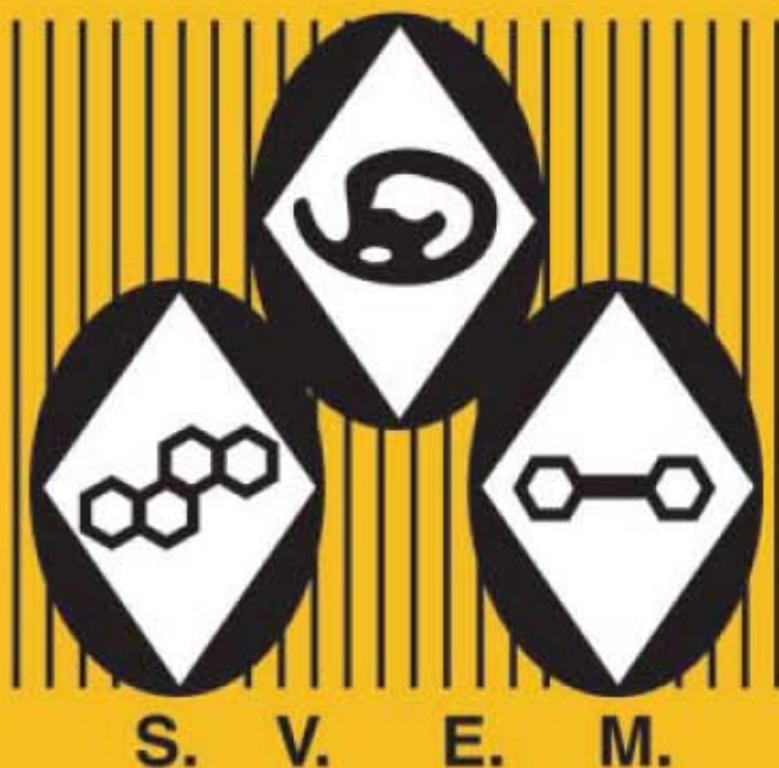


Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 6 Número 2: Junio 2008 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 2008-2010

Presidente:

Dr. Claudio Urosa Páez

Secretaria:

Dra. Rusty Molina de Albarrán

Tesorera:

Dra. Gisela Merino de Méndez

Vocales:

Dra. Nancy Salaverría de Sanz
Dr. Enrico Sabatino

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

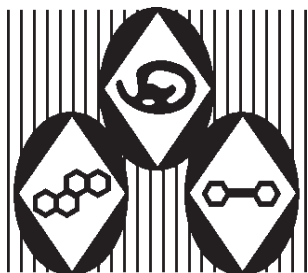
Propósito

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 LATINDEX: 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

Coop. Serv. MID548 r.l. 0414-748.90.35

Corrección

Lic. Rosa María Vázquez. 0416-274.7257

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: 6 - Número: 2 - Junio 2008

Contenido

Editorial

CAMBIO CLIMÁTICO: EFECTOS SOBRE LA SALUD
Gabriela Arata de Bellabarba 1

Revisiones

SEGUIMIENTO DE LOS EFECTOS TARDIOS ENDOCRINOLÓGICOS EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL
Gisela Merino, Maria Esperanza Velásquez 3

HORMONAS EN LA MAMA: DE LA FISIOLOGÍA A LA ENFERMEDAD
Belinda Hómez de Delgado 9

GRELINA EN REGULACIÓN DEL APETITO Y PAPEL EN OBESIDAD Y TRASTORNOS ALIMENTARIOS: ABORDAJES TERAPÉUTICOS
Sonia Tucci 15

Trabajos Originales

ACTIVIDAD FÍSICA DETERMINADA POR PODOMETRÍA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO
Andrés Bermúdez, Mariela Paoli 24

Casos Clínicos

PUBERTAD PRECOZ MIXTA SECUNDARIA AL DIAGNÓSTICO TARDÍO DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA
Jorge Chirinos, Yajaira Briceño, Nolis Camacho, Mariela Paoli 31

Instrucciones a los autores 36

Contents

Editorial

CLIMATIC CHANGE: EFFECTS ON THE HEALTH
Gabriela Arata de Bellabarba 1

Review

FOLLOW-UP OF ENDOCRINE LATE EFFECTS IN CHILDHOOD CANCER SURVIVORS
Gisela Merino, Maria Esperanza Velásquez 3

HORMONES IN THE MAMMARY GLAND: FROM PHYSIOLOGY TO DISEASE
Belinda Hómez de Delgado 9

GRELINA IN REGULATION OF THE APPETITE AND ROLE IN OBESITY AND FOOD DISORDERS: THERAPEUTIC BOARDINGS
Sonia Tucci 15

Original Works

PHYSICAL ACTIVITY DETERMINED BY PEDOMETER IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME
Andrés Bermúdez, Mariela Paoli 24

Clinical Cases

MIXED PRECOCIOUS PUBERTY SECONDARY TO A LATE DIAGNOSIS OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA
Jorge Chirinos, Yajaira Briceño¹, Nolis Camacho, Mariela Paoli 31

Instructions to authors 36

CAMBIO CLIMÁTICO: EFECTOS SOBRE LA SALUD. Editorial

Gabriela Arata de Bellabarba

El clima está cambiando, los datos que confirman este fenómeno no cesan de crecer. Los resultados de numerosos estudios científicos sugieren que las actividades humanas, principalmente el uso masivo de combustibles fósiles, han modificado la composición natural del aire. La contaminación atmosférica por gases con efecto invernadero produce un calentamiento de la superficie terrestre más allá de la variabilidad natural del sistema climático, condicionando el denominado Cambio Climático Global inducido por el hombre. Estos cambios ponen en peligro los ecosistemas y la salud humana a escala mundial. La salud de la población como “estado sostenible” exige el continuo apoyo de actividades que permitan tener aire puro, agua limpia, suficientes alimentos, una temperatura tolerable, un clima estable, protección contra la radiación ultravioleta solar y altos grados de diversidad biológica. Los cambios socioeconómicos y las intervenciones sanitarias han mejorado la salud de la población. No obstante, como efecto desfavorable del desarrollo económico, han comenzado a ocurrir cambios de salud resultantes del deterioro de las condiciones del medio ambiente mundial. Con el fin de hacer frente a las amenazas que se ciernen sobre los ecosistemas en todo el mundo, en el decenio de 1980 se introdujo el concepto del desarrollo sostenible (DS) y en 1987, la Comisión Mundial sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo, la definió como “El desarrollo que atiende a las necesidades de la generación actual sin poner en peligro las necesidades de las futuras generaciones”. De conformidad con ello, la Comisión de la OMS sobre la Salud y el Medio Ambiente declaró muy explícitamente que ninguna clase de desarrollo puede calificarse de sostenible si causa daño a la salud y al bienestar del ser humano. En este año, la OMS seleccionó el **Cambio Climático** como tema del **Día Mundial de la Salud** a fin de dirigir la atención sobre datos probatorios contundentes de sus efectos sobre la salud. La OMS destaca cinco grandes efectos sobre la salud. 1.-Las temperaturas en aumento y la mayor frecuencia de sequías e inundaciones pueden comprometer la seguridad alimentaria. En la actualidad, alrededor de 530 millones de personas están expuestas anualmente al riesgo de sufrir hambre, y la malnutrición, provoca unos 3,5 millones de

