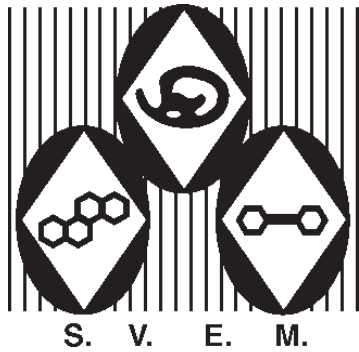


Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 5 Número 1: Febrero 2007 ISSN: 1690-3110



Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo



REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

**SOCIEDAD
VENEZOLANA
DE ENDOCRINOLOGÍA
Y METABOLISMO**

Junta Directiva SVEM
Período 2006-2008

Presidente:

Dr. Franklin Ablan

Secretario:

Dr. Luis Figueroa Villagrán

Tesorera:

Dra. Anabel Mejías Heredia

Vocales:

Dra. Imperia Brajkovich

Dra. Gestne Aure

e-mail: svem50@cantv.net
www.svem.org

Dirección:

Colegio Médico del Edo.
Miranda, Av. El Golf,
Urb. El Bosque.
Caracas 1050 - Venezuela
Telf.: (0212) 731.50.02

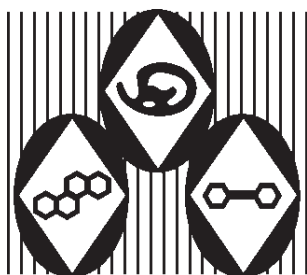
Propósito

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (RVEM) es el órgano de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM). La RVEM es un vehículo importante para dar a conocer los resultados de las investigaciones que se realizan en el área endocrinológica con el propósito de facilitar el trabajo de los endocrinólogos y especialistas afines, para así mejorar la calidad de vida de la población. La revista es cuatrimestral y pública: editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, temas de actualidad (incluye comentarios de menor extensión que los artículos, narraciones de experiencias y acontecimientos nacionales y regionales, informes sobre el estado de proyectos y programas, resultados de reuniones, simposios y conferencias en los que participa la SVEM), instantáneas, que son resúmenes de artículos recién publicados en otras revistas destacadas y cartas dirigidas al editor con la intención de esclarecer, discutir o comentar de manera constructiva las ideas expuestas en la revista.

Registro: ISSN: 1690-3110

Depósito legal: pp.200202ME1390

La **Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo**, está indizada en el Índice de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología REVENCYT: RVR034 e incluida en la base de datos IMBIOMED y LATINDEIX: Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal.



COMITÉ EDITOR

REVISTA VENEZOLANA DE
ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO
2006 - 2008

Editora-Directora

M.Sc. Gabriela Arata-Bellabarba

Editora de Producción

Dra. Mariela Paoli de Valeri

Editores Asociados

Dra. Lilia Uzcátegui de S.

Dra. Elsy Velázquez M.

Secretaria

Lic. Vanessa Villarroel

Comité Consultivo

Dr. Juan G. Álvarez (USA)

Dr. Manuel Camejo (Vzla.)

Dr. Diego Dávila S. (Vzla.)

Dr. Roberto Lanes (Vzla.)

Dr. Javier Regadera (Esp.)

Dr. Francisco Rojas (USA)

Dra. Sonia Tucci (UK)

Arte Digital

MID548 r.l. 0414-748.90.35

Impresión

Editorial Venezolana C.A.

Editor Emérito

Dr. Jesús A. Osuna C.

Comité de Apoyo

Dra. Rita Zambrano (Táchira)

Dr. Arnaldo Acosta (Falcón)

Dra. Maryvonne Guzmán (Lara)

Dra. Isabel Benítez (Trujillo)

Dra. Belinda Hómez de Delgado (Zulia)

Dr. Víctor Cedeño (Isla de Margarita)

Dra. Estrella Simoza (Maracay)

Dr. Enrico Sabatino (Valencia)

Dr. Fredy Frontado (Barcelona)

Dr. Benito Valverde (Maturín)

Dr. Tomás Toledo (Cumaná)

Dr. Schwarzenberg Amílcar (Barinas)

Dirección

RVEM, Apartado Postal 522

Fax: (58 274) 271.0436.

e-mail: rvdeme@gmail.com

Suscripción

La RVEM se envía por suscripción o en calidad de canje. El precio anual de la suscripción es de Bs. 15.000 para los miembros de la SVEM y de Bs. 21.000 para los no miembros. El precio para los demás países es de US \$ 70; no está incluido el gasto del envío.

REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Volumen: 5 - Número: 1 - Febrero 2007

Contenido

Editorial

LA DIABETES "EPIDEMIA MUNDIAL DEL SIGLO XXI".

Gabriela Arata de Bellabarba 2

Revisiones

SARCOPENIA – VISIÓN CLÍNICA DE UNA ENTIDAD POCO CONOCIDA Y MUCHO MENOS BUSCADA.

Ramón E. Fuenmayor C, Gloria Villabón, Tony Saba 3

Trabajos Originales

PROCEDENCIA DEL MEDIO RURAL COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE OSTEOPOROSIS: UTILIDAD DEL ULTRASONIDO DEL TOBILLO PARA EL DESPISTAJE INICIAL.

Alex Nasillo, Viviana Nasillo, Elsy Bracho, Francys Loaiz 8

EFFECTO DE LA LEVOTIROXINA SÓDICA SOBRE LOS LÍPIDOS SANGUÍNEOS EN NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO.

Sonia Araujo de Urdaneta, Mariela Paoli de Valeri, Lenin Valeri, Virginia Jiménez de López, Morelba Briceño Fernandez, Gabriela Arata de Bellabarba 14

Casos Clínicos

OCURRENCIA SIMULTÁNEA DE CARCINOMA TIROIDEO PAPILAR, FOLICULAR Y MEDULAR EN UN PACIENTE CON BOCIO RECIDIVANTE.

Yajaira Zerpa de Miliani, Lilia Rosa Uzcategui, Nelson Miliani, Roald Gomez-Perez 22

TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG, PRESENTACIÓN CON PUBERTAD PRECOZ.

Maryuali Araque, Lilia Uzcátegui, Mariela Paoli, Pierina Petrosino, Melissa Milano, Adriana Contreras 26

Instrucciones a los autores 30

Contents

Editorial

DIABETES: WORLDWIDE EPIDEMIC OF THE XXI CENTURY

Gabriela Arata de Bellabarba 2

Review

SARCOPENIA: CLINICAL VIEW OF A NOT MUCH KNOWN ENTITY AND MUCH LESS INVESTIGATED.

Ramón E. Fuenmayor C, Gloria Villabón, Tony Saba 3

Original Works

RURAL AREA AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF OSTEOPOROSIS: UTILITY OF THE ULTRASOUND OF THE HEEL TO ASSESS INITIAL SCREENING.

Alex Nasillo, Viviana Nasillo, Elsy Bracho, Francys Loaiz 8

EFFECT OF SODIUM LEVOTHYROXINE ON BLOOD LIPIDS IN CHILDREN WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM.

Sonia Araujo de Urdaneta, Mariela Paoli de Valeri, Lenin Valeri, Virginia Jiménez de López, Morelba Briceño Fernandez, Gabriela Arata de Bellabarba 14

Clinical Cases

SIMULTANEOUS OCCURRENCE OF PAPILLARY, FOLICULAR AND MEDULLARY THYROID CARCINOMA IN A PATIENT WITH RECURRENT GOITER.

Yajaira Zerpa de Miliani, Lilia Rosa Uzcategui, Nelson Miliani, Roald Gomez-Perez 22

LEYDIG CELL TUMOR, PRESENTATION WITH PRECOCIOUS PUBERTY.

Maryuali Araque, Lilia Uzcátegui, Mariela Paoli, Pierina Petrosino, Melissa Milano, Adriana Contreras 26

Instructions to authors 30

LA DIABETES “EPIDEMIA MUNDIAL DEL SIGLO XXI”. Editorial

Gabriela Arata de Bellabarba

En el Congreso organizado por la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y realizado en Diciembre del 2006, en Cape Town, Africa se señala que “la diabetes es un problema mundial”. Actualmente, más de 230 millones de personas padecen esta enfermedad y se estima que alcanzará una cifra superior a los 350 millones en tan sólo una generación, por lo que se ha convertido en una pandemia mundial, afectando con ello la calidad de vida, educación y crecimiento económico de cualquier país. La diabetes, especialmente la tipo 2, afecta al 5,9% de la población adulta del mundo, con un predominio de casi un 80% del total en los países en vías de desarrollo. Según la IDF, India encabeza la lista de los primeros diez países con la mayor prevalencia, seguida por China, Estados Unidos, Rusia, Alemania, Japón, Pakistán, Brasil, México y Egipto. Martin Silink, presidente electo de la IDF indicó que a pesar de las advertencias, los líderes mundiales siempre han ignorado la magnitud de este problema por lo que ahora se presenta con mayor fuerza. Adicionalmente, resulta preocupante el impacto de la diabetes en la población infantil; según las cifras presentadas por la IDF, se estima que 70.000 niños desarrollan diabetes tipo 1 cada año, lo que indica que cerca de 440.000 menores de 14 años viven con la enfermedad. Asimismo, la diabetes tipo 2, hasta ahora poco frecuente en este grupo de población, está aumentando significativamente, especialmente en minorías étnicas. Esta situación es especialmente preocupante en los países de bajos ingresos, en los cuales la enfermedad es sub-diagnosticada o detectada tardíamente, una gran mayoría de individuos ignoran que la padecen y tienen un acceso limitado a la atención diabética adecuada. Según la IDF, la interacción compleja de factores genéticos, sociales y medioambientales está determinando la explosión global de la diabetes tipo 2.

En América, amplios rangos de prevalencia para DM, han sido reportados: desde un 50% en la etnia Pima en el Sur de Arizona, hasta un 2% en los indios Mapuches de Chile. En Venezuela la prevalencia estimada es del 6 %, lo cuál significa, más de un millón de diabéticos. Tomando en cuenta la data del Anuario de Mortalidad y Estadística Vital del MS, la mortalidad por DM se ha incrementado de manera constante durante las últimas décadas, desde un 22° lugar que ocupaba la Diabetes entre las causas de muerte en Venezuela para el año 1955, ha logrado ascender hasta un 7° lugar en los últimos años con una tasa del 27,63% para el año 2003. Es indiscutible el incremento de la incidencia de ésta enfermedad que se explica no solamente por el aumento de la edad promedio del venezolano sino también por el proceso acelerado de migración interna del medio rural al urbano durante el último medio siglo, determinando cambios ambientales, en el estilo de vida, obesidad, nuevos patrones de alimentación y de actividad física, etc. Dado que la morbilidad y mortalidad por esta enfermedad son relevantes, la DM es un problema de salud pública que requiere la implementación de estrategias adecuadas que conduzcan a una mejoría en las condiciones económicas y de calidad de vida y educación para la salud, particularmente, dieta balanceada y ejercicio, que resulten en cambios metabólicos favorables que puedan revertir las tendencias de incremento de esta enfermedad. Es por ello que la IDF lanza su campaña “Unidos por la Diabetes” y solicita a la ONU el apoyo necesario a nivel mundial en la lucha contra esta enfermedad, organizando campañas de concientización a los líderes de gobierno de los diferentes países, sobre la carga o impacto que representa la diabetes en todo el planeta.

SARCOPENIA - VISIÓN CLÍNICA DE UNA ENTIDAD POCO CONOCIDA Y MUCHO MENOS BUSCADA. Revisión

Ramón E. Fuenmayor C¹, Gloria Villabón², Tony Saba³

¹Servicio de Endocrinología, Hospital Dr. Domingo Luciani, IVSS. ²Servicio de Endocrinología, Clínica de Obesidad del HDL., IVSS.

³Instituto Venezolano del Seguro Social (IVSS), Caracas-Venezuela.

RESUMEN

Se hace una revisión sobre sarcopenia, desde su definición, sus causas y consecuencias en personas de la tercera edad, haciéndose especial mención en obesidad y la importancia de su diagnóstico como un hecho clave en esta entidad. Los mecanismos fisiopatológicos, aspectos moleculares y abordaje clínico son los items más importantes junto con la conducta psicológica. Ejercicio como herramienta terapéutica eficaz en el tratamiento de la sarcopenia. La sarcopenia es potencialmente reversible con ejercicio de fuerza de alta intensidad, corta duración e intermitente.

ABSTRACT

A review of sarcopenie has been done from its definition, causes courses and consequences on people of the third age, having a special mention in obesity. The importance of this diagnosis is a key in this entity. The pathophysiological mechanisms, the molecular aspects and the clinical boarding are the most important items, beside the psychological conduct. Exercises are effective therapeutics tools in the treatment of sarcopenia. This pathology is potentially reversible with exercise of force and high intensity, they should be done in short duration but with intermittent actions.

INTRODUCCIÓN

La palabra sarcopenia viene del prefijo griego: sarkós, que significa carne (músculo) y penia, desgaste, pérdida o reducción¹. Sarcopenia es la pérdida de la masa muscular, de la fuerza y función^{2,3}. El término fue introducido en el año de 1989 por Rosenberg⁴.

El hablar de sarcopenia nos hace llevar nuestra mirada a la disminución de la vitalidad, a la pérdida de la juventud y ha sido frecuentemente asociado al incremento de la morbilidad y mortalidad en el anciano, por sus características de debilidad, reducción de la fuerza muscular, tendencia a las caídas, pérdida de volumen o masa muscular, etc.

También afecta a la formación ósea⁵, al control glucémico⁶ y termo-regulación corporal⁷. Esta condición asociada con la edad no respeta género, es decir, que ocurre con el pasar de los años en ambos sexos, incluso ocurre en ancianos que realizan una actividad deportiva intensa⁸. Así pues, el envejecimiento se asocia con sarcopenia, sin embargo no siempre se acompaña de manifestaciones clínicas sino que se expresa a través de las complicaciones que la acompañan como por ejemplo: el anciano tiene dificultades para caminar o lo hace muy lentamente, para subir escaleras o simplemente levantarse de una silla, reduciéndose de esta manera sus capacidades para valerse en la vida diaria, aumentando el riesgo de caídas y fracturas.

Sarcopenia y Edad

Existe una relación lineal entre la disminución de la masa muscular con la edad y con el bienestar físico o discapacidad funcional o motora. (Figura 1)

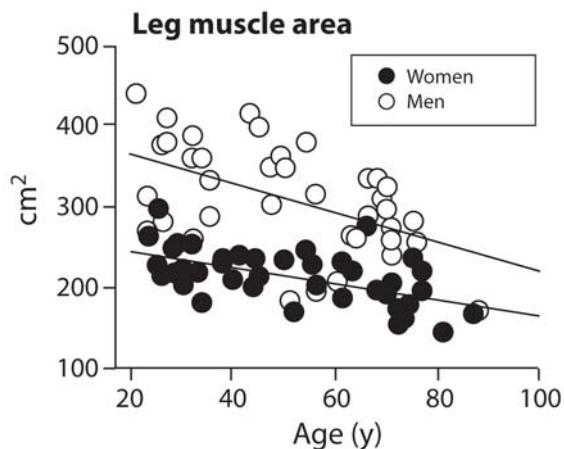


Fig. 1. El área muscular de un corte transversal del muslo disminuye con la edad. Esta sección de corte se hizo con Tomografía Axial en la mitad del muslo y se reportó el área en cm². El porcentaje de disminución fue del 5% en hombres y de 4% en mujeres por cada década respectivamente. (Ambos $r = -0.55$, $P < 0.01$). (Data from Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, et al. Age and aerobic exercise training effects on whole body and muscle protein metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286(1):E92-101.) (Tomado de Lisa S. Chow, MD, K. SreeKumaran Fair, MD, PhD. Sarcopenia of Male Aging. *Endocrinol.MetabClinNA*34 (2005) 833-8520).

Artículo recibido en: Agosto 2006. Aceptado para publicación en: Noviembre 2006.

Dirigir correspondencia a: Dr. Ramón E. Fuenmayor C. Email:genesis33@cantv.net.

Si la vejez está acompañada de sarcopenia como una condición propia del envejecimiento, entonces el 100% de las personas de la tercera edad tienen sarcopenia. Pero su diagnóstico no está tan bien establecido o estandarizado como lo hacemos con la osteoporosis y el T score y Z score; sin embargo, se considera que una persona tiene sarcopenia cuando la masa muscular o magra está a más de 2DE por debajo del promedio cuando se le compara con personas jóvenes de la misma edad y sexo, T score. Según esto, Baumgartner⁹ encontró una prevalencia de sarcopenia en una muestra de 833 ancianos tomados al azar de 13% a la edad de 65 años; 24% de sarcopenia a la edad de 70 años y un 50% de sarcopenia a la edad de 80 años. En este trabajo se establece que la sarcopenia es un factor de riesgo de discapacidad independiente de la edad, del sexo, de la raza, del nivel socioeconómico y, de la obesidad. El riesgo de discapacidad está incrementado de 3 a 4 veces. Estas limitaciones o discapacidades se asocian a cambios en el humor, a la tendencia a la tristeza y depresión, al aislamiento, a la reducción del apetito por disminución de las necesidades energéticas del anciano, pues cada vez sus requerimientos metabólicos son menores por la reducción del tejido metabólicamente activo e igualmente hay que considerar las enfermedades propias de la vejez que pueden sumarse a esta condición de sarcopenia de base.

Desde el punto de vista de la ingesta calórica, se ha podido observar con la edad, que el gasto calórico va disminuyendo, al igual que el nivel de actividad física habitual, pero la ingesta calórica diaria no disminuye necesariamente. Por ejemplo, en una mujer sedentaria no más del 15% de su gasto energético (calórico diario) corresponde a la actividad física específica. Al contrario, en una mujer físicamente activa, la actividad física específica, puede llegar a representar hasta el 50% de su gasto energético o gasto calórico total¹⁰.

La fuerza muscular tiende a incrementarse desde la niñez alcanzando su máximo pico a los 20 a 30 años de edad, le sigue una meseta hasta los 45-50 años cuando empieza a declinar. En gente joven el músculo esquelético comprende 45 a 50% de la masa corporal total y el 80 a 85% de la masa libre de grasa. En el anciano con edad de 65 años o más solamente corresponde el 35% de la masa corporal total y 40% de la masa libre de grasa¹¹. Lindle y cols¹², han reportado la pérdida de la fuerza muscular a partir de la década de los 40 y continúa a un ritmo de 8 a 10% por cada década y en ambos sexos. Con la edad y con la inactividad física, la mayor atrofia se observa en las fibras musculares de contracción rápida (Tipo IIb, IIc.), que pueden ser recuperadas durante el ejercicio de

fuerza de gran intensidad y corta duración tipo, anaeróbico.

El ejercicio como hemos dicho, debe estar caracterizado por la ejecución de la fuerza muscular y de impacto, es decir, deben ser de alta intensidad y de corta duración por lo que la natación, el ciclismo, el caminar, no serían aconsejables en el paciente con sarcopenia por la edad, por el climaterio, por obesidad, y la razón es porque no poseen los umbrales suficientes para activar mecanismos de síntesis proteica que incrementen las funciones y las estructuras de las células del tejido muscular y óseo. Ejercicios que alcanzan los umbrales adecuados y repetidos dos a tres veces por semana inducen incrementos importantes de la fuerza muscular (138%), de la capacidad aeróbica (17%), y de la densidad mineral ósea (3%).

Estudios de proteína muscular, sub. fracciones de proteína, demuestran declinación con la edad MHC-1 (Cadena Pesada de Mioglobina), mitocondria y síntesis de proteína mió fibrilar pero no de síntesis de proteína sarcoplásmica.

