de los casos de SFC presentaron diagnóstico de trastorno depresivo mayor. En los análisis los investigadores consideraron la depresión mediante la inclusión de puntajes SDS como covariable. Los resultados indicaron que la depresión actual no tuvo influencia sobre los niveles de cortisol.

Los autores concluyen que pudieron mostrar modificaciones sutiles de la actividad del eje HHS en pacientes con SFC. Estas modificaciones podrían relacionarse con síntomas asociados con el SFC y sólo estuvieron presentes en mujeres. Estos hallazgos podrían explicar en parte la mayor prevalencia de SFC en mujeres.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resic.php/97443](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/97443)

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.



Eventos auspiciados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

## ■ Wound Care SST Specialization, Science and Tehcnology

St. James Center for Comprehensive Wound and Disease Management/St. James Hospital/University of Illinois at Chicago  
Chicago, Estados Unidos  
17 al 19 de julio de 2008  
Correo electrónico: info@woundcaresst.com  
Dirección de Internet: www.woundcaresst.com

## ■ Endocrinology and Diabetes

McMaster Muskoka Seminars  
Hunsville, Canadá  
4 al 8 de agosto de 2008  
Dirección de Internet: www.mcmastermuskokacme.com/endo.htm



## ■ 29° Congreso Mundial de Medicina Interna

Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires  
Buenos Aires, Argentina  
16 al 20 de septiembre de 2008  
Correo electrónico: smiba@fibertel.org.ar  
Dirección de Internet: www.isim2008buenosaires.com.ar  
www.siicsalud.com/dato/dat052/07509017.htm

## ■ Georgetown University Hospital's Conference on the Team Approach to Diabetic Limb Salvage

Georgetown University Hospital  
Washington, Estados Unidos  
18 al 20 de septiembre de 2008  
Correo electrónico: contact@dlsconference.com  
Dirección de Internet: www.dlsconference.com

## ■ Simposio Internacional Avances en Diabetes 2008

Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición  
Barcelona, España  
10 al 11 de octubre de 2008  
Correo electrónico: congresos@grupoaulamedica.com  
Dirección de Internet: www.grupoaulamedica.com



## ■ XVI Congreso de la Sociedad Argentina de Diabetes

Sociedad Argentina de Diabetes  
Buenos Aires, Argentina  
10 al 12 de octubre de 2008  
Correo electrónico: sad@diabetes.org.ar  
Dirección de Internet: www.diabetes.org.ar  
www.siicsalud.com/dato/dat053/08327006.htm

## ■ 2008 Cardiometabolic Health Congress

Boston, Estados Unidos  
15 al 18 de octubre de 2008  
Correo electrónico: info@cardiometabolichealth.org  
Dirección de Internet: www.cardiometabolichealth.org

## ■ 5th International Symposium on Diabetes and Pregnancy - DIP 2009

Kenes International  
Sorrento, Italia  
26 al 28 de marzo de 2009  
Correo electrónico: dip@kenes.com  
Dirección de Internet: www.kenes.com/diabetes-pregnancy

## ■ 11th European Congress of Endocrinology

Sociedad Europea de Endocrinología  
Estambul, Turquía  
25 al 29 de abril de 2009  
Correo electrónico: info@euro-endo.org  
Dirección de Internet: www.ece2009.com

## ■ AACE 18th Annual Meeting and Clinical Congress

American Association of Clinical Endocrinologists  
Houston, Estados Unidos  
13 al 17 de mayo de 2009  
Dirección de Internet: www.aace.com/meetings/calendar/calendar.php

## ■ World Congress on Thyroid Cancer

University of Toronto  
Toronto, Canadá  
27 al 31 de mayo de 2009  
Correo electrónico: help-ent0909@cmotoronto.ca  
Dirección de Internet: www.thyroid2009.ca

## ■ 14th World Congress of Gynecological Endocrinology

International Society of Gynecological Endocrinology  
Florencia, Italia  
4 al 7 de marzo de 2010  
Correo electrónico: argenazzani@tiscali.it  
Dirección de Internet: www.gynecologicalendocrinology.org

## ■ AACE 19th Annual Meeting and Clinical Congress

American Association of Clinical Endocrinologists  
Boston, Estados Unidos  
21 al 25 de abril de 2010  
Dirección de Internet: www.aace.com/meetings/calendar/calendar.php

## ■ 12th European Congress of Endocrinology

Sociedad Europea de Endocrinología  
Praga, República Checa  
24 al 28 de abril de 2010  
Correo electrónico: info@euro-endo.org  
Dirección de Internet: www.euro-endo.org