defunciones anuales. 2.-La mayor frecuencia de fenómenos meteorológicos extremos conlleva un mayor riesgo de mortalidad y de traumatismos por tormentas e inundaciones. Alrededor de 250.000 personas mueren cada año como consecuencia de desastres naturales y cerca de 95% de esas defunciones ocurren en los países pobres. Esta distribución refleja las diferencias en el grado de mitigación de los efectos de los desastres y el de preparación para situaciones de esa índole que existen entre los países ricos y pobres. 3.-Las situaciones de escasez de agua –esencial para la higiene– así como el exceso de agua, por precipitaciones más frecuentes y torrenciales, aumentará la carga de enfermedades diarreicas, que se propagarán a través de alimentos y agua contaminados. Las enfermedades diarreicas son ya la segunda causa infecciosa de mortalidad en la niñez y acarrearán alrededor de 1,8 millones de defunciones cada año. 4.-Las olas de calor, pueden aumentar directamente la morbilidad y la mortalidad, principalmente entre las personas de edad con enfermedades cardiovasculares o respiratorias; las temperaturas altas pueden aumentar el ozono al nivel del suelo y acelerar el inicio de la estación del polen, favoreciendo así los ataques de asma. 5.-Por último, se prevé que la variación de las temperaturas y de la pluviosidad alterará la distribución geográfica de insectos vectores que propagan enfermedades infecciosas; la malaria y el dengue son las que más inquietud suscitan en el campo de la salud pública. La materialización de las posibles repercusiones del cambio climático para la salud pública dependerá de la idoneidad de las medidas adoptadas por los países. Es de esperar que un país exento de malaria con un sistema de salud pública en buen funcionamiento puede frenar el peligro de la malaria sin siquiera aumentar el gasto del sector de la salud. Sin embargo, los efectos del cambio climático pueden ser acumulativos para las poblaciones vulnerables: la malnutrición puede exacerbar la enfermedad y la muerte ocasionada por enfermedades infecciosas, algunas de las cuales contribuyen a la malnutrición. Según Ortega y cols., la población pediátrica es la más vulnerable; el 98% de todas las muertes en menores de 15 años ocurren en los países del tercer mundo y están asociadas a la pobreza. La solución de los problemas «clásicos» de

salud medioambiental debe ser prioritaria para todos los profesionales del área de la salud. Hay que pasar de un humanitarismo voluntarioso a un humanismo consciente, racional, programado e institucional.

Si los efectos que para la salud humana tiene el cambio climático, en el largo plazo, son tan graves como se indica, queda mucho por hacer para crear una mayor conciencia de estos riesgos y promover políticas y acciones concretas, especialmente en el ámbito local. Necesitamos comprender mejor la relación entre el medio ambiente y la salud para poder adoptar en la actividad personal y profesional los principios del DS. También es necesario intervenir decisivamente, resaltando las relaciones entre la salud, el entorno y el DS, especialmente cuando se están diseñando políticas y planeando actuaciones. A través de las asociaciones e instituciones de salud se deben promover campañas de concientización sobre este tema, el cual debería de estar incluido en los programas de preparación de los futuros dispensadores de salud así como su introducción en los cursos de formación continua. Aunque el cambio climático es un hecho incuestionable, todavía es posible reducir la magnitud de sus consecuencias, sobre todo para la salud. El sector de la salud tiene que desarrollar métodos apropiados de investigación para evaluar el impacto en la salud de las decisiones políticas. El concepto y filosofía del DS quizás sea uno de los más importantes a los que ha llegado la humanidad desde que se inició la revolución industrial. Desde el individuo hasta los grandes colectivos humanos, todos somos responsables, y por lo tanto conscientes de que con nuestras

actitudes y acciones diarias podemos mejorar nuestra calidad de vida y entregar un planeta mejor a nuestros niños.

- McMichael AJ, Haines A, Sloof R, Kovats RS, eds. *Climate Change and human Health*. World Health Organization (WHO/EHG/96.7). Geneva: WHO, 1996.
- World Commission on Environment & Development. *Our common future* (Brundtland Report). Oxford: Oxford University Press; 1987.
- Hammitt JK, Harvey CM. Equity, efficiency, uncertainty, and the mitigation of global climate change. *Risk Anal* 2000;20:851-860.
- Haines A, McMichael AJ, Epstein PR. Global Climate Change and Health. *Can Med Assoc J* 2000;163:729-734.
- Githeko AK, Lindsay SW, Confalonieri UE, Patz JA. Climate change and vector-borne diseases: a regional analysis. *Bull World Health Organization* 2000;78:1136-1147.
- Rodgers DJ, Randolph SE. The global spread of malaria in a future, warmer world. *Science* 2000;289:1763-1765.
- J A Ortega García, J Ferrís i Tortajada, J A López Andreu, J García i Castell, F García i Domínguez, O Berbel Tornero, V Ferrís i García, A Cánovas Conesa, J Ferrís i García, J Aliaga Vera, G Muñoz Ramón y J J Alcón Sáez. El pediatra ante el desarrollo sostenible y el cambio climático global. *Rev Esp Pediatr* 2001;57:287-298.
- Kovats RS, Bouma MJ, Hajat S, Worrall E, Haines A. El Niño and health. *Lancet* 2003;362:1481-1489.

SEGUIMIENTO DE LOS EFECTOS TARDIOS ENDOCRINOLÓGICOS EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL. Revisión

Gisela Merino¹, María Esperanza Velásquez²

¹Fellow St. Jude Children's Research Hospital. ²Servicio de Endocrinología de Niños y Adolescentes del Hospital de Niños J. M. de Los Ríos. Caracas, Venezuela

RESUMEN

Los niños y adolescentes sobrevivientes de cáncer pueden presentar a largo plazo alteraciones endocrinas como consecuencia del tratamiento antineoplásico recibido. Con el objeto de identificar en forma temprana estos efectos tardíos, se presenta una guía práctica que permite realizar un seguimiento desde el punto de vista endocrino, evaluando los factores de riesgo y las complicaciones tardías potenciales que puedan desarrollarse de acuerdo al agente terapéutico utilizado y su dosis. Las alteraciones en el crecimiento, especialmente las causadas por la radioterapia y/o cirugía craneal, los desórdenes de la pubertad e infertilidad como consecuencia de la quimioterapia, y la osteopenia, son algunas de las endocrinopatías más relevantes. La implementación de un tratamiento hormonal temprano ofrece la oportunidad de optimizar el crecimiento, brindar bienestar y mejorar la calidad de vida al paciente con cáncer en remisión.