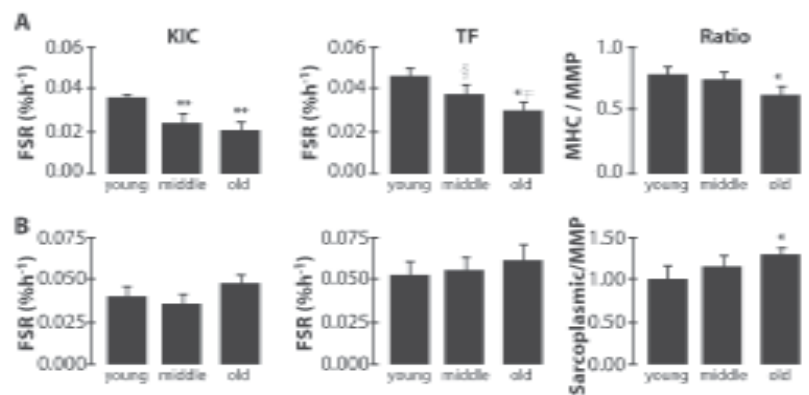


Fig. 2: (Tomado de Lisa S. Chow, MD, K. SreeKumaran Fair, MD, PhD. Sarcopenia of Male Aging. *Endocrinol Metab Clin N Am* 34 (2005) 833-8520).

Estos cambios cualitativos y cuantitativos de la fibra muscular afectan su función.

Así que, la principal consecuencia de la sarcopenia es atribuida a la discapacidad funcional del individuo para valerse por si mismo, de la reducción de sus requerimientos energéticos, del estado psíquico y cambios en el humor, con tendencia depresiva y aislamiento, que se potencian con las enfermedades crónicas asociadas o intercurrentes que pueden condicionar mayor limitación y desgaste.

Además de la edad que disminuye la masa muscular y su función, otros cambios probablemente contribuyen con la sarcopenia. Entre estos pueden incluirse la infiltración del tejido conjuntivo y la infiltración grasa no solo la grasa intra miofibrilar sino también la inter muscular¹³. Hay una disminución con la edad de las

fibras musculares Tipo 2 (Fibra Muscular de Contracción Rápida, Isoforma de Cadenas Pesadas de Mioglobulina, MHC).

La sarcopenia se produce por 5 situaciones bien definidas:

1. Causa Neurológica

Asociada a la pérdida del tono neurotrófico vital para mantener el tono muscular. A la pérdida de unidades motoras alfa fibras nerviosas de conducción rápida de la médula espinal. Estas fibras nerviosas son indispensables para conducir el impulso nervioso a aquellas fibras musculares de contracción rápida tipo 2 que corrigen posición y actitudes corporales y, que nos ayudan a evitar caídas, mantener la estación bípida, movernos con destreza y habilidad¹⁴.

2. Causa Muscular

Sabemos que a partir de la edad de 30 años perdemos hueso y masa muscular. Las fibras musculares pierden sus proteínas de contracción, se hacen más delgadas, son reemplazadas por tejido conjuntivo colágeno, se atrofian y desaparecen. Las células satélites o células especializadas, que están localizadas en la membrana basal de las células musculares son necesarias y permiten la regeneración muscular. Estas células satélites se reducen en número, igual sucede con el número de mitocondrias y su posición en la fibra muscular. Hay reducción de la isoforma de Cadenas Pesadas de Mioglobina y el número de miofibrillas.

3. Causa Hormonal

La edad está asociada con la reducción de hormonas anabólicas como andrógenos (Testosterona), estrógenos, hormona del crecimiento, IGF-1 (Factor de crecimiento similar a la insulina), así como el aumento de citoquinas inflamatorias como las Interleuquinas, FNT α , ácidos grasos libres, etc.¹⁵ que llevan al deterioro de la fibra muscular.

4. Causa relacionada con Estilo de Vida Sedentario

El estilo de vida sedentario con muy bajo nivel de actividad física. Existe una correlación directa entre la fuerza muscular de los gastrocnemius y la capacidad y velocidad para la marcha, de la fuerza muscular del extensor del muslo cuádriceps y la capacidad para pararse de una silla.

5. Causa Nutricional

El ambiente nutricional tanto en el exceso como por la carencia es de mucha importancia y se asocia con sarcopenia aunque por diferentes mecanismos. En los casos carenciales el tejido muscular es una fuente de

energía muy raramente usada por el organismo salvo en condiciones de stress severo como la desnutrición, las infecciones severas, los que sufren quemaduras severas, los politraumatizados, la caquexia asociada a enfermedades desgastantes como el cáncer. El exceso asociado a obesidad donde la hiperadiposidad condiciona lipotoxicidad y estado inflamatorio crónico subclínico a través de adipocitoquinas como interleuquinas, FNT α , AGL, ATII, resistina, etc. Este ambiente nutricional como ha resultado ser la transición nutricional en el mundo occidental a través del cambio de patrón de las comidas propias de países y de regiones a otros patrones nutricionales como, por ejemplo, el estilo de las comidas rápidas muy propios del mundo desarrollado occidental, llamadas chatarras, que son descritas como muy sabrosas, muy palatables por su alto contenido en grasas saturadas, presentadas en su mercadeo como algo “in”, de “moda”, además estimuladas desde la niñez a través de golosinas, obsequios, premios, que cada vez incorporan a más incautos a degustar estas comidas asiduamente, provocando una verdadera adicción, consecuencia última de sobrepeso y obesidad en nuestros niños, adolescentes y adultos en forma epidémica.

El haber sustituido el beber agua pura, cristalina por bebidas de alto contenido energético como son los refrescos o gaseosas, el exceso de consumo de productos light, etc., que tienen altísimo contenido en azúcares simples, contenidos minerales como sodio y carbonatos, que al consumirse con las grasas saturadas forman la ecuación perfecta para el desarrollo de la hiperadiposidad y obesidad. Es casualmente a esta condición de sobrepeso y obesidad a la que se hará referencia como causa asociada a sarcopenia.

El músculo esquelético es después de la glándula hepática el órgano de oxidación por excelencia de la glucosa y de la grasa. Un organismo con buena masa magra tiene tejido muscular que interviene en glucooxidación y lipooxidación que confieren verdaderas barreras fisiológicas a las cifras de glucemia, de allí que el ejercicio sea muy efectivo y eficiente en control glucémico¹⁵. También, ejercicio que desarrolla masa muscular, masa magra, es esencial para el tratamiento, control y mantenimiento de la pérdida de peso, pues usará la fuente de energía proveniente de los ácidos grasos para su metabolismo basal y el de la actividad física específica¹⁶.

La obesidad asociada a la sarcopenia la podemos reconocer a través de una evaluación clínica simple, como es educando al paciente a realizar un ejercicio usando exclusivamente su músculo cuádriceps y poniéndolo en extensión desde una posición de cuclillas o, desde una silla, repitiendo el ejercicio cuantas veces

pueda en un minuto, debe tomarse en cuenta que el paciente debe estar erguido y paralelo a una pared y en caso de estar sentado no hacer ni bamboleo, ni impulso en palanca para ponerse erguido. Mide la capacidad para ponerse de pie en un tiempo determinado¹⁷. Con este simple ejercicio podemos detectar la falta de fuerza muscular para realizar una maniobra tan simple como pararse de una silla. Esta prueba puede resultar de mucha utilidad como un método clínico al alcance de la mano del médico práctico, para revelar discapacidades asociadas a la sarcopenia no necesariamente la sarcopenia en la tercera edad, sino también, a la asociada a la obesidad¹⁷, Figura 3.

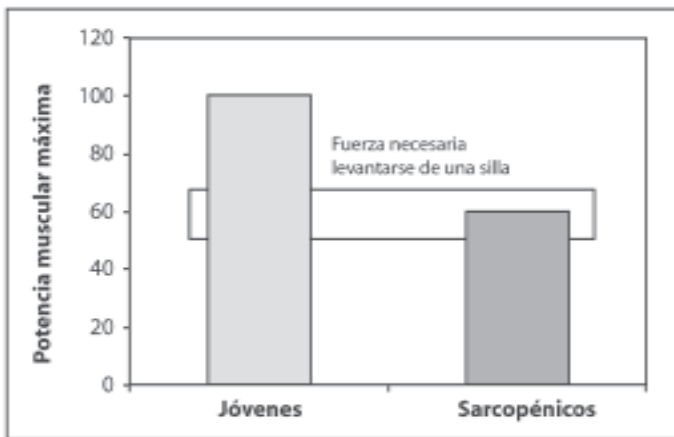


Fig. 3: Nivel de esfuerzo requerido para una misma tarea: diferencia entre jóvenes y sarcopénicos. (Tomado de Consecuencias clínicas de la sarcopenia 47 Nutr. Hosp. (2006) 21 (Supl. 3) 46-50.)

Como hemos dicho reiteradamente, las consecuencias físicas de la sarcopenia básicamente son las debidas a la pérdida de la masa muscular y de la función o fuerza muscular, es decir, discapacidad. Los ancianos y las personas sarcopénicas son más débiles, en términos de fuerza muscular, que aquellas personas con una masa muscular normal. Hay una clara relación bi-direccional entre la masa muscular y la funcionabilidad que puede desplazarse en una dirección positiva o saludable, o negativa de discapacidad. En el primer caso, los ancianos que mantiene una buena condición física tienden a ser más activos, y además aquellos con enfermedades crónicas que siguen programas de ejercicio consiguen una mejor calidad de vida y desempeño físico. En el segundo caso, conforme el anciano se va debilitando, ya sea por enfermedad o por sarcopenia, la proporción del máximo esfuerzo requerido para realizar una actividad de la vida diaria aumenta, con lo que cada vez le cuesta más la actividad rutinaria y la tendencia a la discapacidad y a la

dependencia. Estas mismas razones son aplicables al obeso con sarcopenia, la tendencia a la quietud, al sedentarismo, al cansancio fácil o al agotamiento, más por razones de fuerza muscular, que por incapacidad cardiovascular. Una buena explicación de este hecho crucial es el gráfico de la Figura 3 tomado de Frontera y Meredith¹⁸. Otro método que podemos usar es el Test de Capacidad Funcional Bioenergética o Test de Bienestar Físico de Ruffier y Dickson con frecuencia cardiaca, modificado por Saavedra^{19,20,21,22}.

Un aspecto a considerar es que, ejercicio es una herramienta muy útil y que prácticamente no tiene contraindicación para ser usada tanto en pacientes de la tercera edad como en pacientes con problemas de obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus, sobrepeso peso y en los raros casos de lipodistrofias adquiridas tanto parciales como difusas. Está perfectamente demostrado que los efectos beneficiosos de ejercicio son independientes de la edad, del sexo, de la condición física previa del paciente, y que la capacidad de respuesta no se pierde y se rescata trabajando grupos musculares. Short, Balagodal, y en la espectacular revisión de la Dra. Lisa S. Chow³, hay evidencia que sustentan estas aseveraciones. Los ejercicios de resistencia, hoy día conocidos como ejercicio de fuerza, son los adecuados para trabajar grupos musculares de una manera intermitente, es decir, 3 a 4 veces por semana, dedicando un lapso para la recuperación muscular. La técnica aportada por el Dr. Carlos Saavedra del 1 x 2 x 3 resulta muy sencilla y adecuada para el clínico práctico. Consiste en 1 minuto de repeticiones de ejercicio intenso de fuerza, con intervalos de descanso de 2 minutos y repitiendo 3 veces por cada grupo muscular.

Se deben trabajar un mínimo de 6 a 8 grupos musculares con una intensidad de 8 en una escala clínica y subjetiva de esfuerzo que va del 1 al 10. La frecuencia semanal es de 1 día de ejercicio de más o menos 1 hora, 2 días de descanso y repetir 3 veces por semana.

Otra manera de evaluar la sarcopenia y la infiltración adiposa es a través del diámetro del muslo calculando el área grasa y área muscular, haciendo comparaciones en el seguimiento desde la línea de base, para evaluar la respuesta al ejercicio. También podemos hacerlo a través métodos de imagen como la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y un corte tangencial al muslo, buscando el área grasa y muscular, nos fijaremos en la grasa intermuscular hoy en día un espacio graso equivalente en su cantidad a la grasa visceral según los reportes de la Dra. Dymrna Gallagher¹³. En el obeso esta infiltración adiposa es causa potencial de la sarcopenia a través de adipocitoquinas y de interleuquinas producidas por el tejido adiposo en

expansión y sus acciones paracrinas, por cercanía, como endocrinas a distancia desde el tejido adiposo visceral. Los estudios de bioimpedancia segmentaria pueden ayudar y mucho. Biompedancia es una técnica no invasiva, que no irradia al paciente, de bajo costo y permite detectar estos estados sarcopénicos de una manera más eficiente y rápida para hacer los correctivos a través de ejercicios de fuerza apropiados para corregirla. DEXA es otra técnica a considerar pero no permite discriminar entre agua y músculo, así que en pacientes ancianos con retención hídrica puede sobreestimar la masa muscular²¹.

La importancia de los tratamientos en sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico y diabetes, deben asegurar no perder masa muscular para evitar la sarcopenia, al contrario, ganar masa muscular para facilitar como hemos dicho la gluco y lipooxidación, mejorando control glucémico y peso corporal.

La Sarcopenia que acompaña a los casos de desnutrición que con cierta regularidad observamos en los casos de alteraciones graves del comportamiento nutricional como la anorexia nervosa, la bulimia, las dietas extremas, los estados de ayunos, los tratamientos iatrogénicos para la obesidad basados en drogas que provocan estados de desnutrición aguda o crónica como los diuréticos, las hormonas catabólicas, los métodos quirúrgicos de barrera, o restrictivos, el vómito, el balón, la banda gástrica, los anorexígenos tipo anfetaminas, etc.

Hemos realizado una breve e interesante revisión de la sarcopenia y en una segunda entrega veremos aun en mayor profundidad este tema tan apasionante que es considerado como la verdadera epidemia aun no declarada.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas, Salvat. Salvat Editores, S.A. Décima Edición. 1968.
2. J.A. Serra Rexach. Consecuencias Clínicas de la sarcopenia. *Nutrición Hospitalaria*. 2006;21:46-50.
3. Lisa S. Chow, MD, K. SreeKumaran Fair, MD, PhD. Sarcopenia of Male Aging. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34: 833-852.
4. Rosenberg IH: Summary comments. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1231-1233.
5. Jacobson PC, Beaver W, Grubb SA, Taft TN, Talmage RV. Bone density in women: college athletes and older athletic women. *J Orthop* 1984;2:328-332.
6. Katz LD, Glickman MG, Rapaport S, Ferranini E, De Fronzo RA. Splachnic and peripheral disposal of oral glucose in man. *Diabetes* 1983;32:675-679.
7. Kenney Wl., Burskirk ER. Functional consequences of sarcopenia: effects on thermoregulation. *Gerontol Med Sci* 1995;50A:78-85.

8. Doberty TJ: Invited review. Aging and Sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003;95:1717-1727.
9. Baumgartner RN, Koehler KM, Dymrna G. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New México. *Am J Epidemiol* 1998;147:755-763.
10. Valdivial B, Saavedra C. Rol del ejercicio en el manejo de la mujer en el climaterio. <http://www.efdeportes.com>.
11. Short KR, Nair KS. Mechanisms of sarcopenia and aging. *J Endocrinol Invest* 1999;22(Suppl 5):95-105.
12. Lindle RS, Metter E., Lynch NA. Age and gender comparisons of muscle strenght in 654 women and men age 20-93 yr. *J Appl Physiol* 1997;83 5:1581-1587.
13. Dymrna G, Kuznia P, Heshka S, Albu J, Heymsfield SB, Goodpaster B, Visser M, Harris TH. Adipose tissue in muscle: a novel depot similar in size to visceral adipose tissue. *Am J Clin Nutr* 2005;81:903-910.
14. Roth SM, Ferrel RE, Hurley BF. Strength Training for the Prevention and Treatment of Sarcopenia. *J Nutr Health Aging* 2004;4:143-155.
15. Waters D L, Baumgartner R N, Garry P J. Sarcopenia: Current Perspectives. *J Nutr Health & Aging*. 2000;4:133-139.
16. Saavedra C. Señales del tejido muscular en el metabolismo de grasas y glucosa. www.biosportmed.cl
17. Saavedra C. Ejercicio Físico Obesidad y Alteraciones Metabólicas Asociadas. www.biosportmed.cl .
18. Bassey EJ, Fiatarone MA, Oneil EF, Kelly M, Evans WJ, Lipsitz LA. Leg extensors power and functional performance in very old men and women. *Clin Sci*. 1992;82:321-332.
19. Markides KS, Black SA, Ostia GV. Lower body function and mortality in Mexican American elderly people. *J Gerontol Med Sci* 2001; 56A:M243-M247.
20. Frontera WR, Meredith CN: Exercise rehabilitation of the elderly. En:Rehabilitation of the aging end elderly patient. Felsenthal G, Garrison S, Steinberg FU (Eds). Baltimore, Williams and Wilkins, 1995; 35-45.
21. Saavedra C. UKK Institute, Tampere, Finlandia – 2.005.www.biosportmed.cl .
22. Proctor DN, O'Brien PC, Atkinson EJ. Comparison of techniques to estimate total body skeletal muscle mass in people of different age groups. *Am J Physiol* 1999;277:E489-95.

AGRADECIMIENTO

Deseamos agradecer a los doctores Raúl Bastarrachea, Juan Carlos Alvarenga, Silvia Q. Giraudo, Carlos Saavedra, María del Consuelo Velásquez, Angelo Pietrobelli, Julio Montero, Xavier Pysounier, Saverio Cinti, Patricio Mois, Walmir Coutinho, Jaime A. Davidson, Alex Nasillo, Nicolas Musi, Carlos Carrera, Vilma Mariño, quienes han sido estímulos y ejemplos a seguir y el equipo humano que he ayudado también a formar, gracias y continuemos adelante.

PROCEDENCIA DEL MEDIO RURAL COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE OSTEOPOROSIS: UTILIDAD DEL ULTRASONIDO DEL TOBILLO PARA EL DESPISTAJE INICIAL.

Alex Nasillo¹, Viviana Nasillo², Elsy Bracho³, Francys Loiza⁴

¹Policlínica de Especialidades, Punto Fijo, Venezuela. ²Department of Biology, University of Leicester, England. ³⁻⁴Facultad de Medicina, Universidad Francisco de Miranda, Coro, Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Realizar el despistaje y diagnóstico de la osteoporosis en un grupo de mujeres, procedentes de la población rural del municipio Los Taques, Estado Falcón, quienes presentaban para el momento de la entrevista dos o más factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis.

Métodos: A través de diferentes medios de comunicación (radio, prensa y televisión regional) se convocó a una campaña de despistaje de la Osteoporosis dirigida a todas las mujeres mayores de 40 años, procedentes del municipio Los Taques (Falcón), con el objeto de realizar el despistaje de la osteoporosis. Se incluyeron para este estudio únicamente las primeras 100 mujeres que presentaban durante la entrevista clínica 2 o más factores de riesgo para la enfermedad. A todas las 100 pacientes incluidas en el estudio se les practicó una prueba de densitometría mediante el método de ultrasonido del tobillo o calcáneo (US). De las pacientes que presentaron un resultado positivo en el US, se escogieron al azar a 50 para el ulterior estudio confirmatorio del diagnóstico mediante la densitometría dual de rayos X (DEXA) de cadera.

Resultados: De las 100 mujeres estudiadas, 67 presentaron una prueba de US positivo o alterado. El estudio densitométrico de la cadera (DEXA) realizado en 50 de estas pacientes, seleccionadas al azar, demostró una confirmación diagnóstica en el 80% de los casos se encontró con correlación significativa entre los resultados obtenidos por US y por DEXA ($p < 0.05$). Entre los factores de riesgo encontrados en las pacientes con diagnóstico confirmado de osteoporosis mediante DEXA, se encontraron: edad mayor de 60 años, historia de menopausia no tratada, un peso corporal menor de 60 Kg y antecedentes de ingesta escasa de leche. Cabe destacar que el porcentaje de pacientes procedentes de este municipio rural, con 2 o más factores de riesgo y que presentaron una prueba de US positiva, fue muy superior (67%) comparado con la frecuencia encontrada por este grupo de investigadores en la población urbana de Punto Fijo, capital del Municipio Los Taques (33%).