Palabras Claves: Efectos tardíos, sobrevivientes de cáncer, alteraciones endocrinas, cáncer.

ABSTRACT

Childhood cancer survivors can manifest late endocrine effects after completion of cancer therapy. In order to make an early identification of long-term endocrine sequelae, we present a practical guideline for the follow-up and assessment of the risk factors and potential late complications that will develop in relation to the therapeutic agent used and its dose. Growth impairment due to brain irradiation and/or surgery, pubertal disorders and infertility caused by chemotherapy, and osteopenia, are some of the most prevalent endocrinopathies. Early hormonal treatment can lead to enhance growth rate, available stamina and improve quality of life of the patient with cancer in remission.

Key Words: Late effects, cancer survivors, endocrine disorders, cancer.

La sobrevivencia de los niños y adolescentes con cáncer ha aumentado en forma significativa debido a los grandes avances que han ocurrido en los últimos años en el tratamiento de las enfermedades malignas. Uno de los grandes éxitos de la oncología moderna es el tratamiento de la leucemia, que es la forma de cáncer más frecuente de la edad pediátrica y hasta hace 40 años era considerada una enfermedad fatal. Sin embargo, hoy en día, la mortalidad ha disminuido dramáticamente y sin duda alguna los mejores contribuyentes han sido las nuevas modalidades terapéuticas que existen en radioterapia, quimioterapia y los trasplantes de médula ósea.

Hoy en día, 1 de cada 900 personas en Estados Unidos de Norte América es sobreviviente de cáncer infantil (1), y es por ello, que en la actualidad estamos más expuestos a presenciar las complicaciones a largo plazo de los efectos citotóxicos tardíos del tratamiento antineoplásico recibido.

Según la distribución de cáncer por diagnóstico en menores de 15 años en Estados Unidos (2), y según registros del Servicio de Oncología del Hospital de Niños de Caracas (3), las leucemias ocupan el primer lugar seguido por los tumores del Sistema Nervioso Central y los linfomas, afectando a un número importante de niños y adolescentes. Esto pone de manifiesto que un grupo significativo de personas

Artículo recibido en: Enero 2008. Aceptado para publicación en: Febrero 2008.

Dirigir correspondencia a: Dra. Gisela Merino. giselamen@hotmail.com. mevelasque@gmail.com.

en estas edades, reciben quimioterapia, radioterapia, esteroides, y trasplante de médula ósea como parte de su tratamiento, y tendrán como consecuencia alteraciones endocrinológicas a largo plazo.

Según datos de diferentes centros oncológicos, más del 75% de niños sobrevivientes de cáncer, desarrollarán algún tipo de complicación a causa del tratamiento recibido, y los desórdenes endocrinos y metabólicos, son de los más relevantes, afectando aproximadamente a un 40% de los sobrevivientes (4). Las alteraciones de crecimiento, la osteopenia, y los desórdenes relacionados con la pubertad, son trastornos frecuentes que aparecen después que el tratamiento antineoplásico ha culminado, y según reportes de varios centros hospitalarios, la mitad de las veces no son adecuadamente seguidos y vigilados, afectando la calidad de vida de estos pacientes (5). Con el objeto de conocer y ayudar a detectar estos problemas en forma temprana para brindar un tratamiento hormonal oportuno y ofrecer una mejor calidad de vida al paciente, se elabora una guía práctica para el seguimiento de los efectos tardíos endocrinológicos en sobrevivientes de cáncer infantil, basada en los lineamientos del Children's Oncology Group (6), en protocolos de la División de Endocrinología del St. Jude Children's Research Hospital, y en una revisión exhaustiva de publicaciones de varios centros oncológicos reconocidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Rose, Susan R. Endocrinopathies in Childhood Cancer Survivors. *Endocrinologist* 2003;13:488-495.
2. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex, race, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995; 75:2186-2191.
3. Pereira A, Santos S, Mota F. Tumores sólidos en Niños y Adolescentes. *Registro Hospitalario de Cáncer* 1985-2001.

4. Sklar C A. Overview of the effects of cancer therapies: the nature, scales and breadth of the problem. *Act Paed Scand* 1999; suppl (4)331-334.
5. Gleeson H K, Darzy K, Shalet S M. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Pract Res Clin End Met Vol* 2002;16:335-348.
6. Children's Oncology Group. Long Term Follow-Up Guidelines for survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers. Version 2.0 – March 2006. <http://www.survivorshipguidelines.org>.

A partir del año 2004, se abre la consulta de "Seguimiento de Efectos Tardíos" en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Niños, y con apoyo de la guía, se evalúan a los niños y adolescentes con cáncer en remisión que según el tratamiento recibido, adquieran un potencial de riesgo para secuelas endocrinas. Presentamos la guía recientemente revisada y modificada.

Esta guía está organizada en columnas, de la siguiente manera:

Agente terapéutico: Intervención terapéutica que incluye radioterapia (Rt), quimioterapia (Qt) o Cirugía.

Número de sección: Número correspondiente al índice de referencias bibliográficas.

Factores de riesgo: Lista de factores que aumentan el riesgo del individuo a presentar efectos tardíos potenciales.

Dosis: dosis del agente terapéutico asociadas al efecto tardío endocrinológico.

Efectos tardíos potenciales, efectos tardíos endocrinos, daño o lesión: Hormona, órgano o glándula lesionada debido a la intervención terapéutica.

Evaluación: valoración recomendada a realizar que incluye laboratorio, exámenes clínicos y estudios de imágenes.

GUÍA PARA EL SEGUIMIENTO DE LOS EFECTOS TARDÍOS ENDOCRINOLÓGICOS EN LOS SOBREVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL

QUIMIOTERAPIA					
AGENTE TERAPÉUTICO	REF.	FACTORES DE RIESGO	DOSIS	EFFECTOS TARDÍOS ENDOCRINOS	EVALUACIÓN
AGENTES ALQUILANTES					
Mostaza nitrogenada (Mecloretamina) Procarbacin Busulfan Ifosfamida	1 - 14	Sexo Masculino		Pubertad detenida/ pubertad retardada Hipogonadismo Infertilidad Oligospermia/azospermia Menopausia Temprana	LH, FSH, Prueba de LHRH Estradiol o Testosterona (según sexo) Espermatograma al finalizar la pubertad
Ciclofosfamida Melfalán Temozolimide		Pubertad Uso combinado con radioterapia		200 mg/kg ó 10g/m ²	Osteopenia/ Osteoporosis
METALES PESADOS Cisplatino (Platinol) Carboplatino		Historia familiar de Dislipidemia Sobrepeso/Obesidad Dosis acumulativa Uso combinado con radioterapia		Dislipidemia Obesidad /Sobrepeso Hipogonadismo Infertilidad Menopausia Temprana Hipotiroidismo Osteoporosis	Perfil Lipídico Plan de obesidad LH, FSH , Estradiol o Testosterona (según sexo) Espermatograma al finalizar la pubertad T4L, T3L, TSH, Densitometría ósea
ANTIMETABOLITOS					
Metotrexate	1, 5, 6-8, 10, 13, 14	Tratamiento prolongado con esteroides		Osteopenia / Osteoporosis Combinado con Radioterapia : ↓ Velocidad de crecimiento	Densitometría Ósea Edad Ósea Vigilar velocidad de crecimiento
PLANTAS ALCALOIDES					
Vincristina Vinblastina	1	Dosis Acumulativas		Disfunción Tiroidea Hipoparatiroidismo Primario (poco frecuente)	T4L, T3L, TSH PTH, Calcio, Fósforo
CORTICOESTEROIDES					
Prednisona Dexametasona	1, 2, 13-15	Uso combinado con Radioterapia Uso combinado con Metotrexate Mayor edad al inicio del tratamiento		Disminución de la Velocidad de Crecimiento Talla baja Osteopenia/Osteoporosis	Cortisol, DHEA-S Pruebas de Hormona de Crecimiento (HC) Edad Ósea Densimetria Ósea

GUÍA PARA EL SEGUIMIENTO DE LOS EFECTOS TARDÍOS ENDOCRINOLÓGICOS EN LOS SOBREVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL

RADIOTERAPIA						
AGENTE TERAPÉUTICO	REF.	EFEITOS TARDÍOS POTENCIALES	FACTORES DE RIESGO	DOSIS	DAÑO O LESIÓN	EVALUACIÓN
RT. CRANEAL Factores que influyen en la toxicidad: Tamaño de la fracción diaria Dosis Acumulativa Edad del Paciente Tipo de Radiación	1, 3, 6-10, 12-14, 16, 17, 19-23	Deficiencia de Hormona de Crecimiento (HC)	Niños < 6 años Altas Dosis no fraccionadas Uso combinado con quimioterapia y/o cirugía de área supraselar	18-20 Gy 30-50 Gy > 50 Gy	Alteración secreción de HC (Déficit de HC 15%) Daño Hipotalámico (Déficit de HC 50%) Daño Hipotalámico-Hipofisario (Déficit de HC 100%)	1 año después de finalizar tratamiento. Evaluación semestral hasta completar el crecimiento. Edad Ósea IGF-1 (> 5 años) IGFBP3 Pruebas de HC
	1, 6-9, 12-14, 16, 17, 23	Hipotiroidismo Central		18-25 Gy > 30 Gy	Disfunción del Eje Hipotálamo-Hipófisis-Tiroides ↓ TSH	T4L, T3L, TSH anual Prueba de TRH
	1, 10, 12-14, 17, 23	Insuficiencia Adrenal Central		30-50 Gy > 50 Gy	Disfunción del Eje Hipotálamo-Hipófisis-Adrenal ↓ ACTH	Cortisol Prueba ACTH
	9, 12, 23	Hiperprolactinemia	Altas dosis de Rt	≥ 50 Gy		PRL anual
	7-10, 12-14, 17, 23	Pubertad Precoz	Sexo Femenino Tratamiento a temprana edad Dosis bajas de Radioterapia	18-25 Gy	Estimulación del Eje Hipotálamo-Hipófisis-gónada	LH, FSH Estradiol o Testosterona (según sexo) Prueba de LHRH Edad Ósea Eco Pélvico (considerar)
	10, 12-14, 23	Hipogonadismo Hipogonadotropo	Dosis altas de Radioterapia	≥ 40 Gy	Pubertad Retardada/ Pubertad detenida Trastornos menstruales o amenorrea	LH, FSH, Estradiol o Testosterona (según sexo) Prueba de LHRH Edad Ósea Eco Pélvico (considerar) Espermatoograma (considerar)
	13, 14, 21	Osteoporosis				Densitometría ósea
	3, 13, 14, 20	Obesidad/ Sobrepeso	Tratamiento a edad temprana Altas Dosis de Rt Limitación para la actividad física Sexo Femenino	≥ 20 Gy		Plan de Obesidad Evaluación de las comorbilidades

GUÍA PARA EL SEGUIMIENTO DE LOS EFECTOS TARDÍOS ENDOCRINOLÓGICOS EN LOS SOBREVIVIENTES DE CÁNCER INFANTIL

RADIOTERAPIA						
AGENTE TERAPÉUTICO	REF.	EFFECTOS TARDÍOS POTENCIALES	FACTORES DE RIESGO	DOSIS	DAÑO O LESIÓN	EVALUACIÓN
Rt. CUELLO/ CERVICAL	1, 3, 7, 8, 12, 16, 20	Tiroides	Edades Tempranas Sexo Femenino Enf. de Hodgkin y no Hodgkin	>10 Gy > 20 Gy > 35 Gy	Disfunción Tiroidea, Hipotiroidismo Primario Nódulos Tiroideos, Cáncer de tiroides 5 a 10 años después. Hipertiroidismo Cáncer de Tiroides de 5 a 10 años después	T4 L, T3L, TSH anual Ecosonograma tiroideo si hay nódulos
	1, 6, 12-14, 17	Paratiroides	Bajas Dosis	2-7,5 Gy	Hipoparatiroidismo Primario	Ca, PTH
Rt. CRÁNEO-ESPINAL (incluye rt. cuello)	3, 5-8, 12-14, 16, 17, 20, 23	Columna	Edades Tempranas (<6 años) Irradiación asimétrica Cirugía de tórax y abdomen	> 20 Gy	Escoliosis, aplanamiento vertebral irregular Talla Baja Diferencia entre Brazada/Talla Parada Osteopenia, Osteoporosis	Ver evaluación de Rt. cervical y craneal Plan de evaluación de crecimiento Edad Ósea Densitometria Ósea
Rt. ABDOMEN/ PELVIS	1-3, 5, 6-8, 10, 11-14, 17, 20, 23, 24	Glándula Suprarrenal		>30 Gy	Insuficiencia Adrenal	Cortisol, DHEA-S Pruebas de reserva adrenal
	1-8, 10-15, 17, 23	Ovarios	Dosis altas no fraccionadas Ovario Puberal	40-60 Gy	Deficiencia Gonadotropa Disfunción Ovárica Amenorrea temporal o permanente Menopausia temprana Fertilidad Retardada Infertilidad	LH, FSH, Estradiol Prueba de LHRH
	1-8, 10-15, 17, 23	Testículos	Uso combinado con agentes alquilantes	1-3 Gy ≥ 6 Gy > 20 Gy	Oligospermia Infertilidad, azospermia Disminución del Volumen Testicular Daño a las células de Leydig. Hipogonadismo Hipogonadotropo Pubertad retardada o estancada	Espermatograma al finalizar la pubertad. LH, FSH, Testosterona Prueba de LHRH
TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSEA Y RADIACIÓN TOTAL CORPORAL	1, 2, 4, 5, 10-15, 18, 23		Tratamiento en < 4 años Inicio Puberal Mujeres adultas Sexo femenino		Ver efectos de la radioterapia en cráneo, cuello, columna, gónadas	Ver evaluaciones respectivas

REFERENCIAS

1. Yeung S, Chiu A, Vassilopoullou-Sellin R, Gagel R. The endocrine effects of nonhormonal antineoplastic therapy. *Endocr Rev* 1998; 19:144-172.
2. Blatt J, Copeland D, Bleyer A. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo P, Poplack D Eds. Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott-Raven publishers. Philadelphia 1997.p. 1304-1322.
3. Monteleone P, Meadows A. Late effects of childhood cancer and treatment. Disponible en: <http://www.eMedicine Journal> 2002; 3:1-13. Si es una revista no requiere la pag web
4. Pfeifer S, Coutifaris C. Reproductive Technologies 1998: options available for the cancer patient. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:34-40.
5. Grossi M. Pediatric surgery for the primary care pediatrician, part II. Management and long term complications of pediatric cancer. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45:1637-1658.
6. Gleeson H, Darzy K, Shalet S. Late endocrine, metabolic and skeletal sequelae following treatment of childhood cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16:335-348.
7. Hudson M. Late effects of cancer therapy. In Steen G, Mirro J editors. Childhood cancer a handbook from St. Jude Children's Research Hospital. Massachusetts: Peruses Publishing; 2000. p. 491-503.
8. Hudson M. Long-term follow-up after childhood cancer. In: Steen G, Mirro J editors. Childhood cancer a handbook from St. Jude Children's Research Hospital. Massachusetts: Perseus Publishing; 2000. p. 503-515.
9. Schwartz C. Long-term survivors of childhood cancer: the late effects of therapy. *Oncologist* 1999; 4:45-54.
10. Wallace W, Blacklay A, Eiser C, Davies H. Desarrollo de estrategias para el seguimiento a largo plazo de sobrevivientes de cáncer infantil. *Br Med J* 2001; 323:271-274.
11. Meistrich ML. Restoration of spermatogenesis by hormone treatment after cytotoxic therapy. *Acta Paediatr Scand* 1999; 433 suppl: 19-22.
12. Rappaport R, Thibaud E. Secuelas endocrinológicas del tratamiento oncológico. En: Argente J, Carrascosa L, Gracia R, Rodríguez F editores. Tratado de endocrinología pediátrica de la adolescencia. 2da ed. Doyma. Barcelona 2000 p.1385-1394.
13. Late Effects Screening Guidelines. Children's Oncology Group. Version 1.0- March 2003.
14. Children's Oncology Group. Long Term Follow-Up Guidelines for survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers. Version 2.0 – March 2006. Disponible en: <http://www.survivorshipguidelines.org>.
15. Brenan B, Shalet S. Endocrine late effects after bone marrow transplant. *Br J Hem* 2002; 118:58-66.
16. Sklar CA. Growth and neuroendocrine dysfunction following therapy for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am.* 1997; 44: 489-503.
17. Lankowsky P. Late effects of childhood cancer. In: Pediatric Hematology and Oncology. 3rd Ed. Academic Press 2000.p.719-750.
18. Bozzola M, Albanese A, Butler GE, Cherubini V, Cicognani A, Caruso-Nicoletti M. Unresolved problems in optimal therapy of pubertal disorders in oncological and bone marrow transplanted patients. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14:997-1002.
19. Bin-Abbas B, Mawlawi H, Sakati N, Khafaja Y, Chaudhary M, Al-ASHwal A. Endocrine sequelae of childhood craniopharyngioma. *J Ped Endocrinol Metab* 2001; 14:869-874.
20. Blatt J, Copeland D, Bleyer A. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo P, Poplack D Eds. Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott-Raven publishers. Philadelphia 1997.p. 1304-1322.
21. Murray RD, Brennan BMD, Rahim A, Shalet SM. Survivors of childhood cancer: long-term endocrine and metabolic dwarf the growth disturbance. *Acta Paediatr Scand* 1999; 433 suppl: 5-12.
22. Leung W, Rose S, Zhou Y, Hancock M, Burstein S, Schriock E. Outcomes of Growth Hormone Replacement Therapy in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20:2959-2964.
23. Rappaport R, Thibaud E. Endocrine problems after cancer therapy. In: Fima Lifshitz editors. Pediatric Endocrinology. 3rd ed. Usa 1996. P.821-827.

HORMONAS EN LA MAMA: DE LA FISIOLÓGÍA A LA ENFERMEDAD. Revisión

Belinda Hómez de Delgado

Unidad de Endocrinología, Hospital Dr. Manuel Noriega Trigo, Maracaibo, Venezuela

RESUMEN

Sobre la glándula mamaria actúan múltiples hormonas involucradas en su desarrollo histológico y su fisiología. Las etapas histológicas del desarrollo de la glándula mamaria permiten entender la relación entre éstas y la aparición de neoplasias mamarias. La siguiente revisión resume los cambios histológicos de la mama y los efectos de las principales hormonas que actúan sobre ella. El equilibrio hormonal es fundamental para el adecuado desarrollo mamario y el mantenimiento de un tejido sano, mientras que un desequilibrio hormonal, podría asociarse con patología benigna y maligna de la mama. A este respecto queda aún mucho por dilucidar.

Palabras claves: Mama, fisiopatología.

ABSTRACT

On the mammary gland act multiple hormones involved in its development and its histological physiology. The histological stages of the mammary gland development help to understand the relationship between them and the occurrence of breast neoplasm. This review summarizes the histological changes of the mammary gland and the effects of the major hormones that act on it. The adequate hormone balance is essential for the proper development and maintenance of a healthy mammary tissue, while a hormonal imbalance could be associated with benign and malignant breast disease. In this regard, much remains to be clarified.

Key words: Breast, pathophysiology.

La glándula mamaria es un órgano blanco sobre el cual actúan múltiples hormonas involucradas en su desarrollo histológico y en su fisiología. El conocimiento de las etapas histológicas del desarrollo de la glándula mamaria permite entender la relación entre éstas y el desarrollo de neoplasias mamarias. La siguiente revisión resume los cambios histológicos que se presentan con el desarrollo mamario y los efectos de las principales hormonas que sobre ella actúan.