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que la procedencia del medio rural, concretamente del municipio los Taques, es de por si un factor de riesgo epidemiológico para la presentación de la osteoporosis. El US de tobillo demostró ser una herramienta bastante precisa, de fácil uso y bajo costo, para realizar despistaje de osteoporosis en personas con factores de riesgo.

Palabras Clave: Diagnóstico, osteoporosis, medio rural, factores de riesgo.

ABSTRACT

Objectives: The present investigation had for aim the identification and diagnoses of osteoporosis, in a group of habitants from a rural area of Los Taques, in Falcon state.

Methods: All patients presented two or more risk factors for the development of osteoporosis previous to the study. In order to identify the presence of osteoporosis, an ultrasound of the ankle (AS) was employed, and to confirm the previous diagnosis, a dual ray densitometer (DEXA) of the hip was utilized.

Results: It was found that there is a larger number of people with positive AS in the rural area (67%) than in urban areas (33%), $p < 0.005$. A significant correlation between the positive results obtained with the AS and those obtained with DEXA of the hip was found, ($p < 0.05$). The most prevalent risk factors found were: being older than 60years of age, have a background of menopause that have not been treated, weight lighter than 60kg, and a lack consume of milk. To sum up, it was found that rural area, specifically Los Taques, is a very important risk factor for osteoporosis that should be considered when choosing patients to diagnose osteoporosis. In our study, we have also demonstrated that ultrasound of the ankle is a very reliable tool when we compare it with DEXA of hip, which is "the standard gold instrument for the diagnosis of osteoporosis".

Conclusions: We will like to make a call to the local authorities to introduce preventive measures in areas like Los Taques to identify early and treat osteoporosis. More research needs to be done under similar conditions, in order to confirm these kinds of findings.

Key Words: Diagnosis, osteoporosis, rural area, risk factors, ankle ultrasound, dual ray densitometry.

Trabajo recibido en: Agosto 2006. Aceptado para publicación en: Octubre 2006.

Dirigir correspondencia a: Dr. Alex Nasillo, anapu@cantv.net

INTRODUCCIÓN

Los avances que han experimentado las investigaciones en el campo de la Medicina, desde el punto de vista tecnológico y de profundidad de los conocimientos, han permitido el descubrimiento de nuevas enfermedades que atentan contra la salud. Una de ellas es la osteoporosis, la cual ha sido considerada, por la Organización Mundial de la Salud, como una de las epidemias silenciosas, no contagiosas, del siglo XX¹⁻⁴.

La osteoporosis es un factor importante en el desarrollo de fracturas patológicas⁴⁻⁶. Los principales métodos empleados en el diagnóstico de la osteoporosis son la densitometría (DEXA) y el ultrasonido (US)⁷⁻¹⁷. El DEXA es considerado hoy por hoy el método estándar de oro para efectuar el diagnóstico de certeza.

Entre los factores de riesgo conocidos, para el desarrollo de la osteoporosis, que se deben considerar, a la hora de realizar el despistaje de la enfermedad, se encuentran: antecedentes maternos de fracturas secundaria a osteoporosis, historia personal de inactividad física, tabaquismo, consumo importante de café y alcohol, baja ingesta de leche y de sus derivados, bajo peso, antecedentes de menopausia precoz, consumo crónico de ciertos medicamentos y enfermedades predisponentes^{4,18-24}.

En los Estados Unidos de Norteamérica, 22 millones de mujeres presentan osteoporosis, de las cuales 70 a 75 % de ellas no son diagnosticadas. La prevalencia de osteoporosis es cinco veces más frecuente en mujeres que en hombres; posiblemente debido a la protección que ejerce las hormonas masculinas sobre la masa ósea. El riesgo de padecer una fractura de cadera en una mujer es equiparable a la suma de los riesgos existentes para el cáncer de mama, útero y ovario. Lo más alarmante es que el 20% de todos los pacientes con fracturas de cadera muere en el transcurso del año siguiente a la misma, mientras que el 50% de los que sobreviven necesitarán rehabilitación y asistencia médica de por vida²⁵⁻²⁶. Los costos derivados de la atención de las pacientes con fracturas debidas a la presencia de osteoporosis en los EEUU, exceden de los 14 billones de dólares anuales. El sólo incremento de la longevidad, en la mayor parte de la población en el mundo, será responsable del incremento de la incidencia de fracturas de cadera hasta de un 280% para el año 2040. Lo más preocupante es que la tendencia para el año 2050, es que el 71% de los casos de pacientes con fracturas secundaria a osteoporosis ocurrirán en países de África y América del Sur²⁷⁻³⁰.

En Venezuela no disponemos de estadísticas que aclaren la prevalencia e incidencia real de la osteoporosis en el medio rural. Tomando en cuenta que, por razones económicas, sociales y culturales, nuestra

población rural en pocas ocasiones es sometida a pruebas de despistaje por US y mucho menos a la evaluación ósea por densitometría (DEXA), decidimos investigar la frecuencia de esta enfermedad en un grupo de pacientes femeninas, procedentes del medio rural, con 2 o más factores de riesgo, utilizando el ultrasonido del calcáneo (US) y posteriormente la densitometría dual de rayos X de cadera (DEXA) para confirmación diagnóstica. También decidimos analizar los factores de riesgo presentes en el grupo de pacientes afectadas, con el objeto proporcionar una data estadística que pueda servir de referencia a las autoridades sanitarias regionales y nacionales, con el objeto de sensibilizar acerca de la existencia de esta importante enfermedad en la población rural de nuestro país.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se procedió a convocar mediante la prensa, la televisión y la radio local a todos los habitantes de sexo femenino, mayores de 40 años, que viven en la localidad de los Taques y sus alrededores, para que asistieran a una campaña gratuita de detección precoz de la osteoporosis, a realizarse en el Módulo "Dr. Gustavo Otero" del Municipio los Taques, en las fechas y horarios indicados.

Las asistentes fueron encuestadas por un grupo de médicos y estudiantes del último año de bachillerato (mención Ciencias), debidamente entrenados, los cuales, mediante la realización de una encuesta oral, detectaron a las personas que tuvieron 2 o más de los factores de riesgo antes mencionados para dicha enfermedad. A las primeras 100 mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión se les practicó la prueba de ultrasonido de tobillo (SAHARA). Se consideró como un resultado sospechoso de osteopenia u osteoporosis un valor de ultrasonido en el tobillo (T store) mayor de -1 desviación estándar (DE).¹¹

Al inicio del estudio, las pacientes fueron informadas que, por razones de limitación de los recursos financieros para la investigación, se les realizaría, de forma gratuita, el estudio confirmatorio de la enfermedad mediante DEXA de cadera, a tan sólo a un grupo de 50 mujeres, escogidas al azar, del total de las mujeres con US positivo, de acuerdo con los criterios establecidos para esta prueba. Las 50 pacientes escogidas fueron trasladadas, con ayuda de la alcaldía del municipio, hasta la ciudad de Punto Fijo, por vía terrestre (autobuses), en fecha y horarios programados. Todas ellas fueron evaluadas en una institución privada, donde se les realizó un análisis densitométrico de la cadera, utilizando un equipo de medición LUNAR DPX (2da generación). Se utilizó para el diagnóstico de normalidad un resultado menor de -1DE, para el de

osteopenia un valor de T score comprendido entre -1DE y -2,5DE y para osteoporosis un valor de T score mayor de -2DE, de acuerdo con los criterios establecidos por la O.M.S.³³⁻³⁴ Los resultados finales fueron suministrados por los responsables de la investigación a los médicos del módulo de los Taques, quienes hicieron pública la lista correspondiente y orientaron seguidamente, de manera individual, la conducta terapéutica pertinente.

La data recogida fue procesada utilizando el programa Excel de Windows XP Profesional 2003. Los resultados se expresaron gráficamente en forma porcentual. Se aplico el coeficiente de correlación de Pearson para analizar la correlación entre ambos métodos (US y DEXA) y la comparación de las frecuencias obtenidas en los dos estudios por medio de la Chi Cuadrada.

RESULTADOS

Se analizó en total una población de 100 pacientes femeninas, procedentes del medio rural, Municipio Los Taques, con 2 o más factores de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis. La edad de las mujeres seleccionadas estuvo comprendida entre los 42 y 82 años de edad, con una mayor frecuencia entre los 70 y 74 años de edad. Los resultados obtenidos durante la fase de la realización del estudio de US del tobillo revelaron una frecuencia de positividad de un 67%. Como se observa en las Figs.1 y 2, conforme aumenta la edad de las pacientes la frecuencia de pacientes con US y DEXA alterados positivos aumentó.

El estudio de DEXA realizado en las 50 pacientes que fueron escogidas al azar, con la prueba del tobillo positiva (US+) reveló que 40 de ellas (80%) presentaron una densitometría ósea alterada y 10 (20%) presentaron una densitometría normal. De las 40 pacientes con densitometría alterada, 28 (70%) presentaron osteoporosis y 12 (30%) osteopenia. En la figura 3 se observa como el número de pacientes con osteopenia u osteoporosis se incrementó conforme aumentaba la edad de las pacientes.

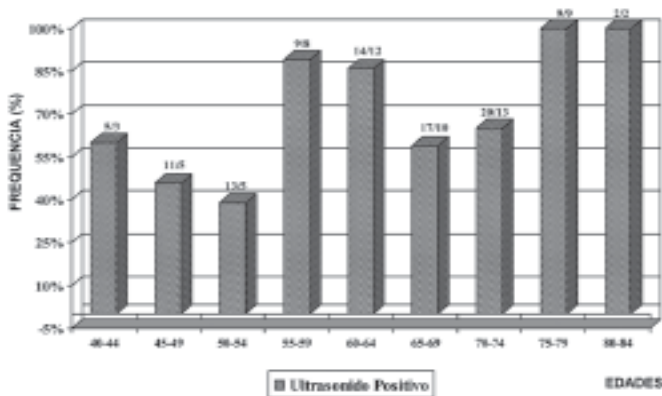


Fig. 1: Distribución por edad.

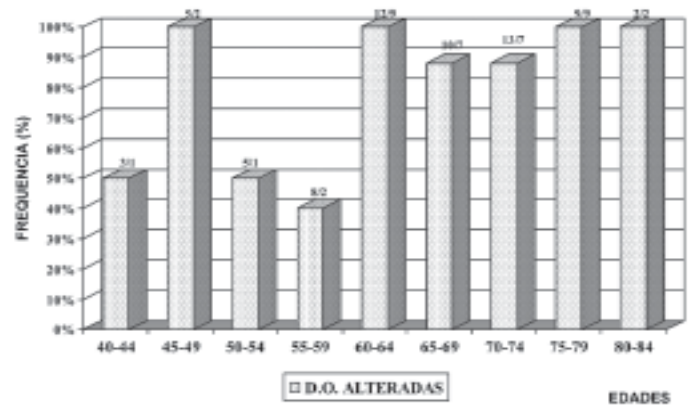


Fig. 2: Distribución de los datos (DEXA) por edades

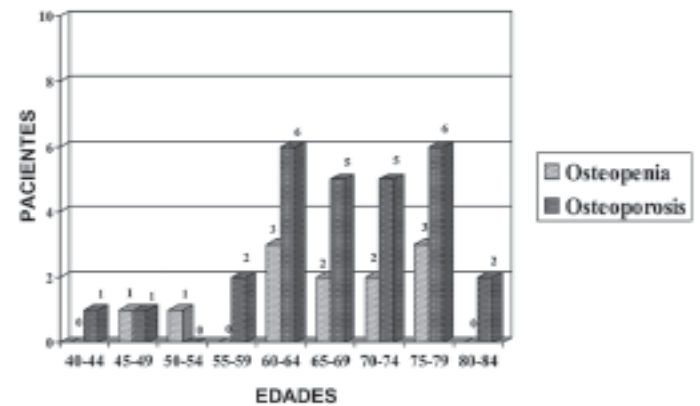


Fig. 3: Osteopenia y osteoporosis según edades.

La correlación hallada entre los valores obtenidos por US de tobillo y DEXA de cadera, en el grupo de las 50 pacientes estudiadas, fue significativa ($p < 0.05$). (Figura 4).

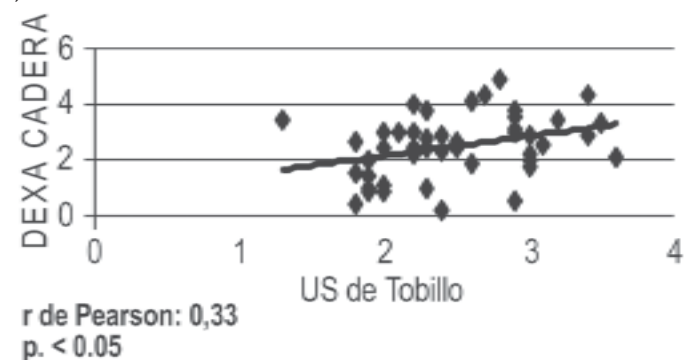


Fig. 4: Correlación entre US de tobillo y DEXA de cadera.

Los principales factores de riesgo que estuvieron presentes en el grupo con diagnóstico confirmado de osteopenia u osteoporosis mediante DEXA de cadera, se ilustran en la Figura 5. La menopausia no tratada fue el principal factor (90%) y en orden decreciente obtuvimos la edad mayor de 60 años (88%), escasa ingesta de leche (65%), un peso corporal menor de 60 kg. (55%), inactividad física (36%), hábitos cafeínicos

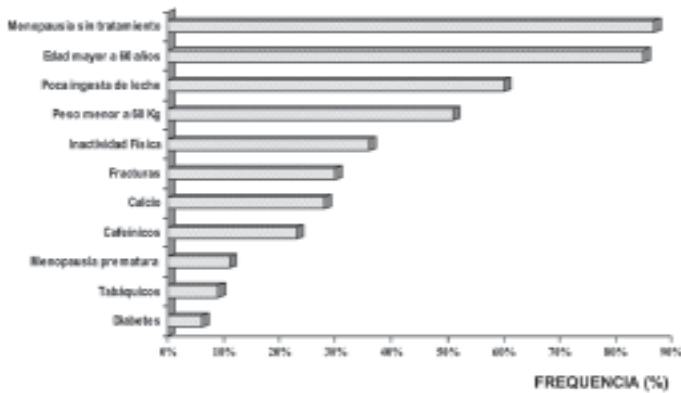


Fig. 5: Factores de riesgo para osteoporosis (Los Taques).

acentuados (25%), antecedente de menopausia prematura (14%), antecedentes tabáquicos (12%) y diabetes (8%).

Es importante señalar que en este trabajo, el porcentaje de pacientes que presentaron un resultado de US de tobillo positivo (67%) fue significativamente superior ($p < 0,005$) al obtenido en otra investigación similar (Figura 6), realizada por el autor en la población urbana de Punto Fijo, capital del Municipio Los Taques³³.

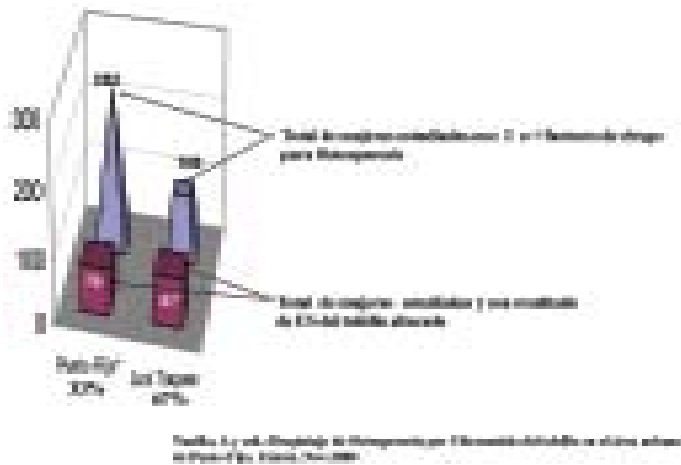


Fig. 6: Comparación de los resultados del ultrasonido obtenidos en la población rural de Los Taques y la población urbana de Punto Fijo.

DISCUSIÓN

La osteoporosis es considerada una epidemia no infecciosa y silenciosa^{1-4,35}. Los beneficios potenciales del abordaje de la osteoporosis para el sistema de salud (y, lo más importante, para el paciente) son incalculables, si tomamos en cuenta que las consecuencias económicas derivadas del coste actual de las fracturas por osteoporosis son elevadas, debido a la notable incapacidad física que conllevan, con pérdida de independencia y necesidad de prolongados cuidados médicos y de enfermería^{36,37}. Por todo ello, es indispensable la identificación de los pacientes de alto riesgo y es necesario profundizar en aspectos

epidemiológicos específicos de los diferentes países y de las diferentes comunidades para un mejor conocimiento de incidencias, factores de riesgo asociados y posibles soluciones^{32,38-40}. La medición de la densidad mineral ósea, particularmente por el método de absorción dual de rayos X es el estándar de oro para despistarla y confirmarla^{7-11, 14-17, 41}.

El municipio Los Taques, ubicado en el Estado Falcón, presenta características demográficas y sanitarias de gran interés epidemiológico para el estudio de la osteoporosis. Un gran porcentaje de la población tiene una edad mayor de 50 años y casi un tercio de la misma es superior a los 65 años. Esta circunstancia condiciona en teoría una alta prevalencia de osteoporosis^{22,42}. Por otro lado, al conformar parte de la geografía rural, plantea la necesidad de crear estrategias para prestar asistencia sanitaria oportuna y temprana contra la osteoporosis, ya que hay menores recursos y educación por parte del paciente y, menor atención especializada para combatirla y tratarla, lo que trae en consecuencia mayores repercusiones en la calidad de vida de esa población y mayores gastos de salud pública^{22,31,43-46}.

En la población rural del Municipio Los Taques, el ultrasonido del tobillo resultó ser un método sumamente útil para el despistaje de la osteoporosis, permitiendo la detección de un 67% de casos sospechosos. Este porcentaje, como describimos antes, es más elevado que el obtenido durante la realización de un estudio similar efectuado en pacientes procedentes de un medio urbano aledaño³³. Esta diferencia significativa sugiere que el medio rural es un factor epidemiológico de riesgo "per se" a considerarse a la hora de seleccionar pacientes que sean sometidos al despistaje de la osteoporosis.

Una de las limitantes de este trabajo fue, que por razones económicas, no pudimos realizar DEXA de cadera a todas las 100 pacientes que presentaron US+. Esta limitación nos impidió, entre otras cosas, poder calcular la sensibilidad y la precisión del US de tobillo en el diagnóstico de la enfermedad y, sobre todo, calcular en los casos de pacientes con US negativo, los posibles casos positivos de DEXA de cadera. Sin embargo, tomando en cuenta la correlación obtenida de manera significativa US y DEXA, podemos sugerir que el US es un método de fácil implementación y útil para el despistaje de la osteoporosis, especialmente en el medio rural, tal como lo han reportado otros autores^{11, 14-17, 31, 47}.

Era de esperarse que ciertos factores de riesgo como la menopausia no tratada, la edad mayor de 60 años, la escasa ingesta de leche y el peso menor de 60 Kg estuvieran presentes en la población que estudiamos. De hecho, la proporción de casos con osteopenia u os-

teoporosis, fue incrementándose conforme aumentaba la edad de las pacientes evaluadas. Estos hallazgos y la detección de un importante número de pacientes con osteoporosis en la población rural del Municipio los Taques, se podría atribuir al efecto deletéreo, que sobre la masa ósea, producen las carencias nutricionales, la falta de tratamiento oportuno de la menopausia, el estilo de vida sedentario (presente inclusive en nuestra geografía rural) y el inadecuado control y tratamiento de las enfermedades crónicas recurrentes en una población que posee menores recursos económicos y una menor educación sanitaria para la prevención y tratamiento de las enfermedades^{2, 4, 6, 18,30, 48}.

En consecuencia, alertamos a las autoridades sanitarias regionales y nacionales del país para que inicien medidas preventivas destinadas al diagnóstico y tratamiento precoz de la osteoporosis e invitamos a otros investigadores a realizar estudios similares en otras poblaciones dentro del territorio nacional, con el fin de evaluar la procedencia del medio rural, como un factor de riesgo "per se", para osteoporosis en nuestro país.

Recomendamos el uso del ultrasonido del tobillo para el despistaje y lograr una mayor detección precoz de la osteoporosis, por cuanto es un método confiable, fácil de emplear y seguro.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Walker-Bone K, Walter G, Cooper C. Recent developments in the epidemiology of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 411-415.
2. Agency for Healthcare Research and Quality. Osteoporosis in postmenopausal women: diagnosis and monitoring: summary. Available at: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/osteosum.htm>. Accessed in April 10th, 2003.
3. Miller PD, Bonnik SL. Consensus. *Cacif Tissue Int* 1996;58: 207-214.
4. Ross PD. Risk factors for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998, 27:289-301.
5. Susan A. New bone fragility and risk of fracture. Current concepts and implications for clinical practice. World Congress on Osteoporosis 2000.
6. Dargent-Molina P, Douchin, M, Cormier C, Meunier P, Breart G, Group ES. Use of clinical risk factors in elderly women with low bone mineral density to identify women at higher risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Osteoporosis Int.* 2002; 13:593-599.
7. Melton L.J, Eddy DM, Johnston. CCS Screening osteoporosis. *Ann Int Med* 1990;112: 516-528.
8. Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management for osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7: 390-407.
9. Lofman O, Larsson L, Toss G. Bone mineral density in diagnosis of osteoporosis: reference population, definition of peak bone mass and measured site determines prevalence. *J Clin Densitom* 2000; 3:177-186.
10. Cummings S, Bates D, Black D. Clinical use of bone densitometry: Scientific review. *JAMA* 2002; 288:1889-1900.
11. Hodson J, Jen M. Quantitative ultrasound and risk factor enquiry as predictors of postmenopausal osteoporosis: comparative study in primary care. *BMJ* 2003;326:1250-1251
12. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254-1259.
13. Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis: diagnostic considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 325-348.
14. Jörgensen HL; Warming L; Bjarnason NH; Andersen PB; Hassager C. How does quantitative ultrasound compare to dual X-ray absorptiometry at various skeletal sites in relation to the WHO diagnosis categories? *Clin Physiol* 2004; 21: 51-59.
15. Panichkul S; Sripramote M; Sriussawaamorn N. Diagnostic performance of quantitative ultrasound calcaneus measurement in case finding for osteoporosis in Thai postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30:418-426.
16. Pearson D; Masud T; Sahota O; Earnshaw S; Hosking D. A comparison of calcaneal dual-energy X-ray absorptiometry and calcaneal ultrasound for predicting the diagnosis of osteoporosis from hip and spine bone densitometry. *J Clin Densitom* 2003; 6:345-352.
17. Cook RB; Collins D; Tucker J; Zioupos P. Comparison of questionnaire and quantitative ultrasound techniques as screening tools for DXA. *Osteoporos Int* 2005; 16:1565-1575.
16. Seeman E. Advances in epidemiology, prevention, and treatment of osteoporosis and fractures. *Am J Med* 1997; 103: 1-92.
17. Lindsay R, Meunier PR. Status report developed by the NOF. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998; 8: 10-12.
18. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH. Consents Statement. 2000; 17:1-45.
19. Stevenson JC. Pathogenesis, prevention, and treatment of osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990; 75:36-40.
20. Black DM. Why elderly women should be screened and treated to prevent osteoporosis. *Am J Med* 1995; 98: 67-75.
21. Physician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. Washington, 1998.
22. Eddy DM, CC Johnston, SR Cummings & B. Dawson-Hughes. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int* 1998; 8 (Suppl. 4):7-80.
23. U.S. Census Bureau. Population projections of the United States by age, sex, race and Hispanic origin, 1995 to 2050. Report No. P25-1130: US. Government; 1996.

24. Juliet E Compston y Clifford J Rosen. Book Review: Fast facts-Osteoporosis. 2001 Oxford, UK.
25. Chrischilles E, Shireman T, Wallace R. Costs and health effects of osteoporotic fractures. *Bone* 1994; 15:377-387.
26. Gold M, Siegel J, Russell L, Weinstein M. Cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press; 1996.
27. Hodgson T, Meiners M. Cost-of-illness methodology: guide to current practices and procedures. *Milbank Mem Fund* 1982; 60:429-62.
28. Hoerger TJ, Downs KE, Lakshmanan MC, Lindrooth RC, Plouffe L Jr., Wendling. Healthcare use among U.S. women aged 45 and older: total costs and costs for selected postmenopausal health risks. *J Women's Health Gend Based Med* 1999; 8: 1077-89.
29. López Rodríguez F, Muñoz Torres M, Mezquita Raya P. Efecto integrado de factores de riesgo, valores de DXA y QUS en la población del riesgo de fractura. *Revista Especializada de Enfermedades Metabólicas Óseas*. 2001; 10 (B): 7-14.
30. Gluer CC, Cummings SR, Bauer DC, Stone K, Pressman A, Gennant Osteoporosis: association of recent fractures with quantitative US findings. *Radiology* 1996; 199:7-15.
31. WHO. Study Group. Technical Report Series, 1994, Issue No. 84.
32. WHO. Task Forces. *Osteoporosis Int* 1999; 10: 259-264.
33. Nasillo A. Rodríguez Y. (2000) Análisis estadístico de los valores densitométricos de los pacientes referidos a la unidad de densitometría Osteofalcón años 1993 – 2000. II Jornadas de Detección precoz de la Osteoporosis de Policlínica de Especialidades, Falcón – Venezuela Octubre 2001.
34. Fujimara S. Epidemiology of osteoporosis. *Clin Calcium* 2005; 15:577-582.
35. Phillips S, Fox N, Jacobs J, Wright W. The direct medical cost of osteoporosis for American women aged 45 and older. *Bone* 1988; 9:271-279.
36. Tosteson A, Rosenthal D, Melton LJ 3rd, and Weinstein M. Cost-effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis: bone densitometry and hormone replacement therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113:594-603.
37. Jean-Venable Goode, Kim Swiger; Benjamin M. Bluml. Regional Osteoporosis Screening, Referral, and Monitoring Program in Community Pharmacies: Findings from Project ImPACT: Osteoporosis *J Am Pharm Assoc* 2004; 44:152-160.
38. Sheryl L. Follin, Laura B. Hansen. Current approaches to the prevention and treatment of postmenopausal. *Am J Health-System Pharm* 2003, 60:883-901.
39. Gourlay ML; Miller WC; Richy F; Garrett JM; Hanson LC; Reginster JY. Performance of osteoporosis risk assessment tools in postmenopausal women aged 45-64 years. *Osteoporos Int* 2005, 16:921-927.
40. Cons Molina, F. Métodos de evaluación de la masa ósea para el diagnóstico de Osteoporosis. *Rev. Metab. Osea Min* 2004; 13: 146-156.
41. FORE. Guidelines of Care on Osteoporosis for the Primary Care Physician. Disponible en <http://www.fore.org>.
42. Grupo MBE Galicia. Osteoporosis. Guías clínicas de Fisterra.com [en línea] 2004. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/osteoporosis.htm>.
43. Vestergaard, P, Rejnmark, L., Mosekilde, L, Osteoporosis is markedly underdiagnosed: a nationwide study from Denmark. *Osteoporos Int* 2005; 16:134-141.
44. Chen IJ; Yu S; Wang TF; Cheng SP; Huang LH. Knowledge about osteoporosis and its related factors among public health nurses in Taiwán. *Osteoporos Int* 2005; 16:2142-2148.
45. Sawka, AM., Thabane, L., Papaioannou, A., Gafni, A., Loannidis G; Papadimitropoulos EA: Health-related quality of life measurements in elderly Canadians with osteoporosis. *Osteoporosis Study (CaMos)*. *Osteoporos Int* 2005; 16:1836-1840.
46. Funke M, Kopka L, Vosshenrich R, Fisher U, Ueberschaer A, Oestmann JW, Grabbe E 1995 Broadband ultrasound attenuation in the diagnostics of osteoporosis; correlation with osteodensitometry and fracture. *Radiology* 2004;194: 77-81.
47. Susan A. Lanham-New. Nutritional Influences on Bone Health: An Update on Current Research and Clinical Implication. Nutrition, School of Biomedical and Molecular Sciences, University of Surrey, Guilford, Surrey, United Kingdoms. 2006.
48. J. L. Mc. Reynolds & E. K. Rossen. Importance of physical activity, nutrition, and social support for optimal aging. *Clin Nurse Spec* 2004; 18:200-206.

EFECTO DE LA LEVOTIROXINA SÓDICA SOBRE LOS LÍPIDOS SANGUÍNEOS EN NIÑOS CON HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Sonia Araujo de Urdaneta¹, Mariela Paoli de Valery¹, Lenin Valeri¹, Virginia Jiménez de López², Morelba Briceño Fernández², Gabriela Arata de Bellabarba³

¹Unidad de Endocrinología, Universidad de Los Andes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida, Venezuela. ²Centro de Desarrollo Infantil y Centro de Estudio y Prevención del Retardo Mental y Alteraciones del Desarrollo. ³Laboratorio de Neuroendocrinología, Departamento de Fisiopatología, Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Evaluar el efecto del tratamiento con Levotiroxina sobre el metabolismo de los lípidos en niños con hipotiroidismo subclínico (HS).

Métodos: Se hizo seguimiento durante 20 meses a 11 niños, cinco varones y seis hembras, entre 4 y 11 años, con HS permanente (T4L normal y TSH elevada en dos determinaciones realizadas con 4 meses de diferencia). Se les indicó tratamiento con Levotiroxina (2 ug/kg/día) y se les realizaron pruebas de función tiroidea y lipidograma a los 4 meses y al año. Para afianzar la relación entre el perfil lipídico y el tratamiento con Levotiroxina, se suspendió el tratamiento a nueve niños durante cuatro meses y se reinició por cuatro meses más, realizando los mismos análisis, sin tratamiento y con tratamiento nuevamente.

Resultados: El perfil lipídico mejoró al lograr el eutiroidismo; disminuyó la concentración de colesterol total (Ct), de colesterol de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL), de triglicéridos (Tg), y aumentó el colesterol de la lipoproteína de alta densidad (C-HDL). Los cambios en el C-HDL, el C-LDL y el índice C-LDL/C-HDL fueron significativos al año de tratamiento ($p=0,03$; $0,02$ y $0,02$ respectivamente). Al suspender la Levotiroxina se produjo una elevación significativa en la concentración promedio de TSH (6,7 uU/mL), y su normalización al reiniciar la terapia (2 uU/mL), con niveles de T4L dentro del rango normal. Se observó elevación de Ct, Tg y C-LDL y disminución del C-HDL al suspender el tratamiento y mejoría al reiniciarlo, siendo significativos los cambios en los Tg ($p=0,004$) y en el C-HDL ($p=0,02$). Un comportamiento similar presentaron los índices aterogénicos ($p=0,04$ para el Ct/C-HDL y $p=0,003$ para el C-LDL/C-HDL). La dosis promedio de levotiroxina para lograr el eutiroidismo fue de 0.043mg/día (2,1 ug/kg/día).

Conclusiones: El perfil lipídico de niños con HS mejora significativamente con el tratamiento de Levotiroxina.

Palabras clave: Niños, hipotiroidismo subclínico, levotiroxina, lípidos, lipoproteínas.

ABSTRACT

Objectives: to assess the effect of Levothyroxine treatment on lipid metabolism in children with subclinical hypothyroidism (SH).

Methods: Eleven children, 5 boys and 6 girls, aged from 4 to 11, all of them with permanent SH (normal FT4 and high TSH in two determinations made at an interval of four months of difference) were follow up during 20 months. Treatment with Levothyroxine (2 ug/kg/day) was given, and thyroid function tests and lipid profile were analyzed after four and twelve months. To assure the relationship between the lipid profile and the Levothyroxine treatment, this therapy was discontinued to nine patients during four months, and then it was continued for four months more. The same tests were analyzed, with and without treatment.

Results: Lipid profile improved when euthyroidism was obtained; total cholesterol (Tc) levels, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, and triglyceride (Tg) levels decreased and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels increased. Changes in HDL-C, LDL-C, and the HDL-C/LDL-C index were significant after a year of treatment ($p=0,03$; $0,02$, and $0,02$ respectively). When Levothyroxine was discontinued, elevated levels in the mean concentration of TSH (6,7 uU/ml) were observed, and when the treatment continued, the levels normalized (2 uU/ml). The FT4 levels were in normal rates. Elevated levels of Tc, Tg, and LDL-C and low levels of HDL-C were observed when the treatment was discontinued, and a significant recuperation was observed at restarting the treatment with significant changes in Tg ($p=0,004$) and HDL-C ($p=0,02$). The atherogenic indexes showed a similar behavior ($p=0,04$ for Tc/HDL-C and $p=0,003$ for LDL-C/HDL-C). Mean dose of Levothyroxine to reach euthyroidism was 0.043 mg/day (2,1 ug/kg/day).

Conclusions: Lipid profile of children with SH improves considerably following the treatment with Levothyroxine.

Key Words: Children, subclinical hypothyroidism, levothyroxine, lipids, lipoproteins.

Artículo recibido en: Septiembre 2006. Aceptado para publicación en: Octubre 2006.

Dirigir correspondencia a: Dra. Mariela Paoli de Valery. Email: paolimariela@hotmail.com.

INTRODUCCIÓN

El hipotiroidismo subclínico (HS) es una entidad caracterizada por elevación de la tirotropina sérica (TSH) asociada a valores normales de triyodotironina libre (T3L) y tetrayodotironina libre (T4L), en presencia o no de síntomas¹. La mayoría de estos pacientes tienen tiroiditis crónica autoinmune (Hashimoto), aunque también se presenta como una complicación del tratamiento de la enfermedad de Graves, el cáncer de tiroides u otra patología tiroidea. El reemplazo inadecuado de Levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo manifiesto (HM), también puede conducir al HS².

La frecuencia de HS es del 4 al 10% en la población general, 7,5 a 8,5% en mujeres, 2,8 a 4,4% en hombres y de 7 a 26% en personas en edad madura^{3,4}. Su frecuencia en la edad infantil no está claramente registrada en la literatura, sin embargo, en nuestra región, se demostró una frecuencia de 6,4% de HS en un grupo de 187 niños de 1 mes a 4 años de edad⁵, mayor a la reportada en Cerdeña (Italia) que fue de 0,95% en escolares⁶.

La mayor frecuencia de hiperlipidemia y enfermedad cardíaca isquémica en pacientes con HM, ha aumentado el interés por el estudio de las hormonas tiroideas y su interrelación con el metabolismo lipídico^{7,8}. En el adulto con HS, tanto la presencia de dislipidemia como la respuesta al tratamiento no están totalmente claras, sin embargo, existe evidencia de que la tasa de enfermedad cardíaca isquémica y de enfermedad vascular periférica está aumentada, aún en los grados más leves de hipofunción tiroidea y que existe una relación positiva entre anomalías lipídicas y el grado de disfunción tiroidea⁹⁻¹². En el Estudio de Prevalencia de Enfermedades Tiroideas de Colorado, con 25.862 participantes, los sujetos con HS, con una modesta elevación de TSH (TSH entre 5 y 10 μ U/ml) tuvieron niveles de colesterol total (Ct), colesterol de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) y triglicéridos (Tg) significativamente más altos que los eutiroideos⁴. Recientemente, Walsh et al.(2005)¹³ también mostraron la elevación de C-LDL en su estudio poblacional.

Algunos autores consideran que es razonable la estrategia de usar Levotiroxina en pacientes con HS y colesterol elevado, dado que es beneficioso para disminuir tanto el Ct como el C-LDL, reduciendo de esta manera el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular¹⁴⁻¹⁶. Sin embargo, la decisión de tratar o simplemente seguir al paciente va a depender de las anomalías bioquímicas, clínicas y de si el riesgo de complicaciones es mayor con o sin tratamiento. La mayoría de los autores están a favor de dar tratamiento, debido a las evidencias de que la función de los órganos blanco mejora de una manera similar aunque menos

evidente que la observada en el HM¹⁷⁻²⁰. Estos hallazgos sugieren que el HS es una condición de hipotiroidismo tisular mínimo más que sólo un estado de compensación en el cual el incremento de TSH es requerido para mantener concentraciones normales de hormonas tiroideas; representa un estadio temprano de una enfermedad tiroidea que puede tener ciertas manifestaciones, así como progresar a un HM²¹. Si este es el caso, los pacientes con HS debieran ser considerados potenciales candidatos para terapia con Levotiroxina.

En los niños con HM se ha reportado un efecto beneficioso del tratamiento con hormona tiroidea sobre el perfil lipídico²²⁻²⁴. Son pocos los estudios sobre lípidos en niños con HS. Nuestro grupo reportó un perfil lipídico aterogénico en estos niños, dado principalmente por una disminución significativa del colesterol de alta densidad (C-HDL)²⁵. Este hallazgo es similar al encontrado en mujeres en edad media de la vida con HS, quienes mostraron un C-HDL que aumentó significativamente con el tratamiento de Levotiroxina¹⁸.

El tratamiento del HS en niños es controversial; Moore²⁶ recomienda indicar tratamiento solo en aquellos niños que presenten manifestaciones clínicas de hipotiroidismo, bocio o valores de TSH muy elevados, y en el resto de los niños, mantener un seguimiento expectante. Por el contrario, Fatourechí²⁷, en su revisión sobre el tema (2001) refiere que todos los niños y adolescentes, mujeres embarazadas y mujeres que desean salir embarazadas con HS, deben recibir tratamiento y menciona que una dosis diaria de 0,025 a 0,075 mg de Levotiroxina es usualmente adecuada para normalizar los niveles de TSH en suero.

Los cambios que favorecen la enfermedad cardíaca aterosclerótica en adultos, pueden iniciarse en la edad infantil por ello, está indicado identificar los factores de riesgo tempranamente y tomar las medidas preventivas pertinentes²⁸⁻³¹. De allí la necesidad de investigar si estos niños con HS mejoran su perfil lipídico con el tratamiento de Levotiroxina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos: Como resultado de un despistaje de enfermedad tiroidea realizado en el Laboratorio del Centro de Desarrollo Infantil (Lab-CDI) en niños procedentes de diferentes escuelas, así como de la consulta de la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), se detectaron 11 niños de ambos sexos, entre 4 y 11 años de edad, con hipotiroidismo subclínico (HS) permanente que participaron en un estudio previo²⁵; se les invitó a continuar en este estudio de

seguimiento bajo tratamiento con Levotiroxina y aceptaron. El diagnóstico se realizó por el hallazgo de valores de tiroxina libre (T4L) dentro del rango de referencia normal y de tirotrópina (TSH) por encima del límite superior del rango normal (4,65 mU/mL) en dos determinaciones realizadas con 4 meses de diferencia. Este punto de corte del nivel de TSH para diagnosticar HS fue calculado por el promedio + 2 desviaciones estándar de los niveles séricos de TSH obtenida de 283 niños sanos, de ambos sexos, de 2 a 9 años de edad. Se excluyeron los niños con patologías crónicas o agudas no tiroideas o que ingerían medicamentos que modifican la función tiroidea o el metabolismo de los lípidos, tales como: patologías hepáticas, gastrointestinales, renales, síndrome de Cushing, hipopituitarismo, diabetes mellitus, uso de glucocorticoides, diuréticos y anticonvulsivantes. Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de la Institución para la realización de este trabajo.