EVOLUCIÓN HISTOLÓGICA DE LA GLÁNDULA MAMARIA

En el neonato, la glándula mamaria comienza su formación a partir de la quinta semana de gestación con una invaginación del ectodermo en el mesodermo de la región axilar con lo que se inicia el desarrollo de los conductos mamarios, de manera que en los neonatos, sean varones o hembras, el tejido mamario sólo está formado por los principales conductos galactóforos, quedando en estado de reposo subdesarrollado hasta la pubertad, cuando en las hembras al iniciarse el funcionamiento del eje hipotálamo -hipófisis- ovario, continua el

desarrollo de la glándula con el crecimiento de ductos, alvéolos y estroma que proliferan en forma notoria por la acción de estrógenos y progesterona en conjunto con otras hormonas tróficas como la hormona de crecimiento, la insulina, el cortisol y las hormonas tiroideas para dar origen a un sistema ducto-lobulillar ramificado rodeado de estroma y tejido adiposo. Pero no es sino hasta el momento de la gestación que termina su desarrollo cuando ocurren una serie de cambios en su estructura que permiten que cumpla con su principal función como es la secreción láctea¹. Este sistema ducto-alveolar ramificado presenta diferencias histológicas en las distintas etapas del desarrollo mamario desde la pubertad hasta la gestación, que dan origen a una clasificación de los lóbulos mamarios en 4 tipos:

Lob 1: o virginal, es el que predomina en las nulíparas, caracterizado por ser altamente proliferativo y poco diferenciado.

Lob 2 y Lob 3: se encuentran en estadios en progresión de la madurez del desarrollo mamario donde disminuye la proliferación epitelial y aumenta la diferenciación. Hay un aumento en el número de conductos pero disminuye la celularidad. Estos tipos

Artículo recibido en: Noviembre 2007. **Aceptado para publicación en:** Diciembre 2007.

Dirigir correspondencia a: Dra. Belinda Hómez de Delgado. belindahomez@hotmail.com.

de lóbulos se encuentra en menor cantidad en la nulípara, siendo muy escasos los lob. 3.

Lob 4: se desarrolla únicamente en el embarazo y es el momento en que culmina el desarrollo mamario por la acción conjugada de la prolactina (PRL) y el lactógeno placentario. El epitelio se caracteriza por ser poco proliferativo y altamente diferenciado, con gran cantidad de unidades ducto-lobulillares terminales.

A partir de la 4ta década de la vida, ocurre una especie de involución, donde disminuyen progresivamente los lob 3 y lob 2, hasta que a los 60 años aproximadamente la histología mamaria está conformada casi exclusivamente por lob 1.

Es importante resaltar la relación que se establece entre el grado de diferenciación del tejido mamario con el desarrollo de angiogénesis y la cantidad de receptores para estrógeno y progesterona presente en los mismos; de manera que el lob 1 es menos diferenciado, tiene más angiogénesis y mayor número de receptores esteroideos que el lob 4.

ESTRÓGENOS EN LA GLÁNDULA MAMARIA

En la premenopausia, los ovarios son la fuente predominante de estrógenos séricos y sólo una pequeña proporción proviene de órganos periféricos. En contraste la pequeña producción de estrógenos que ocurre en la mujer post-menopáusica proviene fundamentalmente de la aromatización de andrógenos adrenales y ováricos en tejidos extra gonadales como grasa y músculo; sin embargo, es importante saber que existe una tercera fuente de producción estrogénica que es en la propia glándula mamaria, la mayoría de los estrógenos presentes en los tumores mamarios derivan principalmente de las síntesis de novo en la propia glándula mamaria². De hecho las concentraciones de 17β estradiol ($17\beta E_2$) presentes en los tejidos cancerígenos de mama no se diferencian entre mujeres pre y post menopáusicas, mientras que los niveles de $17\beta E_2$ circulantes son 90% más bajos en la post-menopausia³, confirmando la teoría de la producción local de estrógenos más que el aporte sistémico de estrógenos a la mama.

Este fenómeno se explica por el desarrollado proceso de esteroidogénesis mamaria, en el cual intervienen 3 complejos enzimáticos principales:

Aromatasa: convierte principalmente androstenodiona a estrona, siendo éste el sistema enzimático más importante en la producción estrogénica de novo en la mama y está ubicado en el estroma.

Sulfatasa de estrógenos: hidroliza el sulfato de estrona a estradiol.

17β hidroxiestiroide deshidrogenasa (17β HSD): aunque es una enzima bidireccional convierte estrona a estradiol.

RECEPTOR ESTRÓGENICO

El hecho de que el tejido mamario normal contenga receptores para estrógenos y progesterona, permite apoyar este mecanismo mediado por receptores como el responsable de la acción de las hormonas sobre el desarrollo mamario. A los receptores estrogénicos (RE) se les considera parte de la superfamilia de receptores esteroide-tiroideos; hasta hoy se conocen en humanos 2 tipos, $RE\alpha$ y $RE\beta$, codificados por genes diferentes, ambos son cadenas polipeptídicas simples, similares pero con ciertas diferencias estructurales que les confieren características individuales. Ambos receptores poseen funciones diferentes de acuerdo al tejido donde ejercen su acción.

El $RE\alpha$ se ubica principalmente en las células epiteliales ducto-lobulillares terminales en el epitelio mamario y el $RE\beta$ se encuentra generalmente ubicado en la grasa, estroma y en las células mioepiteliales. Los $RE\alpha$ gobiernan gran parte del desarrollo mamario junto a los receptores de progesterona⁴, por su parte los $RE\beta$ no parecen influir en el crecimiento y proliferación inicial del tejido mamario aunque otros sugieren que sí interviene en la diferenciación terminal del epitelio⁵. En lo que respecta a su presencia en el tejido tumoral, mientras los $RE\alpha$ se encuentran con frecuencia⁶, los $RE\beta$ rara vez, esto ha permitido atribuirle un efecto protector en la proliferación epitelial^{7,8} aunque esto, no está completamente establecido⁹. A pesar del hecho de que los $RE\alpha$ se encuentran en mayor cantidad en los tejidos tumorales, las células que más proliferan son las que tienen menor cantidad de RE ¹⁰. Este hecho se ha tratado de explicar por la participación de una vía indirecta a través de factores de crecimiento y adicionalmente se cree que se requiere una infrarregulación del receptor para que ocurra la proliferación epitelial¹¹. De esta manera también se puede explicar como períodos de máxima proliferación epitelial, tipo la fase lútea del ciclo menstrual, muestren una menor cantidad de RE ¹². Al igual que el resto de los receptores esteroideos, la estructura de los RE está organizada en 6 dominios denominados por letras de la "A" a la "F". La región A/B está localizada en el lado amino-terminal de la proteína y es la región menos conservada entre los distintos receptores nucleares. Este dominio contiene una función de activación de la transcripción genética (Activation Function 1 o AF-1) y varios sitios de fosforilación, que son importantes en el proceso

de activación de la proteína especialmente en los procesos donde el receptor es activado en ausencia de hormona¹³. (Tabla I)

De estos dominios nos interesa resaltar el dominio A/B que posee una fracción de activación de

Tabla I. Dominios del Receptor Estrogénico

Dominio	Función del Dominio	Diferencias de las isoformas α y β
A/B	Contiene una fracción de activación de la transcripción independiente de hormona (AF-1)	Dominio con mayor diferencia en la secuencia de aa.AF-1 tiene mayor actividad en RE α que en RE β
C	Contiene el sitio de unión para DNA y la señal de localización nuclear (NLS)	–
D	Involucrada en la represión de la transcripción mediada por esteroides.	–
E	Contiene una segunda fracción de activación (AF-2) dependiente de hormona. Unión Hormonal Unión Cofactor Dimerización	Algunas divergencias sin diferencia en AF-2
F	Desconocida	–

transcripción independiente de hormonas y el dominio E que contiene una segunda fracción de activación de la transcripción que es hormona dependiente y es donde se produce clásicamente la unión del estrógeno con el receptor.