Protocolo: A los niños seleccionados y con el previo consentimiento de los padres, o quien fuere su representante, se les realizó una evaluación que incluyó:

1. Historia clínica y Examen Físico en el que se realizó: toma de talla medida con estadiómetro de Harpenden y calculada por el promedio de tres tomas, peso e índice de masa corporal ($IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$).
2. Se les tomó muestra de sangre en ayunas de la vena antecubital, que posteriormente se centrifugó para la obtención de plasma y se realizó Lipidograma, que incluyó determinaciones plasmáticas de Tg, Ct, y C-HDL.
3. Se les administró tratamiento con Levotiroxina (Thyrax-Lab.Organón) en la presentación de tabletas de 0,025 mg calculada a una dosis de inicio de 2 ug/kg/día, la cual se ajustó a las 6 semanas de acuerdo a nuevas determinaciones de T4L y TSH, para asegurar así unos niveles hormonales normales. Este tratamiento se mantuvo durante un año, haciendo un lipidograma a los 4 meses y al año. Considerando el limitado número de participantes y con el propósito de afianzar la relación entre el perfil lipídico y el tratamiento con Levotiroxina, a nueve niños se le suspendió el tratamiento durante cuatro meses y se reinició por cuatro meses mas, realizando los mismos análisis, sin tratamiento y con tratamiento nuevamente.

Métodos: La determinación de tiroxina libre (T4L) y de tirotrópina (TSH) se realizó en el Lab-CDI de Mérida, mediante la técnica de Inmunofluorescencia (Delfia Walac, Finlandia). El rango normal de T4L del estuche

comercial fue de 0,76 a 1,31 ng/dL, y de TSH: 0,30-3,80 $\mu\text{U}/\text{mL}$. El coeficiente de variación interanálisis e intraanálisis para TSH fue de 6 y 5,4% y para la T4L fue de 4,1 y 3% respectivamente. La determinación de Tg, Ct y C-HDL se realizó por métodos enzimáticos con reactivos de la Beohringer Mannheim Diagnostica y auto analizador Technicon. El C-HDL se obtuvo después de precipitación con cloruro de manganeso 2M^{32} . El C-LDL se calculó por la fórmula de Friedewald³³: $\text{C-LDL} = \text{Ct} - (\text{Tg}/5 + \text{C-HDL})$. Con estos resultados se calcularon los índices aterogénicos Ct/C-HDL y C-LDL/C-HDL. El Lipidograma se realizó en el Laboratorio de Hormonas del IAHULA. Todas las determinaciones se realizaron por duplicado y se procesaron en el mismo ensayo.

Análisis Estadístico: Las variables son continuas y se presentan en promedio \pm DE. La comparación y significación estadística de las diferencias entre las variables antes y después de 4 meses y un año de tratamiento, se establecieron mediante la aplicación del test no paramétrico de Wilcoxon (para datos pareados). La significación estadística de los cambios observados en las variables después del año de seguimiento, al retirar y reiniciar el tratamiento, fue determinada por el Modelo Lineal General de Medidas Repetidas. Se consideró significativo un valor de $P < 0,05$. Los datos fueron procesados en el programa SPSS versión 10.

RESULTADOS

En el estudio participaron 11 niños, cinco varones y seis hembras, con edades comprendidas entre 4 y 11 años, con promedio de 6 ± 2 años de edad, con peso promedio de $21,6 \pm 6,6$ kg, talla de $115,4 \pm 12,6$ cm e IMC de $15,9 \pm 2,4$ kg/m^2 . Dos de los varones tenían sobrepeso. Es de hacer notar que durante el seguimiento, estas medidas antropométricas se mantuvieron en los mismos percentiles de inicio. Los anticuerpos antitiroideos fueron negativos en todos los casos.

En la tabla I se muestran los valores de TSH y T4L antes y después de 4 meses y 1 año de tratamiento. La dosis promedio de levotiroxina para lograr el eutiroidismo fue de 0.043 mg ($2,1 \mu\text{gr}/\text{kg}/\text{día}$). Puede observarse claramente que el valor promedio de TSH se encuentra elevado al inicio del estudio y mejora posterior al mismo, tanto a los 4 meses como al año ($p=0,008$), alcanzando niveles normales. En cuanto al valor de T4L, no se observaron variaciones importantes en el grupo antes y después de 4 meses de tratamiento y se observó una elevación significativa al año, aunque aún dentro del rango normal.

En la tabla II se presenta el efecto del tratamiento con

levotiroxina sobre los niveles de lípidos sanguíneos; se observa que los niveles promedio de Tg, Ct, C-LDL y los índices aterogénicos pre-tratamiento, se encuentran dentro del rango normal, pero el de C-HDL está hacia el límite inferior (National Cholesterol Education Program, 1991)³⁴; además, 7 niños (63,6%) presentaron niveles individuales de C-HDL menores de 40 mg/dL. La Levotiroxina mejoró en general el perfil lipídico, observándose disminución en el Ct, el C-LDL, los Tg y las relaciones aterogénicas Ct/C-HDL y C-LDL/C-HDL y aumento en el C-HDL. Los cambios en el C-HDL, el C-LDL y el índice C-LDL/C-HDL llegaron a ser significativos estadísticamente al año de tratamiento (p=0,03; 0,02 y 0,02 respectivamente).

En las Figs. 1, 2 y 3 se muestra el comportamiento en el tiempo de las variables estudiadas, partiendo desde los valores promedio al año post-tratamiento (presentados en las Tablas 1 y 2), cuando se suspende la Levotiroxina, luego a los 4 meses sin tratamiento, momento en que se inicia de nuevo y finalmente a los cuatro meses bajo tratamiento. En este seguimiento participaron 9 de los 11 niños con HS del inicio. Con claridad se observa, en la Fig. 1, la elevación significativa del nivel promedio de TSH al suspender el tratamiento (6,7 uU/mL), por encima de los niveles de referencia y la normalización al reiniciarlo (2 uU/mL) (p=0,04). Los niveles de T4L también presentaron cambios estadísticamente significativos, disminuyeron sin tratamiento (1 ng/dL) y aumentaron al reiniciarlo (1,1 ng/dL) aunque nunca

fuera del rango normal (p=0,03).

En relación al perfil lipídico, se observó elevación de Ct (146,2 mg/dL), de Tg, (130,7 mg/dL), de C-LDL (78,3 mg/dL) y disminución del C-HDL (42,4 mg/dL) al suspender el tratamiento y mejoría al reiniciarlo (135,3; 85,4; 68,7 y 52,6 mg/dL, respectivamente), siendo estadísticamente significativos los cambios en los Tg (p=0,004) y en el C-HDL (p=0,02) (Fig. 2). Un comportamiento similar se observa con los índices aterogénicos, observándose una elevación al suspender el tratamiento a 3,7 y disminución al reiniciarlo a 2,7 en el Ct/C-HDL y de 2 sin tratamiento y 1,4 con

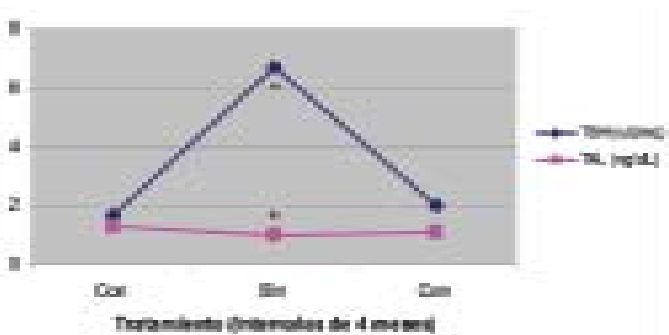


Fig 1. Seguimiento de niveles de TSH y T4L en niños con hipotiroidismo subclínico con y sin tratamiento. Promedios (n=9). *p<0,05

Tabla I. Hormonas tiroideas en niños con hipotiroidismo subclínico antes y después de 4 meses y un año de tratamiento con Levotiroxina. Promedio ± desviación estándar.

Hormonas Tiroideas	Pre-Tratamiento (n= 11)	4 meses Post-Tratamiento (n= 11)	1 año Post-Tratamiento (n= 11)
TSH(μU/mL)	8,2 ± 5,8	3,2 ± 1,4*	1,7 ± 0,5*
T4L(ng/dL)	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,3±0,3*

*p=0,008 vs pretratamiento

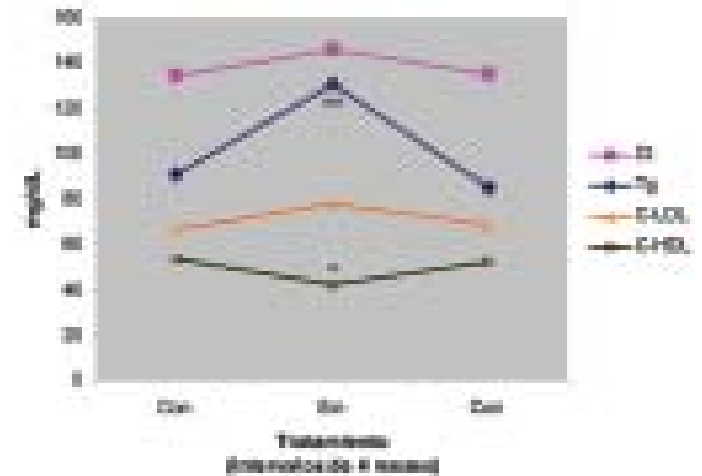


Fig 2. Seguimiento de los niveles de lípidos sanguíneos en niños con hipotiroidismo subclínico con y sin tratamiento. Promedios (n=9). *p=0,04; **p=0,003.

Tabla II: Niveles de lípidos sanguíneos en niños con hipotiroidismo subclínico, antes y después de 4 meses y un año de tratamiento con Levotiroxina. Promedio ± desviación estándar.

Variables	Pre-Tratamiento (n= 11)	4 meses Post-Tratamiento (n= 11)	1 año Post-Tratamiento (n= 11)
Tg(mg/dL)	94,4±55,2	63,8±26,0	90,7±30,0
Ct (mg/dL)	142,6±37,9	133,8±42,0	134,7±23,1
C-HDL(mg/dL)	38,1±8,6	42,4±7,4	53,9±16,7*
C-LDL (mg/dL)	89,0±28,2	89,0±26,1	66,6±18,0**
Ct/C-HDL (mg/dL)	3,9±1,1	3,2±1,0	2,7±0,8
C-LDL/C-HDL (mg/dL)	2,4±0,8	2,1±0,7	1,4±0,6**

* p=0,03 vs Pre-tratamiento ** p=0,02 vs Pre-tratamiento

tratamiento en el C-LDL/C-HDL. Estos cambios fueron significativos, p=0,04 para el Ct/C-HDL y p=0,003 para el C-LDL/C-HDL (Fig. 3).

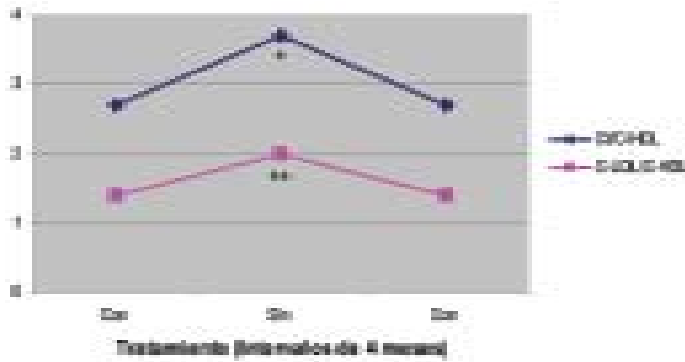


Fig. 3: Seguimiento de los índices aterogénicos Colesterol total/C-HDL y C-LDL/C-HDL en niños con hipotiroidismo subclínico con y sin tratamiento. Promedio (n=9). *p=0,04; **p=0,003.

DISCUSIÓN

En este estudio se hace un seguimiento durante 20 meses a un grupo de niños con HS en relación a los niveles de lípidos sanguíneos y el tratamiento con Levotiroxina. Como se reportó previamente²⁵, los niños con HS presentaron inicialmente un nivel de C-HDL bajo y significativamente menor al de los controles eutiroideos y una tendencia a niveles más altos de Tg, Ct y C-LDL, aunque aún dentro del rango normal. Con el tratamiento, se muestra que el perfil lipídico mejora notablemente, siendo más evidente al año de estar recibiendo la terapia y principalmente debido a la disminución significativa del C-LDL y la elevación del C-HDL.

En vista del escaso número de niños participantes, se realizó una estrategia que nos permitiera afianzar la relación entre el perfil lipídico y el tratamiento con Levotiroxina; así, se suspendió el tratamiento por 4 meses y se reinició nuevamente. Esta intervención nos permitió comprobar estadísticamente el efecto del tratamiento con Levotiroxina, donde sin dudas se observa la alteración en el perfil lipídico al suspender la terapia (aumento de Tg, Ct, C-LDL y disminución de C-HDL) y la mejoría al reiniciarla, principalmente notoria en los niveles de Tg y C-HDL, así como en los índices aterogénicos Ct/C-HDL y C-LDL/C-HDL.

Se considera que este es un aporte importante a la literatura médica ya que no se encontraron estudios de este tipo en niños con HS. Se puede decir que el comportamiento es muy similar al observado en los adultos, en quienes se han realizado la mayoría de los estudios. En el metanálisis de Danese et al. 2000¹⁴, en pacientes adultos con HS, se observó una mejoría del perfil lipídico con el tratamiento de Levotiroxina en todos los estudios incluidos. Canturk et al. en el 2003^{b35} muestran una significativa reducción en los niveles de Ct y C-LDL después de 6 meses de tratamiento con Levotiroxina en un grupo de mujeres en edad media

de la vida con HS; concluyen en que este tratamiento disminuye el riesgo de enfermedad arteriosclerótica por este mecanismo.

En relación al C-HDL, de los 10 estudios reportados por Danese et al.¹⁴ en pacientes con HS, cinco mostraron aumento del C-HDL con el tratamiento de Levotiroxina, cuatro mostraron más bien disminución y uno no presentó cambios. Otros estudios realizados en adultos con HS, mostraron también que los valores séricos de C-HDL disminuidos mejoraron después de recibir tratamiento con Levotiroxina^{7,18}. Se puede observar que hay controversias en cuanto al efecto del hipotiroidismo subclínico sobre los valores de C-HDL, e incluso en los casos de hipotiroidismo manifiesto; así, algunos estudios en adultos con HM, mencionan que los valores de C-HDL están disminuidos^{36,37}. Por el contrario, Tan et al. 1998³⁸, quienes estudiaron 18 paciente con hipertiroidismo y 17 con hipotiroidismo, observaron que en los pacientes con hipertiroidismo el C-HDL estaba disminuido mientras que en los pacientes con hipotiroidismo el C-HDL estaba elevado, específicamente la fracción HDL².

La disfunción tiroidea produce cambios en el metabolismo de las lipoproteínas debido a la regulación ejercida por las hormonas tiroideas sobre las enzimas clave en el metabolismo de las lipoproteínas y sobre la actividad de los receptores³⁸⁻⁴¹. La alteración mas evidente en el hipotiroidismo es la reducción en el número de receptores para LDL en el hígado, lo que conduce a una disminución en el aclaramiento de esta lipoproteína y un aumento del C-LDL en sangre^{41,42}. El efecto ejercido por las hormonas tiroideas sobre el C-HDL es mas complicado y al parecer es mediado a través del efecto sobre la lipasa hepática (LH), la proteína trasferidora de esteres de colesterol (CETP) y la formación y degradación de la Apoproteína AI (Apo AI), principal componente proteico de la HDL^{38,39,41}. En este sentido, se ha reportado en el hipotiroidismo una actividad disminuida de la LH y la CETP que conllevan a un aumento de la HDL, ya que la primera está involucrada con el catabolismo de esta lipoproteína a nivel hepático y la segunda con la transferencia de lípidos entre las lipoproteínas y en el metabolismo del C-HDL³⁸. Este mecanismo podría explicar el hallazgo de niveles de C-HDL elevados reportados en algunos casos de hipotiroidismo manifiesto^{14,38,43}, sin embargo no da explicación satisfactoria al hallazgo de C-HDL bajo reportado por nosotros²⁵ y otros autores^{7,44} en el HS.

Por otro lado, el estudio experimental de Huesca-Gómez et al (2002)⁴¹, muestra que en ratas tiroidectomizadas, que no presentan actividad de CETP, los niveles de HDL están bajos debido a una importante disminución en la síntesis de la Apo AI, a pesar de que

su catabolismo también se encuentra reducido. Es posible que este metabolismo alterado de la HDL también esté presente en el humano con hipotiroidismo, donde a diferencia de las ratas, la actividad disminuida de la CETP, que tiene una correlación inversa con el HDL, puede en ciertos casos, atenuar o enmascarar los niveles bajos esperados de HDL. Con base en estas evidencias, se podría pensar que el grado de deficiencia de hormonas tiroideas podría tener efectos diferentes; así, una deficiencia leve de la función tiroidea, como se observa en el HS, podría no tener actividad sobre la acción de la CETP pero sí sobre la síntesis de Apo AI, mientras que en las deficiencias más severas como en el hipotiroidismo manifiesto, se observaría tanto una disminución de la actividad de la CETP como de la síntesis de Apo A-I. Esto podría explicar los niveles bajos de C-HDL observados en el HS, así como su normalización con el tratamiento, versus los niveles normales o altos observados en el hipotiroidismo manifiesto^{18,38}. Se deben realizar otros estudios para aclarar definitivamente el efecto de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo del C-HDL.

Los niños de este estudio tuvieron un tiempo de 4 meses de observación y varias determinaciones de TSH y T4L, antes de diagnosticar el HS, lo cual es importante resaltar debido a la alta frecuencia de normalización espontánea de las concentraciones de TSH a estas edades²⁶. En nuestro estudio previo²⁵, se comprobó que el HS en niños puede ser una condición transitoria, ya que el 41% de ellos normalizaron espontáneamente sus valores de TSH; se enfatiza la importancia de realizar un seguimiento de varios meses a los niños y como mínimo, tener dos determinaciones de TSH elevadas antes de establecer un diagnóstico definitivo o de iniciar tratamiento médico con Levotiroxina.

De igual manera, es de hacer notar el grado leve de hipofunción tiroidea de los niños estudiados, pues los valores de TSH en la mayoría de los pacientes (9 pacientes-82%) fue menor de 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$ presentándose apenas 2 pacientes con valores de TSH superiores a 10 $\mu\text{U}/\text{mL}$. A pesar de ello, las anomalías lipídicas asociadas fueron evidentes. Esto apoya observaciones como la de Serter et al. 2004¹⁶ quienes concluyen en su estudio, que aún pequeñas elevaciones de TSH están asociadas con cambios en el perfil lipídico, suficientes para aumentar el riesgo cardiovascular y que estos cambios son corregidos al lograr el eutiroidismo. Se oponen a otras observaciones donde no se han reportado alteraciones lipídicas en pacientes con HS o que solo se han visto en pacientes con niveles de TSH mayores de 10 uU/mL ⁴⁵.

El estudio Rotterdan (2000)¹¹ y más recientemente el de Imaizumi et al. (2004)¹² demuestran que existe un

riesgo aumentado de aterosclerosis e infarto del miocardio en pacientes mayores con HS. El hallazgo de un perfil lipídico aterogénico (C-LDL alto; C-HDL bajo) podría ser el mecanismo por el cual se observa una mayor frecuencia de enfermedad aterosclerótica en el HS y por lo que se debe considerar como un factor de riesgo cardiovascular. De hecho, se demostró un engrosamiento de la capa media-íntima de la carótida, asociada directamente con los niveles de Ct, C-LDL y de TSH, que mejoró significativamente con el tratamiento de Levotiroxina⁴⁶. Además de las anomalías lipídicas, en pacientes con HS se han reportado otros factores de riesgo cardiovascular, como son alteraciones de la función endotelial^{47,48}, una inflamación de bajo grado caracterizado por elevación de la proteína C reactiva⁴⁹⁻⁵⁰, un estado de hipofibrinólisis e hipercoagulabilidad⁵¹, entre otros, que podrían contribuir a la asociación entre HS y enfermedad isquémica.

La presencia de factores de riesgo cardiovascular se debe considerar aún desde temprana edad, ya que los cambios que favorecen la enfermedad cardíaca aterosclerótica en el adulto, se pueden iniciar desde la edad infantil. Según algunos autores, las estrías grasas encontradas en la aorta y carótida de los niños podrían progresar a placas fibrosas y luego a lesiones ateromatosas clínicamente significativas en la edad adulta, las cuales se han asociado con anomalías lipídicas²⁸⁻³⁰. Si la terapia con Levotiroxina tiene un beneficio a largo plazo en este aspecto es aún controversial, por lo cual Palmieri et al. 2004²¹ aconsejan en la población adulta, que hasta tener respuestas inequívocas a través de estudios aleatorizados, controlados y prospectivos, se debe prescribir la terapia individualizando cada caso, tomando en cuenta el riesgo de progresión en la falla tiroidea y el riesgo de eventos cardiovasculares.