ACTIVACIÓN DEL RECEPTOR

Vía genómica: las hormonas circulantes, una vez liberadas de la proteína transportadora, difunden pasivamente a las células. El RE, sintetizado en el protoplasma, se encuentra en forma inactiva, unido a proteínas; al acoplarse la molécula del ligando con el RE se forma el complejo ligando-RE (Clg-RE), el cual dimeriza, cambio necesario para la unión del Clg-RE con el ADN. El Clg-RE se une a la secuencia correspondiente del ADN para formar el elemento de respuesta estrogénica (ERE) permitiendo la acción de proteínas co-reguladoras (activadoras o supresoras) de la función de transcripción y síntesis proteica¹⁴.

La mayoría de las sustancias estudiadas como ligandos del RE se unen con afinidad similar a los RE α y β , lo que se explica por su alta homología; sin embargo, algunos fitoestrógenos como la genisteína y contaminantes ambientales como los alkilfenoles tienen mucha mayor afinidad por el RE β que por el

RE α y por ende se esperarían respuestas tisulares diferentes a la clásicamente descrita para los RE α . El mecanismo de acción de los estrógenos por vía genómica puede alterarse a varios niveles impidiendo la transcripción. Entre ellos podemos mencionar los antagonistas puros de los estrógenos que actúan impidiendo el proceso de dimerización. Otra forma de alterar el proceso de transcripción de los estrógenos es el mecanismo mediante el cual actúan los SERMs (Moduladores Selectivos de la Acción de los Estrógenos). La unión del RE con el ligando requiere una exquisita precisión, de manera que cambios mínimos en la estructura del ligando resultan en diferencias funcionales significativas; así tenemos que un ligando puede dar una determinada conformación espacial al complejo Clg RE que determina la unión a co-activadores o a co-represores, por este mecanismo se explica la acción anti-estrógena de los SERMs ya que además de bloquear competitivamente a los estrógenos impide la función del ERE por imposibilitar la acción de las proteínas co-activadoras. La posible explicación para actuar como agonista estrogénico en otros tejidos es la capacidad para activar la vía alterna AF-1 ubicada en el dominio AB del receptor.

Vía no genómica: además del mecanismo de acción a través de receptores nucleares determinantes de acciones genómicas, hoy se conocen hechos que apoyan la existencia de RE de membrana capaces de iniciar reacciones moleculares por una vía no genómica. El modo de acción “no-genómico” del estrógeno y en general de todas las hormonas esteroideas es un proceso rápido, que ocurre en unos pocos segundos o minutos y no requiere de los procesos de transcripción y síntesis de nuevas proteínas, para poder producir su efecto primario, por esta razón debe ser mediado por un receptor localizado en la membrana. Son ejemplo de señales estrogénicas por vía no genómica la activación de la MAPK, la cinasa regulada por estímulos extracelulares (ERK) y la sintetasa del óxido nítrico. *Independiente de ligando:* Los RE pueden ser activados por la acción de reguladores de la fosforilación como son las proteincinasas A y C y algunas señales extracelulares como los factores de crecimiento: epidérmico (EGF), transformante β ((IGF β), insulínico (IGF-1); citoquinas, interleucinas; neurotransmisores y reguladores del ciclo celular. Muchos de ellos son capaces de promover el crecimiento de las células cancerosas mamarias a través de la activación del RE por mecanismos no dependiente de hormona e insensible al tamoxifeno. Sobre esta base se están desarrollando nuevas drogas anticancerosas dirigidas contra lesiones moleculares

específicas con la esperanza de mayor tasa de cura y menor toxicidad a las células normales.

PROGESTERONA EN LA GLÁNDULA MAMARIA

Los cambios proliferativos en la mama femenina premenopáusica son controlados principalmente por los estrógenos y la progesterona, otras hormonas, como la prolactina y los factores de crecimiento también ejercen un rol importante. Sabemos que la actividad mitótica en las mamas es máxima durante la fase lútea, que como es bien sabido está dominada por la progesterona del cuerpo lúteo. Prácticamente en todos los mamíferos la progesterona es el principal estímulo hormonal para el crecimiento y diferenciación de las mamas. En la menopausia, donde la concentración de estrógenos es muy baja y los de progesterona ausente, la actividad mitótica es muy baja¹⁵.

También se ha demostrado que el efecto de la administración de progestágenos en forma cíclica o continua sobre la mama es diferente. Los estudios de Groshong y cols¹⁶, en células mamarias in vitro, mostraron que los progestágenos administrados en forma cíclica aumentan la síntesis de DNA y la progresión del ciclo celular, mientras que las células son inhibidas durante la administración continua. Estudios realizados en tejido mamario adyacente a fibroadenomas^{17,18}, han demostrado que la progesterona tiene efecto anti-estrogénico ya que disminuye el número de RE y aumenta la actividad de la 17 β HSD en dirección que cataliza la conversión de estradiol a estrona.

El desequilibrio de las hormonas se ha asociado a desórdenes mamarios benignos (mastodinea y enfermedad mamaria fibroquística) y malignos; al respecto merece hacer mención el estudio de Beatson¹⁹, en 1896 cuando informó sobre los beneficios de la ooforectomía en el cáncer avanzado de mama en las mujeres premenopáusicas. Varios mecanismos han sido considerados responsables de los efectos carcino-genéticos de los estrógenos. Estudios experimentales²⁰ y clínicos, muestran que el riesgo a presentar cáncer de mama estaba incrementado en las usuarias de la combinación estrógeno/progesterona^{21,22}. Sin embargo, el efecto de la progesterona sobre la mama es controversial, pues mientras algunos trabajos muestran aumento de la proliferación epitelial e incremento del riesgo de cáncer mamario, otros estudios reportan disminución de la proliferación epitelial^{23,24} y del riesgo de cáncer^{25,26} y un tercer grupo de investigadores²⁷ no le atribuyen a la progesterona influencia en la proliferación epitelial ni en el riesgo

de cáncer de mama. Las discrepancias observadas son probablemente debidas al hecho de que los diversos progestágenos utilizados, tienen propiedades farmacológicas y farmacocinéticas diferentes, por lo que sus efectos biológicos no son equiparables.