La administración de Levotiroxina también es controversial en niños con HS, y hay muy pocas observaciones al respecto; sin embargo, si consideramos al HS como una deficiencia tisular leve de hormonas tiroideas, y conociendo la necesidad de las mismas para obtener un adecuado crecimiento lineal, una maduración esquelética normal, un apropiado aprendizaje, una adecuada función cardiovascular, entre otras funciones, se podría pensar que así como tiene efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico, también podría ser de beneficio en todos estos procesos.

Es de hacer notar que la dosis promedio necesaria para normalizar los niveles de TSH en este grupo de pacientes con HS fue de 2,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$, que es mucho menor a la necesaria para tratar el HM, la cual es en los niños de 1 a 5 años, de 6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ y en los de 5 a 10

años, de 4 µg/kg/día; se debe insistir en este aspecto con el objeto de evitar la producción de un hipertiroidismo exógeno en estos sujetos. Este hecho se ha mencionado claramente en los estudios realizados en adultos con HS¹⁸, sin embargo son pocos los realizados en niños y adolescentes.

De acuerdo a nuestros resultados se concluye que el perfil lipídico de niños con HS mejora significativamente con el tratamiento de Levotiroxina y se considera importante realizar mediciones de lípidos para detectar alteraciones que pudieran ser aterogénicas y llevar o inducir posteriormente a enfermedad cardiovascular. De igual manera, se recomienda indicar tratamiento con Levotiroxina en los casos de niños con HS asociado con trastornos lipídicos, teniendo la precaución de utilizar dosis bajas de levotiroxina y monitorizar los niveles de TSH y T4L para mantenerlos dentro del rango normal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mc Dermott M, Ridgway E. Subclinical Hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4585-4590.
2. Hamburger JI, Meier DA, Szpunar WE. Factitious elevation of thyrotropin in euthyroid patients. *N Engl J Med* 1985; 313: 267-268.
3. Bagchi N, Brown TR, Parish R. Thyroid dysfunction in adult over age 55 year. A study in an urban US community. *Arch Intern Med* 1990; 150: 785-787.
4. Canaris G, Manowitz N, Mayor G, Rigwai Ch. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526-534.
5. Paoli-Valeri M, Mammán-Alvarado D, Jiménez-Lopez V, Arias-Ferreira A, Bianchi G, Bellabarba G. Frecuencia de hipotiroidismo subclínico en niños sanos y con alteraciones neurológicas en el estado Mérida Venezuela. *Invest Clin* 2003; 44:209-218.
6. Loviselli A, Velluzzi F, Mossa P, Cambosu M, Secci G, Atzeni F, Taberlet A, Balestrieri A, Martino E, Grasso L, Songini M, Bottasso G, Mariotti S, and the Sardinian School Children Study Group. The Sardinian autoimmunity study: three studies on circulation antityroid antibody. In the Sardinian SchoolChildren: Relationship to the goiter prevalence and thyroid function. *Thyroid* 2001; 11: 849-857.
7. Althaus B, Staub J, Riff A, Oberhansli A, Stahelin B. LDL/HDL changes in subclinical hypothyroidism possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol* 1988; 28: 157-163.
8. Porkka K, Viikari J. Should children or young adults be screened for serum lipid levels to prevent adult coronary heart disease? Experience from the Cardiovascular Risk in Young Finns study. *J Inter Med* 1994; 236: 115-123.
9. Tieche M, Lupu G, Gutzwiller F, Grob P, Buergi H. Borderline low thyroid function and thyroid autoimmunity. Risk factors for coronary heart disease?. *Br Heart J* 1981; 46: 202 - 206.
10. Lindsay R, Toft A. Hypothyroidism. *Seminars* 1997; 349: 413-417.
11. Hak A, Pols H, Visser T. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 2000; 132:270-278.
12. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, Usa T, Ashizawa K, Yokoyama N, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3365-3370.
13. Walsh J, Bremner A, Bulsara M, O'Leary P, Leedman P, Feddema P, Michelangeli V. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 670-675.
14. Danese M, Ladenson P, Meinert C, Powwe N. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2993-3001.
15. Cooper D. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345: 260-265.
16. Serter R, Demirbas B, Korukluoglu B, Culha C, Cakal E, Aral Y. The effect of L-thyroxine replacement therapy on lipid based cardiovascular risk in subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 2004; 27: 897-903.
17. Sklar C, Oazi R, David R. Juvenil autoimmune thyroiditis. *AJDC* 1986; 140: 877-880.
18. Paoli M, Bellabarba G, Velásquez E, Mendoza S, Molina C, Wang P. Sex steroid, lipids and lipoprotein cholesterol in Women with subclinical and over hypothyroidism before and after L-thyroxin therapy. *Clin Chim Acta* 1998; 275: 81-91.
19. Cooper D, Halpern R, Wood L. Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective. *Ann Inter Med* 1998; 129: 135-138.
20. Gharib H, Tuttle R, Baskin H, Fish L, Singer P, McDermott M. Consensus statement: Subclinical thyroid dysfunction: a join statement on management from the AACE, ATA and ES. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 581-585.
21. Palmieri E, Fazio S, Lombardi G, Biondi B. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: a reason to treat? *Treat Endocrinol* 2004; 3: 233-244.
22. Asami T, Touru K, Uchiyama M. Effects of L-thyroxine on lipid profiles in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 1995; 132:12 -24.
23. Barbagallo C, Aversa M, Liotta A, La Grutta S, Maggio C, Casimiro L, Cafalua A, Natarbartolo A. Plasma leveles of lipoproteins and lipoprotein in congenital hypothyroidism: effects of L-thyroxine substitution therapy. *Metabolism* 1995; 44:1283 -1287.
24. Romaldini J. Effect of thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 1996; 6:183 -188.
25. Paoli-Valeri M, Guzmán M, Jiménez-López V, Arias-Ferreira A, Briceño-Fernández M, Arata-Bellabarba G.

- Perfil lipídico aterogénico en niños con hipotiroidismo subclínico. *An Pediatr (Barc)* 2005; 62: 128-134.
26. Moore DC. Natural course of subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 293-297.
 27. Fatourechí V. Subclinical thyroid disease. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 4130-417.
 28. Strong JP, Malcom GT, Macmahan CA. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. *JAMA* 1999; 281: 727-735.
 29. Williams CH, Hayman L, Daniels S, Robinson T, Steimberg J, Paridon S, Bazzarre T. Cardiovascular Health in Childhood: hypertension, and obesity in the young (AHOY) of the council of cardiovascular disease in the young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 143 - 160.
 30. Davies H. Atherogenesis and the coronary arteries in childhood. *Int J Cardiol* 1994; 28: 283-292.
 31. Haust M. The genesis of atherosclerosis in pediatric age - group. *Pediatr Pathol* 1990; 10: 253 - 271.
 32. Ishikawa T, Brazier J, Esteiner P, Steward L, Gartside B, Glueck C. A study of the heparin-manganese chloride methods for determination of plasma alpha-lipoprotein cholesterol concentration. *Lipids* 1976; 11: 628-639.
 33. Friedewald W, Levy R, Friderickson D. Estimation of the concentration of low density protein cholesterol in plasma, without use of the preparate ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 449-515.
 34. National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. National Institutes of Health (US). Publication No. 91-2732, Bethesda, USA September 1991.
 35. Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun L, Canturk N, Ozden M. Lipid profile and lipoprotein (a) as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2003^b; 29: 307-316.
 36. Friis T, Pedersen LR. Serum lipids in hyperthyroidism before and after treatment. *Clin Chim Acta* 1987; 162: 155 -163.
 37. O'Brien T, Katz K, Hodge D, Nguyen TT, Kottke BA, Hay ID. The effect of the treatment of hypothyroidism and hyperthyroidism on plasma lipids and apolipoproteins AI, AII and E. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 17-20.
 38. Tan KB, Shiu SW, Kung AW. Plasma cholesteryl ester transfer protein activity in hyper and hypothyroidism. *Jl of Clin Endocrin and Metab* 1998; 83: 140-143.
 39. Tall KBC. Plasma cholesteryl ester transferprotein. *J Lipid Res* 1993; 34: 1255-1274.
 40. Duntas I. Thyroid disease and lipids. *Thyroid* 2002; 12: 287-293
 41. Huesca-Gómez C, Franco M, Luc G, Montaña L, Massó F, Posadas-Romero C, et al. Chronic hypothyroidism induces abnormal structure of high-density lipoproteins and impaired kinetics of apolipoprotein A-I in the rat. *Metabolism* 2002; 51: 443-50.
 42. Ozata M, Yildirmkaya M, Yilmaz K, Kutluay T, Coracki A, Beyan Z, Guandogan M. The effects of thyroid status on serum apolipoprotein A-I containing lipoprotein particles. *Horm Metab Res.* 1998; 30:217-221.
 43. Lithell H, Boberg J, Hellsing K, Lyunhall S, Lundquist G, Vessby B, Wide L. Serum lipoprotein and apolipoprotein concentrations and tissue lipoprotein lipase activity in overt and subclinical hypothyroidis, The effect of substitution therapy. *Eur J Clin Invest* 1981; 11: 1-10.
 44. Caron C, Parra H, Hoff M. Decrease HDL-Cholesterol in subclinical hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol* 1990; 33:519-524.
 45. Gullu S, Sav H, Kamel N. Effects of levothyroxine treatment on biochemical and hemostasis parameters in patient with hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 355-361.
 46. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima media thickness in subclinical hypothyroidism: a doble blind, placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2099-2106.
 47. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, Salvetti A, Ferrannini E, Monzani F. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effects of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3731-3737.
 48. Shavdatuashvili T. Lipoprotein profile and endothelial function in patients with subclinical and overt hypothyroidism. *Georgian Med News* 2005; 129: 57-60.
 49. Kvetny J, Heldgaard P, Bladbjerg E, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low grade inflammation, increase tryglyceride levels and predicts cardiovascular disease in men below 50 years. *Clin Endocrinol (Ox)* 2004; 61: 232-238.
 50. Tuzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J* 2005; 52: 89-94.
 51. Canturk Z, Cetinarslan B, Tarkun L, Canturk N, Ozden M, Duman C. Hemostatic system as a risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2003^a; 13: 971-977.

AGRADECIMIENTO

Al Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (CDCHT) de la Universidad de Los Andes, Código: M-646-99-07-B.

OCURRENCIA SIMULTÁNEA DE CARCINOMA TIROIDEO PAPILAR, FOLICULAR Y MEDULAR EN PACIENTE CON BOCIO RECIDIVANTE. Caso clínico

Yhajaira Zerpa de Miliani¹, Lilia Rosa Uzcategui¹, Nelson Miliani², Roald Gomez-Perez¹

Unidad de Endocrinología¹ y Unidad de Cirugía² del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Reportar el caso poco frecuente de una paciente de 49 años con bocio recidivante y presencia simultánea de tres tipos histológicos de cáncer tiroideo.

Caso clínico: Paciente femenina de 49 años de edad, con presencia de bocio recidivante. Sin historia de irradiación de cabeza o cuello, ni otros antecedentes personales o familiares de neoplasias endocrinas u otras. Se realizó tiroidectomía subtotal en el año 1986 por entidad benigna, sin terapia sustitutiva con L-tiroxina. Consultó por bocio deformante con sintomatología compresiva e hipotiroidismo bioquímico (TSH:50uUI/mL y T4L:0.03 ng/dL). La PAF reportó probable carcinoma papilar. El ultrasonido tiroideo (UST) mostró recidiva de bocio multinodular de 16,8 cc de volumen, con múltiples adenomegalias cervicales laterales izquierdas. Se realizó TAC de cuello y tórax apreciándose: lesión lobulada en el lóbulo izquierdo con extensión al mediastino antero lateral. La RX de tórax fue normal. Se realizó tiroidectomía total con disección radical modificada del lado izquierdo del cuello y de los niveles del II al VI. La histología postoperatoria mostró: a) tiroiditis de Hashimoto, b) carcinoma mixto: área folicular, áreas papilares y áreas sólidas en las cuales destaca material rojo Congo positivo característico de amiloide compatible con carcinoma medular, c) ganglios cervicales izquierdos con metástasis de carcinoma de tiroides predominantemente medular y folicular, con pequeñas papilas d) ganglio mediastinal con metástasis de carcinoma folicular de tiroides. Se indicó terapia ablativa con 200 mCi de I¹³¹. La determinación de calcitonina sérica fue de 1.282 pg/mL y el UST posquirúrgico mostró LOE vascularizado retroesternal y para medial izquierdo. Ante la persistencia tumoral se planificó nueva cervicotomía para completar disección ganglionar del nivel VII, con hallazgos histológicos de carcinoma medular. Se indicó levotiroxina y cumplieron 30 sesiones de radioterapia. Calcitonina post-radioterapia de 30 pg/mL, TSH:0.3 uUI/mL, T4L:1.8 y Tiroglobulina: 14 ng/dL,

Conclusiones: La ocurrencia simultánea de carcinoma tiroideo múltiple de origen histológico diferente en un mismo individuo es un fenómeno raro, se presenta un caso de cáncer papilar, folicular y medular simultáneos en un bocio recidivante

Palabras clave: Carcinoma papilar, carcinoma folicular y carcinoma medular.

ABSTRACT

Objectives: to report an unusual case of a 49 year old patient with recurrent goiter and the simultaneous presence of three types of histological thyroid cancer.

Clinical Case: A 49 year old female patient, with the presence of recurrent goiter. There was no history of head or neck irradiation, nor a family or personal history of endocrine neoplasia or others. A subtotal thyroidectomy was performed in 1986 for benign tumor, without medication of substitutive therapy with L-tiroxine. There was a recurrence of the goiter which was deformant with compressive symptoms and biochemical hypothyroidism (TSH:50uUI/mL and T4L:0.03 ng/dL), the fine needle aspiration biopsy reported possible papillary carcinoma. The thyroid ultrasound revealed a right thyroid lobe with volume greater than 16.8 cc, with multiple cervical lymph nodes to the left side with extensions to the lateral anterior mediastinum. The x-ray of the thorax was normal. A total thyroidectomy was performed with modified radical dissection to the left side of the neck of the levels II to VI. The histological results showed: a) Hashimoto thyroiditis, b) mixed carcinoma: follicular, papillary and solid areas with affinity for congo red dye which is characteristic of amyloid compatible with medullary carcinoma, c) left cervical lymph nodes with metastases of thyroid carcinoma predominantly medullary and follicular carcinoma and d) mediastinal lymph node metastases of follicular carcinoma of thyroid. Radioiodine therapy was performed with 200 mCi of I¹³¹. The serum calcitonin was 1282 pg/mL and post-surgical ultrasound of the thyroid showed vascularity and retroesternal LOE, since there was persistence of the tumor, a new cervicothomy was performed to complete the dissection of the lymph nodes from level VII, with histological findings of medullary carcinoma. Levothyroxine therapy was indicated and thirty sessions of radioactive therapy were completed, with levels of post-radioactive calcitonin of 30 pg/mL, TSH 0.3uUI/mL, T4L:1.8 ng/dL and Thyreoglobulin: 14 ng/dL.

Conclusions: The simultaneous occurrence of thyroid carcinoma with different histological types in the same individual is a very rare situation. We present a case of papillary, medullary, and follicular carcinoma, all simultaneous in a recurrent goiter.

Key words: Papillary carcinoma, medullary carcinoma, and follicular carcinoma.

Artículo recibido en Octubre 2006. Aceptado para publicación en: Diciembre 2006.

Dirigir correspondencia a : Dra. Lilia Uzcategui, uzcateguil@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer diferenciado del tiroides (CDT) varía desde 0,5 a 10 nuevos casos por cada 100.000 habitantes en todo el mundo¹. Entre los factores de riesgo asociados al CDT se mencionan la radiación externa, el sexo femenino y la edad (niño y adulto)^{2,3}. Hasta un 30% de los cánceres papilares atendidos en la práctica quirúrgica son microcarcinomas³. La significancia biológica de estos pequeños tumores aun sigue en debate⁴, puesto que la incidencia del cáncer tiroideo oculto en autopsias es mucho mayor y podría oscilar entre un 3 a 36 %⁵.

El carcinoma medular de tiroides (CMT) que se origina de las células C parafoliculares representa un 3 – 10 % de todos los cáncer de tiroides, siendo un 75% de estos esporádicos y un 25 % asociado a la mutación del RET, protooncogén de las líneas germinales⁶.

El carcinoma de tiroides muestra un crecimiento multifocal en el 29 % de los casos^{6,7}. Sin embargo, la ocurrencia de cáncer de tiroides múltiple con origen histológico diferente en un mismo individuo es un evento sumamente raro⁸⁻¹². Hasta ahora, solo dos casos^{13,14} con la conjunción de los tres tipos de cáncer, han sido publicados. Se presenta el caso de un tercer paciente con ocurrencia simultánea de cáncer papilar, folicular y medular de tiroides, el cual se desarrolló en un bocio recidivante.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 49 años de edad, con presencia de bocio recidivante. Sin historia de irradiación de cabeza o cuello, ni otros antecedentes personales o familiares de neoplasias endocrinas u otras. Se realizó tiroidectomía subtotal en el año 1986 por entidad benigna (hiperplasia adenomatosa), no ameritó terapia sustitutiva con L-tiroxina. Las muestras en parafina no fueron disponibles para la comparación actual. En el año 2004 reingresa a la consulta, por presentar bocio recidivante, deformante con sintomatología compresiva e hipotiroidismo bioquímico (TSH:50uUI/mL y T4L:0.03 ng/dL), La punción con aguja fina (PAF) reportó probable carcinoma papilar. El ultrasonido tiroideo (UST) mostró recidiva de bocio multinodular de 16,8 cc de volumen, con múltiples adenomegalias cervicales laterales izquierdas. Se realizó TAC de cuello y tórax apreciándose: lesión lobulada en el lóbulo izquierdo con extensión al mediastino antero lateral. La Rx de tórax fue normal. Se realizó tiroidectomía total con disección radical modificada del lado izquierdo del cuello incluyendo los niveles del II al VI. La histología postoperatoria mostró a) tiroiditis de Haschimoto b) carcinoma mixto: área folicular (figura 1 y 2), áreas papilares (figura 3) y áreas sólidas en las

Ocurrencia simultánea de carcinoma tiroideo papilar, folicular y medular cuales destaca material rojo Congo positivo característico de amiloide compatible con carcinoma medular (figura 4). c) ganglios cervicales izquierdos con metástasis de carcinoma de tiroides predominantemente medular y folicular, con pequeñas papilas d) ganglio mediastinal con metástasis de carcinoma folicular de tiroides. Se indicó terapia ablativa con 200 mCi de I¹³¹. La determinación de calcitonina sérica fue de 1.282 pg/mL y el UST posquirúrgico mostró LOE vascularizado retroesternal y paramedial izquierdo, ante la persistencia tumoral se planificó nueva cervicotomía para completar disección ganglionar del nivel VII, con hallazgos histológicos de carcinoma medular. Se indicó L-tiroxina y cumplieron 30 sesiones de radioterapia, con calcitonina post-radioterapia de 30 pg/mL, TSH:0.3 uUI/mL, T4L:1.8 y Tiroglobulina: 14 ng/dL.

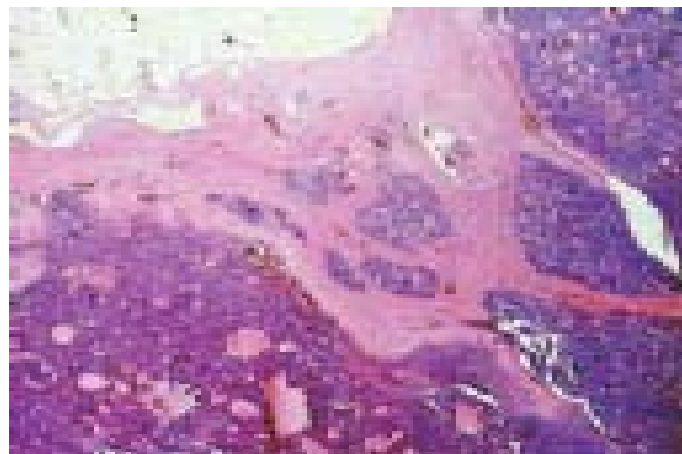


Fig. 1: Carcinoma Folicular con invasión a través de la capsula a tejido adiposo

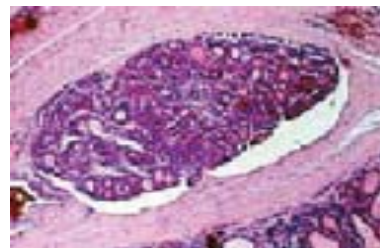


Fig. 2: Carcinoma folicular con infiltración a vaso sanguíneo.

DISCUSIÓN

La combinación de tres tipos diferentes de cáncer de tiroides ha sido reportado solo en dos oportunidades. En 1992 Gonzalez-Campora¹⁵ reportó un caso de una mujer de 27 años de edad con la combinación de un carcinoma folicular de 3 cm, un carcinoma medular de 0,4 cm y un microcarcinoma papilar. Cada uno de estos carcinomas estuvieron claramente separados uno de otro. Este hallazgo es bastante similar al reportado

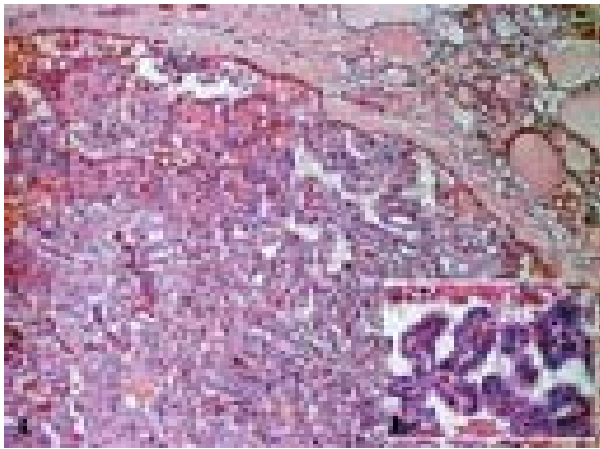


Fig. 3: Carcinoma papilar a) cáncer papilar encapsulado con crecimiento predominantemente papilar junto a folículos del bocio b) Típicas papilas con núcleos con apariencia de vidrio esmerilado.



Fig. 4: Carcinoma medular: infiltración de células tumorales con núcleos redondos entre folículos no neoplásicos del bocio.

por Kenko-Cupisti en el año 2005 quien al igual que nuestro caso encontró ocurrencia de tres tipos de cáncer de tiroides en un bocio recurrente¹³. Ambos casos presentaron una ubicación bien localizada de los tres tipos de cáncer en una misma glándula tiroides.

A diferencia de estos casos la coexistencia de varios grados de diferenciación en distintas áreas dentro de una misma glándula tiroides con cáncer es mucho más frecuente. Especialmente en áreas de deficiencia de yodo, los patrones de cáncer papilar de tiroides pueden sufrir alteraciones de diferenciación que simulan un patrón de carcinoma folicular en la mayor parte de los tumores. En consideración a lo anterior, se han descrito los tumores tiroideos con patrón histológico mixto. Un caso muy interesante fue el descrito por Parker y col¹⁶ en 1985: un hombre de 51 años con hallazgo de un tumor con patrón mixto de carcinoma medular, papilar, folicular y carcinoma indiferenciado en una glándula tiroides y diseminación linfática de los cuatro tipos de tumores a los nódulos linfáticos regionales.

Varios genes y alteraciones genéticas los cuales están involucrados en la tumorigénesis de cada tipo de

cáncer de tiroides ya han sido identificados. La activación somática de la mutación del oncogén RAS en el cáncer folicular¹⁷⁻¹⁸, los arreglos somáticos del RET/PTC así como las mutaciones TRK y BRAF en el cáncer papilar de tiroides¹⁸⁻¹⁹. La mutación representada por la pérdida de la función del p53 en el cáncer de tiroides inducido por radiación ya ha sido definida²⁰. La mutación del RET ha sido encontrada en casi la mayoría de los casos de carcinoma medular hereditario²³. Hasta hoy, no se conoce la mutación común que esta involucrada en la patogénesis de los tres tipos de tumor. Por ello la explicación más acertada para los hallazgos en nuestro paciente es solo coincidencia.

A diferencia del caso reportado por Kenko-Cupisti nuestra paciente no presentaba antecedentes personales de exposición a sustancias cancerígenas industriales ni estuvo sometida a procesos infecciosos que secundariamente generen inmunosupresión, otros autores también han asociado la aparición de pólipos adonomatosos nasales, neoplasias de colón y adenoma de células parafoliculares en animales de experimentación expuestos a sustancias tóxicas tipo hidracina así como isocianatos y alquilaminas los cuales son utilizados en la industria²¹⁻²². En nuestro caso la paciente fue portadora de bocio multinodular eufuncionante y procedente de un área endémica para bocio, estudios realizados en nuestra institución han demostrado que esta patología tiene una alta frecuencia de asociación con cáncer bien diferenciado predominantemente del tipo folicular²⁴.

El papel que tienen los fenómenos autoinmunes en la generación de bocio y en la asociación con cáncer de tiroides sigue siendo controversial, estudios clínicos e histopatológicos muestran aumento de la prevalencia de infiltración linfocítica en sujetos que viven en áreas endémicas de bocio, esto podría explicar la presencia de tiroiditis de Hashimoto en el caso presentado^{25,26}. Nuestra paciente estuvo sometida a una resección parcial previa de la tiroides y se presentó nuevamente como un bocio recurrente, sobre esta situación enfatizamos en considerar la tiroidectomía total como opción de rutina en pacientes con bocios grandes para prevenir cambios histológicos asociados a malignidad y cirugías subsecuentes que aumentan el riesgo de parálisis del nervio recurrente o de hipoparatiroidismo permanente, como secuelas de reintervenciones de la glándula tiroides.

CONCLUSIÓN

La ocurrencia simultánea de carcinoma tiroideo múltiple de origen histológico diferente en un mismo individuo es un fenómeno raro, Nosotros presentamos

un caso de cáncer papilar, folicular y medular simultáneos en un bocio recidivante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkin DM, Muir CS. Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Pub* 1992;120: 45-173.
2. Grebe SK, Hay ID Follicular thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.*1995 ;24: 761-801.
3. Bramley MD, Harrison BJ. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Br J Surg* 1996;83: 1674-1683.
4. Persanti M, Ezat S, Asa SL Controversies in papillary microcarcinoma of the thyroid. *Endocr Pathol* . 2003; 14: 183-191.
5. Naisr A, Chaudhry AZ, Gillespie J, Kaiser HE. Papillary microcarcinoma of the thyroid: a clinico-pathologic and pronostig review. *In vivo* 2000;14: 367-376.
6. Stephenson BM, Wheeler MH, Clark OH. The role of total thyroidectomy in the management of dif-ferantiated thyroid cancer. *Curr Opin Gen Surg* 1994;53-59.
7. Paessler M, Kreisel FH, LiVolsi VA, Akslén LA, Baloch ZW. Can we rely on pathologic parameters to define conservative treatment of papillary thyroid carcinoma? *Inter J Surg Pathol* 2000;10: 267-272.
8. Tseleni-Balafota S, Grigoriakis SI, Alevisaki M, Karaikos C, Davaris P, Koutras DA Simultaneous occurrence of a medullary and a papillary thyroid carcinoma in the same patient. *Gen Diagn Pathol* 1997; 142: 371-374.
9. Meinhard M, Michailov I. Gleichzeitiges Vorhandensein von medullärem and papillärem Karzinom in demselben Schilddrüsenlappen. [Simultaneous occurrence of medullary and papillary carcinoma in the same thyroid lobe] *Zentralblatt Pathol* 1995; 140: 459-464.
10. Delajarte AS, Franc B, Sabatier P. Coexistence dans le meme lobe thyroidien d ún carcinome papillaire macrovesiculaire et d un micro-carcinome medullaire. [Coexistence in the same lobe of the thyroid of a macrofollicular papillary carcinoma and a medullary micro-carcinoma] *Annal Pathol* 1994 ; 14: 421-422.
11. Behrend M, von Wasielewski R, Brabant G Simultaneous medullary and papillary microcarcinoma of thyroid in a patient with secondary hyperparathyroidism. *Endocr Pathol* 2002;13: 65-73.
12. Lax SF, Beham A, Kronberger-Schönecker D, Langsteger W, Denk H Coexistence of papillary and medullary carcinoma of the thyroid gland-mixed or collision tumor? Clinicopathological analysis of therr cases. *Virchows Arch* 1994;24: 441-447.
13. Kenko C, U Ramp R, Donner A W, Krausch M, Eisenberger CF, and Kanoefel WT. Synchronous Ocurrente of follicular, papillary and medullary thyroid carcinoma in recurrent goiter. *Endocrine Journal* 2005;52:281-285.
14. Gonzalez-Campora R, Lopez-Garrido J, Martín-Lacave I, Miralles-Sanchez EJ, Villar JL Concurrence of a symptomatic encapsulated follicular carcinoma, an occult papillary carcinoma and a medullary carcinoma in the same patient. *Histopathology* 1992; 21: 380-382.
15. Parker LN, Kollin J, Wu SY, Rypins EB, Juler GL Carcinoma of the thyroid with a mixed medulary, papillary, follicular, and undifferentiated pattern. *Arch Int Med*1985;145: 1507-1509.
16. Vasko V, Ferrand M. Di Cristofaro J, Carayon P, Henry JF, de Micco C .Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2745-2752.
17. Soares P, Trovisco V, Rocha AS, Lima J, Castro P, Preto A, Maximo V, Botelho T, Seruca R, Sobrinho-Simoes M BRAF mutations and RET/PTC rearrangements are alternative events in the etiopatho-genesis of PTC. *Oncogene* 2003;17: 4578-4580.
18. Nikiforov YE. RET/PTC rearrangement in thyroid tumors. *Endocr Pathol* 2002;13: 3-16
19. Tallini G Molecular pathobiology og thyroid neoplasms. *Endocr Pathol* 2002; 13: 271-288.
20. Mulligan LM, Kwok JB, Healy CS, ElSdon MJ, Eng C, Garden E, Love DR, Mole SE, Moore JK, Papi L, Poder MS, Telenius H, Tunnacliffe A, Ponder BAJ. Germ-line mutations of the RET-Proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2a (MEN 2A). *Nature* 1993;363: 458-460.
21. Vineis P, Pirastu R Aromatic amines and cancer. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 346-355.
22. Bolt HM. Genotoxicity-threshoold or not? Introduction of cases of industrial chemicals. *Toxicol Lett* 2003; 140-1: 43-51.
23. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, Howe JR, Moley JF, Goodfellow P, Wells SA Jr. Mutations in the RET-Proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993;2: 851-856.
24. Ramírez Irene y Lilia Uzcatogui. Bociomultinodular eufuncionante hallazgos histopatológicos IAHULA 1977-1997.VII Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo, Maracaibo 1999.
25. Montesinos, Manuel y Col. "Características clínico quirúrgicas de la tiroiditis de Hashimoto y su relación con el carcinoma de tiroides". *Revista Argentina de Cirugía.* 1992. 62: 206 209.
26. Wirtschafter, A; Schmidt r, RosenD, Kundu N, Santoro M, Fusco Alfredo, Multhaupt H, ed al. Expression of the RET/ PTC Fusion Gene as a Marker for Papillary Carcinoma in Hashimoto's Thyroiditis. *Laryngoscope* 1997;.107:95-100.

Ocurrencia simultánea de carcinoma tiroideo papilar, folicular y medular

TUMOR DE CÉLULAS DE LEYDIG, PRESENTACIÓN CON PUBERTAD PRECOZ. Caso Clínico.

Maryuali Araque¹, LiliaR Uzcátegui¹, Mariela Paoli¹, Pierina Petrosino², Melissa Milano², Adriana Contreras³

¹Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA). ²Biopsias Mérida, C.A. (BIMECA). ³Unidad de Urología, IAHULA, Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Presentar un caso de pubertad precoz secundaria a tumor de células de Leydig.

Caso Clínico: Paciente preescolar masculino de 5 años, quien fue referido por presentar aparición de vello púbico, aumento de tamaño del pene, piel oleosa y crecimiento acelerado para la edad, sin antecedentes de traumatismo craneal o procesos infecciosos cerebrales. Al examen físico: peso 22,7kg y talla 117,2 cm, ambos en el percentil 97, masas musculares evidentes en tórax y miembros superiores, vello púbico tanner II, pene de 6cm de longitud, con volumen testicular de 4 mL el derecho y de 3 mL el izquierdo, observándose mucho adelanto de caracteres sexuales secundarios para el volumen testicular. Los estudios de laboratorio revelaron valores elevados de andrógenos: testosterona libre: 237 ng/dL, 17OHP: 3.7 ng/mL, prueba de GnRH con respuesta prepuberal, no plana (pico de LH: 3,4 y de FSH: 1,8 ng/mL), prueba de estimulación con ACTH reporta 17OHP basal 5.3 y postestímulo 6 ng/mL, TSH: 2,1 mUI/mL, T4L: 1,10 ng/dL. Edad ósea de 10 años, relación EO/EC de 1.9, predicción de talla final de 157 cm, con potencial genético de talla de 169,7. Se planteó Pubertad Precoz Periférica (HAC hiperplasia adonal congénita vs. Gonadal) que desencadenó una pubertad verdadera. Se indicó tratamiento con Triptorelina e Hidrocortisona a dosis habituales por kg de peso. En su evolución clínica, a pesar del tratamiento y mostrando normalización de niveles de 17OHP (1.4 ng/mL) y adecuada supresión del eje Hipotálamo-Hipófisis-Gónada, continuó progresión de caracteres sexuales secundarios, aumentando la asimetría testicular VD: 8mL y VI: 6mL, pene de 9 cm y la velocidad de crecimiento de 12 cm/año. Nuevos niveles de testosterona muy elevados (770 ng/dL). TAC de abdomen normal y ultrasonido testicular reportó LOE sólido en testículo derecho. Marcadores tumorales normales, excepto ligera elevación de Gonadotropina Coriónica. Se realiza orquidectomía derecha y ligadura alta de cordón. El estudio anatomopatológico reportó tumor de células de Leydig sin signos de malignidad.

Conclusiones: Los tumores testiculares son muy raros en niños (1 a 2%) y aproximadamente el 1 a 3% de éstos, corresponden a los de células de Leydig, que se presentan con desarrollo somático precoz y virilización progresiva, siendo una causa de precocidad puberal.

Palabras Claves: Niños, tumor de células de Leydig, pubertad precoz

ABSTRACT

Objectives: To report a case of precocious puberty due to a Leydig cell tumor.

Clinical Case: A 5 years old male patient, with pubic hair, penis enlargement, oiliness of skin and accelerated growth was referred. There was no previous cranial traumatism or cerebral disease. Physical examination: weight 22,7 kg, height 117,2 cm, both over 97th percentile for age, muscular development in thorax and upper extremities, pubic hair (Tanner II), penis of 6 cm of longitude, volume of right testicle 4 mL and left 3 mL. More signs of pubertal development than would be expected for the size of the testis were evident. The laboratory analysis showed elevated levels of androgens: free testosterone: 237 ng/dL, 17OHP: 3,7 and 5,3 ng/mL basally and 6 ng/mL post stimulation with ACTH, slight response to the GnRH stimulation test (LH peak: 3,4 and FSH peak: 1,8 ng/mL), normal levels of TSH and FT4. Bone age of 10 years, BA/CA of 1,9, predicted adult height of 157 and target height of 169,7 cm. The diagnostic of peripheral precocious puberty (congenital adrenal hyperplasia vs gonadal tumor) that triggered a central precocity was suggested. Treatment with Triptorelin and Hydrocortisone was initiated in usual doses. With this therapy, the 17OHP levels were normal and a suppression of LH and FSH were obtained. Nevertheless, the boy showed progression of the pubertal development, right testicle of 8 mL, left of 6 mL, penis of 9 cm and growth velocity of 12 cm/year. Testosterone levels were higher (770 ng/dL). Abdominal computerized axial tomography was normal and the testicular ultrasonography disclosed a solid tumor in the right testicle. Tumor markers were normal. Surgical removal of the right testicle was done. The histopathology study revealed a Leydig cell tumor without malignancy signs.

Conclusions: Testicular tumors are rare in children (1 a 2%) and 1-3% of them are Leydig cell tumors. They may cause incomplete precocious puberty with somatic development and progressive virilization.

Key Words: Children, Leydig cell tumors, precocious puberty.

Artículo recibido en: Octubre 2006. Aceptado para publicación en: Diciembre 2006.

Dirigir correspondencia a: Dra. Lilia Uzcátegui. Uzcateguilr@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La incidencia de tumores testiculares es baja en la población general (2 por cada 100.000 habitantes por año), siendo la mayoría de origen germinal (aproximadamente un 92%). El 8% restante derivan de las células intersticiales (células de Leydig, células de Sertoli) y tejido de sostén^{1,2}. El tumor de células de Leydig representa entre el 1 y 3% de los tumores testiculares, puede aparecer a cualquier edad y presenta dos picos de máxima incidencia: entre los 5 y 10 años y entre los 25 y 35 años³⁻⁵. Su principal manifestación clínica es una masa testicular palpable, asociada en porcentaje variable a manifestaciones endocrinológicas que varían según la edad de aparición. En los pacientes prepuberales, prácticamente la totalidad de ellos muestran virilización precoz, en un 10% de los casos puede presentarse ginecomastia₂. Los efectos virilizantes del tumor se deben a la excesiva producción de andrógenos, principalmente testosterona, y de forma ocasional, androstenediona o dehidroepiandrosterona⁶⁻⁸. Estos tumores pueden ser difíciles de detectar, siendo necesaria la realización de estudios de imagen. Un 3% de los casos descritos en la literatura son bilaterales.

CASO CLÍNICO

Paciente preescolar masculino de 5 años, quien fue referido por presentar desde tiempo no precisado, aparición de vello púbico, aumento de tamaño del pene, piel oleosa y un crecimiento acelerado para la edad; sin antecedentes de traumatismo craneal o procesos infecciosos cerebrales. Al Examen Físico pesó: 22,7 kg. y midió: 117,3 cm. (ambos en el percentil 97), masas musculares prominentes en tórax y miembros superiores, vello púbico Tanner II, pene de 6 cm. de longitud con volumen testicular de 4 ml. el derecho y de 3 ml. el izquierdo, evidenciándose caracteres sexuales adelantados respecto al volumen testicular. La paraclínica reveló valores elevados de andrógenos (testosterona libre: 237 ng/dL, 17 OHP: 3,7 ng/mL), prueba de GnRH con respuesta prepuberal, no plana (valores de LH de 0,13 mUI/mL basal, 3,4 a los 30 min. y 3,2 a los 60 min. y de FSH, 0,26 mUI/mL basal, 1,2 a los 30 min. y 1,8 a los 60 min.). La prueba de estimulación con ACTH reporta 17 OHP basal: 5,3 y postestímulo 6 ng/mL. Perfil tiroideo normal. La edad ósea de 10 años y relación EO/EC: 1,9, con predicción de talla de: 157 cm y potencial genético de talla de 169,7cm. Se planteó pubertad precoz periférica (HAC Hiperplasia adrenal congénita vs. Gonadal) que desencadenó una pubertad verdadera. Se indicó Triptorelina e Hidrocortisona a dosis habituales. A pesar del tratamiento y de mostrar normalización de los niveles de 17 OHP (1,4 ng/ml), con supresión del eje

hipotálamo – hipófisis – gónada, continuó progresión de caracteres sexuales secundarios, aumentando la asimetría testicular (VD: 8 ml y VI: 6 ml), pene de 9 cm. y la velocidad de crecimiento de 12 cm/año. Niveles nuevos de testosterona muy elevada (770 ng/dl).

Con respecto a los estudios imagenológicos, la TAC de Abdomen fue normal, sin alteraciones de las suprarrenales, y el ecosonograma testicular revela: testículos asimétricos, por aumento de tamaño del derecho en cuya parte central, se aprecia imagen mixta a predominio hipoecoico, de bordes irregulares, vascularizada, que mide 1,3 x 1,14 x 0,82 cm. Concluye: LOE sólida intratesticular: Seminoma vs. Otros? En vista de estos resultados se decide realizar Orquidectomía derecha más ligadura alta de cordón.

El estudio anatomopatológico muestra

Macroscópico: Testículo mide 4,5 x 2 cm. Superficie externa es nodular blanquecina, con trayectos vasculares. Lesión de aspecto tumoral de 1,5 x 1 cm., de superficie externa irregular pardo amarillenta y de consistencia semifirme (figura 1)



Fig. 1. Testículo derecho

Microscópico: Muestran neoplasia benigna de estirpe mesenquimático y de origen en las Células de Leydig, constituida por proliferación de células poligonales con moderada cantidad de citoplasma eosinofílico, bien delimitado con núcleos redondeados con cromatina finamente granular. Dichas células se disponen formando nidos y túbulos de pequeño tamaño, ocupando y distendiendo el intersticio testicular, en cuyo espesor se observan dispersos túbulos seminíferos. No se evidencian zonas de necrosis, hemorragia y actividad mitótica. Adyacente al tumor se identifica parénquima testicular de arquitectura conservada.

Diagnóstico: Tumor de Células de Leydig. Epidídimo y Cordón de histología conservada, libre de tumor (figura 2).

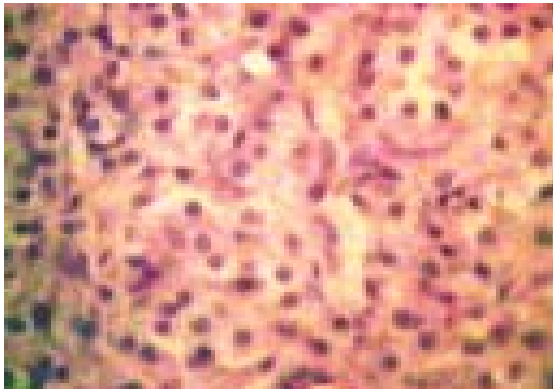
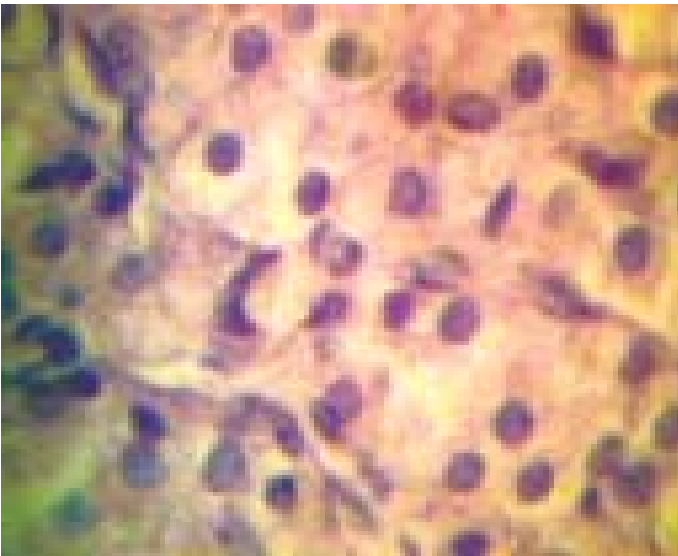


Fig. 2. Epidídimo y Cordón de histología conservada

El paciente permanece en control por los servicios de Endocrinología y Urología pediátrica, recibiendo tryptorelina 0,8 ml intramuscular al mes, con el objeto de evitar la precocidad puberal central. Se evidenció después de la intervención, detención y regresión de los caracteres sexuales secundarios y normalización de la velocidad de crecimiento. De igual modo, hubo mejoría en los niveles de testosterona (195 ng/dL) y los marcadores tumorales exhiben valores normales. La TAC abdominal de control fue normal.

DISCUSIÓN

Desde que Sacchi describe el primer caso de tumor de células de Leydig en 1895¹⁰, se han comunicado en la literatura más de 250 casos, representando entre el 1 y el 3% de los tumores testiculares⁴. La edad de incidencia máxima se sitúa entre los 25 y 35 años (70%), aunque el 20% aproximadamente se inician en el período prepuberal, habitualmente entre los 5 y 10 años de edad⁴⁻⁶.

Las manifestaciones clínicas del tumor son variables, siendo el hallazgo más constante la presencia de una masa testicular (80-90%), por lo general no dolorosa, asociada en el 20 a 30% de los casos a manifestaciones endocrinológicas de virilización en los pacientes prepuberales (pubarquia prematura, incremento del tamaño del pene, acné, aumento de la masa muscular, etc.) y feminizantes en la edad adulta (ginecomastia, impotencia, disminución del deseo sexual, atrofia testicular contralateral y alteraciones en la espermatogénesis con infertilidad)¹¹. Otros autores opinan que en los niños se presenta un desarrollo somático precoz y virilización progresiva que con frecuencia se detecta antes de la anormalidad testicular¹². El pequeño tamaño del tumor hace que puedan escapar a la palpación testicular, estando indicada, a la menor duda, la práctica de una ecografía testicular¹³. El tumor de Células de Leydig es el causante de un 10% de los casos de pubertad precoz. Estas neoplasias producen testosterona de forma autónoma, por lo que la LH sérica es normal, lo que requiere diagnóstico diferencial con la virilización de origen adrenal. Los niveles hormonales no varían con la estimulación diagnóstica con GCH o GnRH. Las concentraciones de dehidroepiandrosterona (DHEA), androstenediona y 17OHP son generalmente normales.

En nuestro caso el paciente presentó inicialmente signos marcados de virilización y solo discreta asimetría testicular, con valores normales de LH y elevación moderada de 17 OHP basal y postestímulo, que normalizaron con análogos de GnRh e Hidrocortisona. Los niveles de testosterona estuvieron altos desde el comienzo, se elevaron aún más a pesar del tratamiento y hubo progresión significativa de los caracteres sexuales secundarios y de la velocidad de crecimiento. Se evidenció la alteración en la anatomía testicular solo con la exploración ecográfica. El ultrasonido testicular es una prueba diagnóstica relevante en este tipo de tumores, ya que permite su diagnóstico cuando todavía no son palpables. Son tumores con un patrón habitualmente hipoecoico o mixto, como ocurre con este paciente.

Una pubertad precoz periférica puede conducir a una pubertad precoz verdadera debido a que los esteroides sexuales pueden acelerar la maduración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y producir una pubertad de etiología mixta; los análogos en este caso, pueden tener utilidad como tratamiento complementario¹⁴. En nuestro paciente, desde el principio llamó la atención un desarrollo de caracteres sexuales secundarios muy marcado, sobre todo de vello púbico, longitud del pene y desarrollo muscular, que no se podía explicar por una pubertad de origen central ya que los testículos apenas

tenían un tamaño de inicio puberal (3 y 4 mL), aunque ya eran grandes para la edad del paciente. Al mismo tiempo, tampoco se podía pensar en solo pubertad precoz periférica, ya que en este caso, el volumen testicular sería mucho menor debido a la supresión del eje gonadal ejercido por los andrógenos de origen periférico. Por ello, clínicamente se sospechó en una pubertad precoz periférica que desencadenó una pubertad central, lo cual se comprobó con la prueba de GnRH, donde se obtuvo una respuesta leve de LH y FSH en lugar de una supresión de las mismas, característica de una pubertad precoz periférica.

El procedimiento inicial de elección es la orquidectomía inguinal radical unilateral, aunque la enucleación del tumor con conservación del testículo parece una forma aceptable de tratamiento para las lesiones benignas. La biopsia de nuestro paciente confirmó el diagnóstico de tumor de células de Leydig, y no se encontró ninguno de los criterios histológicos de malignidad que se describen: diámetro tumoral igual o superior a 5 cm., presencia de borde capsular infiltrado, invasión linfática o vascular, necrosis tumoral, índice mitótico superior a 3 por 10 campos de aumento y atípia celular⁴. Sin embargo, la mayoría de los autores considera que el único criterio de malignidad es la presencia de metástasis, las cuales son más frecuentes a ganglios retroperitoneales, pulmón y hueso. El 10% de los tumores de células de Leydig son malignos, pero no se ha descrito malignización en el período prepuberal³⁻⁵. Una vez documentado el tumor, se deben efectuar estudios hormonales y nuevas evaluaciones para la estadificación clínica, y ante sospecha de malignidad se realizarán estudios de extensión. En pacientes prepúberes, la persistencia de anomalías hormonales después de la orquidectomía sugiere un tumor contralateral. Estos tumores son resistentes a la radioterapia y tampoco están bien definidos los esquemas de quimioterapia útiles. El pronóstico es bueno por su naturaleza generalmente benigna. La persistencia de los rasgos virilizantes y feminizantes después de la cirugía no indica necesariamente malignidad, puesto que estos cambios, pueden ser, en cierta medida, irreversibles¹². El seguimiento de estos pacientes debe ser prolongado, ya que se han descrito recidivas hasta 9 años después de la orquidectomía¹¹. Debe incluir ecografía testicular, así como determinaciones anuales de hormonas.

CONCLUSIÓN

Los tumores de células de Leydig son causa del 10% de los casos de pubertad periférica, aparecen en niños de 5 a 10 años, con desarrollo somático precoz y virilización progresiva que generalmente preceden a

los cambios clínicos testiculares, con niveles de LH con frecuencia normales, obligan a diferenciarlo de la virilización de origen adrenal con niveles de 17 OHP, DHEA y androstenediona usualmente normales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Patrick-Dilworth J, Farrow GM, Oesterling JE. Non-germ cell tumore of testis. *Urology* 1991;37:399-417.
2. Cifice AO, Kologiu MB, Seno ME, TaryelFH, Büyükpamukcu M, Büyükpamukcu N. Testicular Tumore in Children. *J Pediatr Surg* 2001;36:1796-801.
3. Thomas JC, Sose JH, Kay R. Stromal testies tumors in children: A report from the prepubertal testis tumor registry. *J Urol* 2001;166:2338-2340.
4. Kim L, Young RH, Scully RE. Leydig cell tumors of the testis. *Am J Surg Pathol* 1985;9:177-182.
5. Rich MA, Keating MA. Leydig cell tumors and tumors associated with congenital adrenal hyperplasia. *Urol Clin North Am* 2000; 27:519-528.
6. Raventos-Busquets CX, De Torres-Ramírez I, Sáenz de Cabezón-Martí J, Lorente-Garin JA, Trempe-Velásquez E, Banús JM. Dos nuevos tumores testiculares de células de Leydig en el adulto que debutan con ginecomastia. *Actas Urol Esp* 1996;20:823-828.
7. Catalá-Bauset M, Girbes-Borrás J, Carmena-Ramón R, Real-Collado J, González B. Ginecomastia y tumor de células de Leydig. *An Med Int* 1997;14:131-134.
8. Ponce de León-Roca J, Algaba-Arrea y col. Tumor de células de Leydig del testículo. *Arch Esp Urol* 2000;53:453-458.
9. Rodríguez Hierro, Cruz M. Ginecomastia y otra patología mamaria. En: Argente J, Carrascosa A, Grada R, Rodríguez F, Ed. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*, 2da ed. Barcelona; 2000;913-934.
10. Sacchi E. Di un caso di gigantismo infantile con un tumore del testículo. *Riv Sper Frenlat* 1895;21:149-161.
11. Guillén Soriano L, Pozo Román J, Muñoz Calvo MT, Martínez Pérez J, De Prada Vicente I, Argente liver J. Ginecomastia secundaria a tumor de células de Leydig. *An de Pediatr* 2003; 58:67-70.
12. Martínez Jabaloyas JM, Jiménez Cruz F. Tumores Testiculares. En Tresguerres J, Aguilar Benitez E, Devesa Múgica J, Moreno Esteban B, editores. *Tratado de Endocrinología Básica y Clínica*, Madrid; p 928-948.
13. Conway G, MacConell T, Wells G, Slater S. Importance of scrotal yltrasonography in gynecomastia. *Br Med J* 1988; 297:1176-1177.
14. Cassorla F, Corner E, Pubertad precoz y adelantada. En Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*, 2ª ed. Barcelona; 2000 867-881.

**CAPITULO MÉRIDA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA
DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO**

**IX Curso de Actualización en Endocrinología
y VI Jornadas del Postgrado de Endocrinología
de la Universidad de Los Andes.**

Mérida, 4 y 5 de Mayo de 2007. Lugar: Hotel Belenzate.

De la A a la Z en Endocrinología Práctica

Viernes 4 de Mayo

09:00 Terapia de reemplazo hormonal.
10:00 Ejercicio físico en salud y enfermedad.
11:00 Andrología para todos.
12:00 Tratamiento de Diabetes Mellitus: antes y ahora.
13:00 Síndrome Metabólico, prediabetes y riesgo global.
14:00 Enfermedad tiroidea: orientación diagnóstica.
15:00 Obesidad: acaso es enfermedad?
16:00 Presentación de trabajos para ingreso a la SVEM.

Sábado 5 de Mayo

09:00 Tratamiento antiertesortivo.
10:00 Síndrome de ovarios poliquísticos. Tópicos emergentes.
11:00 Alimentación y nutrición en salud y enfermedad.
12:00 Conferencia Magistral: Obesidad.
13:00 Obesidad y Síndrome Metabólico en niños.
14:00 Debate clínico: Monoterapia vs tratamiento combinado de la dislipidemia

Mesas de discusión clínica participativa: Duración 60 min.

Conformación de panel: 2 - 3 personas + moderador.

Mini-conferencias: 15 - 20 minutos.

Discusión: 30 minutos.

Programa de cuenta regresiva en pantalla.



Tema el control

la diabetes y su control en el paciente con síndrome metabólico

El control de la diabetes y su importancia en el paciente con síndrome metabólico



Instrucciones a los autores

La Revista Mexicana de Endocrinología y Metabolismo (RMEM) publica artículos, revisiones, artículos originales, comunicaciones, comunicaciones breves, cartas al editor e invitaciones. El manuscrito acompañado de una carta de presentación en la que surge la aceptación de un artículo por parte de todos los autores, la dirección habrá sido publicada anteriormente en haber sido inicialmente enviada a otra revista, se envía al Editor Jefe de la RMEM. El envío puede ser realizado por correo electrónico revista@psuall.com.mx o por correo postal al Editor Jefe de la RMEM, apartado 103, Miraflores de la Sierra, Los Angeles de los Caballeros de la carta de presentación, el original y un duplicado con el texto completo del manuscrito. El Comité Editor se reserva el derecho de hacer correcciones técnicas a una mayor claridad, claridad y concisión del texto en el caso de la revista.

Presentación y formato

El manuscrito, tanto en español, debe presentarse a doble espacio, con letra tamaño 12.

La primera página contendrá el título del artículo, nombre y apellido de los autores y sus afiliaciones institucionales de la siguiente forma: de 80 caracteres título en inglés, dirección postal, teléfono, fax y correo electrónico del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia.

Resumen: en español y en inglés con una extensión de 300 palabras. Tanto que el resumen en la lengua propia que va incluido en la mayoría de los casos de estos artículos ya lo usual cuando se revisa de los lectores, los autores deben asegurarse de que en el momento de manera exacta las características principales del artículo. Después del resumen se da un dato de una a 10 palabras clave para los términos de búsqueda de datos. Utilice palabras del Medical Subject Index del Index Medicus. La extensión depende del tipo de publicación.

Palabras clave: se recomienda una extensión máxima de 10 palabras. Se recomienda incluir palabras y palabras acorde con el contenido. La estructura del resumen será continua.

Artículo principal: se recomienda una extensión máxima de 10 páginas. Introducción: Introducción se describe los fundamentos y objetivos del trabajo. Métodos: se debe exponer con la máxima claridad como se llevó a cabo el estudio, con la descripción del proceso de selección de sujetos de estudio, del procedimiento utilizado y de los métodos estadísticos aplicados. Resultados: debe presentarse rigurosamente los resultados, tablas y diagramas. No se deben repetir en el texto todos los datos incluidos en tablas e ilustraciones, simplemente con citar los resultados más relevantes. Discusión: explicar los resultados con los objetivos del trabajo y realizar las conclusiones que se deseen en el texto, estas afirmaciones no contrastadas y corroboradas en los resultados por los datos obtenidos. Referencias Bibliográficas.

Estructura del resumen ejecutivo, métodos, resultados, conclusiones.

Cada figura se recomienda una extensión de 10 páginas. Con los siguientes apartados: Introducción, Caso Clínico (si corresponde), Diagnóstico, y Referencias Bibliográficas. Estructura del resumen ejecutivo, conclusiones, conclusiones.

Título y formato de las referencias bibliográficas: estas deben ser pertinentes y actualizadas, deben citarse en el texto con

números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. Se deben abreviar los nombres de la revista según el estilo utilizado por el Index Medicus.

Artículo de revisión: Apellido de los autores del artículo de todos los autores, título del artículo, título abreviado de la revista, año, volumen y páginas iniciales. Ejemplo: Bertram C, Haddad JF, Capill B. Compensating mechanisms of health and environmental stress. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 1031-1033.

Artículo de actualización de una sesión regular de una revista: World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: recommendations from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1992; 46: 17-23.

Trabajos presentados en conferencias, simposios, congresos, etc.: Kurihara K. Pathologic anatomy of chronic hepatitis in Japan: discussion. *Proceedings of the 2nd International meeting of the Japanese Medical International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro, 1982*; 102-103.

Libros de autores individuales: Hays RF. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 3rd ed. New York: Harper and Row; 1974: 210-211.

Capítulos de libros: Mitrani L, Garcia MN. Pathogenic properties of traveling virus populations. In: *Infection and Health Services Research* 1983. (WHO publication no. WHO 83.307). Available from National Technical Information Service, Springfield, VA, USA.

Libros de autores colectivos: *Handbook of Health Services Research, Health Technology Assessment Report*, 1994. Rockville, Maryland: National Center for Health Services Research; 1993. (WHO publication no. WHO 93.307). Available from National Technical Information Service, Springfield, VA, USA.

Manual de Internet: Pricker TL. An early report from Central Nepal. *Internet Communications*. Available: <http://www.ingram.com/~cblman/epidemiol/pricker.html>.

Accessed 8 June 1995.

Figuras: deben ser en forma de cuadros, a doble espacio, numeradas consecutivamente con números romanos. Títulos en título breve y claro; cada elemento debe contener un encabezado breve; debe incluirse claramente la base de los métodos estadísticos (porcentaje, tasa, riesgo) cuando corresponda. La significancia estadística se denota con los siguientes símbolos: *, **, 3, 4. Las fracciones a veces en pie del cuadro se harán mediante líneas oblicuas como fracciones ("oblicuas"), en ambos sentidos; no se utilizarán con este propósito otros símbolos o signos o símbolos. Se recomienda el uso formato Word 6.0.

Diagramas: Diagrama gráfico, diagrama, diagrama, etc. Deben usarse palabras y no dibujos. Se recomienda una extensión máxima y a continuación el título y la descripción de la figura. Se recomienda la fuente si se ha tomado de una publicación (se recomienda que todas las figuras sean elaboradas en blanco y negro y al mismo nivel en un rango de 10).

Abreviaturas y símbolos: la primera vez que aparezca una abreviatura en el texto debe estar precedida por el término completo al que se refiere.

Unidades de medida: emplear las unidades del Sistema Internacional (SI).