ANDRÓGENOS EN LA GLÁNDULA MAMARIA

Algunos datos clínicos en humanos muestran una estrecha relación entre la presencia de receptores androgénicos (RA), RE y la intensidad de la proliferación epitelial mamaria. En atletas y transexuales, que reciben andrógenos, hay atrofia mamaria²⁸. El bloqueo de los RA en hombres se asocia con aumento del riesgo de cáncer de mama y el tratamiento con andrógenos ha sido de utilidad en estos tumores²⁹. Las variantes hipoactivas del RA y mutaciones del BRCA-1 en mujeres muestran un riesgo incrementado de cáncer de mama³⁰. Algunos estudios señalan el efecto protector de la proliferación epitelial a los RA hiperactivos³¹. Estos hallazgos clínicos coinciden con los resultados de un estudio experimental reciente. En monas, con función ovárica cíclica, la administración de un antiandrógeno duplicaba la proliferación epitelial mamaria al igual que sucedía cuando se administraba estrógeno/progesterona en monas ovariectomizadas, en cambio, la combinación estrógeno/andrógeno no producía el mismo efecto³². Aun cuando la mayor parte de los resultados sugieren que el efecto de los andrógenos en la mama es antiproliferativo, algunos han obtenido un aumento de la proliferación en cáncer de mama RE(+) causado por DHEAS³³.

INSULINA EN LA GLÁNDULA MAMARIA

Los estudios clínicos han mostrado una asociación muy consistente entre el sobrepeso, en especial la distribución de la grasa, y un aumento en el riesgo de cáncer de mama³⁴. Aunque en la premenopausia este incremento del riesgo, es discutido, en la postmenopausia el riesgo aumenta en un 40%³⁵.

El incremento de la grasa corporal, favorece la insulinoresistencia (IR) además de la producción de estrógenos, como resultado de la aromatización periférica de los andrógenos. La hiperinsulinemia compensadora, presente en la IR, sería capaz de sobre estimular la producción de hormonas ováricas y adrenales, así como la proliferación de células tumorales mamarias por aumentar la actividad de la vía MAPK a través de señales extracelulares, lo que podría explicar las asociaciones encontradas entre obesidad y cáncer de mama^{36,37}. Por otra parte

siendo la estructura de la insulina similar a la del factor de crecimiento IGF₁, ésta, por afinidad, estimula el receptor IGF₁, presente en las células mamarias y como resultado se originan los conocidos efectos mitogénico, mutagénico, antiapoptótico y estimulante de la aromatasas que explicarían la correlación observada entre niveles circulantes de IGF₁ y el riesgo y progresión del cáncer de mama^{38,39}. También se ha observado que la hiperinsulinemia va asociada con una disminución de la proteína transportadora de hormonas esteroideas (SHBG), lo cual aumenta la concentración de estradiol y testosterona libre, disponibles para actuar en el tejido mamario. En síntesis, los mecanismos a través de los cuales la hiperinsulinemia compensadora presente en la IR estimulan la proliferación epitelial son: 1. La Vía MAPK. 2. Estimulando los receptores IGF₁. 3. Aumentado estradiol y testosterona libre, por disminución de la SHBG.

PROLACTINA EN LA GLÁNDULA MAMARIA

Hormona directamente implicada en la fisiología de la mama. La prolactina (PRL) es la principal responsable de la producción láctea, incrementando a nivel celular la transcripción del mRNA para la síntesis de las proteínas lácteas, como la caseína. Su función requiere de la acción conjunta de otras hormonas lactogénicas como el lactógeno placentario y la hormona de crecimiento placentaria. Además, factores de crecimiento, tales como el TGF- β y FGF, intervienen como facilitadores entre la acción mitogénica del estradiol y el lactotrofo⁴⁰. Otras hormonas como las tiroideas también son requeridas para la adecuada función de la PRL. El neuropéptido cerebral galanina, ha mostrado un potente efecto lactotrófico en roedores⁴¹, pero no se conoce aún el rol que desempeña en la lactación humana. La galactopoyesis es una función fundamental de la oxitocina y secundariamente de la vasopresina en respuesta al conocido reflejo neurohormonal eyecto lácteo.

La PRL, fundamentalmente es producida en la adenohipófisis, pero también es sintetizada "in situ" en la glándula mamaria⁴² y secretada en la leche; en la que parece desempeñar funciones inmunológicas⁴³. También se ha reportado secreción de PRL en quistes y tumores malignos de mama⁴⁴ y en endometrio, testículos, sistema inmune, en los que sus acciones aún quedan por definir⁴⁵.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Russo J, Russo IH. Development of human mammary gland. En: Neville MC, Daniel CW ed. The mammary

- gland development, regulation and function. New York Plenum Press. 1987: 67-93.
2. Yun FH, Russo IH, Rosso JJ. Estrogen and Human Breast Cancer. En: The Handbook of Environmental Chemistry Vol 3 Part M. Endocrine disruptors Part II. Eds M Metzler. Edit SP Veriag, Berlin, Hudelberg, 2002: 1-25.
 3. Van Landeghem A, Poortman J, Nabuurs M and Thijssen J. Endogenous concentration and subcellular distribution of estrogens in normal and malignant human breast tissue. *Cancer Res* 1985;45:2900-2907.
 4. Mueller S.O, Clark J.A, Myers F.H, Korach K.S, Mammary gland development in adult mice requires epithelial and stromal estrogens receptor alpha. *Endocrinology* 2002;143: 2357-2365.
 5. Forster C, Makela S, Warri A, Kietz S, Becker D, Hultenby K. Involvement of estrogen receptor beta in terminal differentiation of mammary gland epithelium. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:15578-15583.
 6. Hayashi SI, Imai K, Suga K, Kuriara T, Higashi Y, Nakachi K. Two promoters in expression of estrogen receptor messenger RNA in human breast cancer. *Carcinogenesis* 1997; 18: 459-464.
 7. Ornato Y, Inoue S, Ogawa S, Toyama T, Yamashita H, Muramatsu M, Kobayashi S, Iwase H. Clinical value of the wild-type estrogen receptor beta expression in breast cancer. *Cancer Lett* 2001; 163:207-212.
 8. Roger P, Salha ME, Makela S, Gustaffson JA, Baldet P, Rochefort H. Decrease expression of estrogen receptor beta protein in proliferative preinvasive mammary tumours. *Cancer Res* 2001;61:2537-2541.
 9. Speirs V, Malone C, Walton DS, Kerin MJ, Atkin SL. Increased expression of estrogen receptor beta mRNA in tamoxifen-resistant breast cancer patients. *Cancer Res* 1999; 59:5421-5424.
 10. Jensen EV, Cheng G, Palmieri C, Saji S, Makela S, van Noorden S, Wahlstrom T, Warner M, Combes, R.C. Gustaffson JA, Estrogens receptor and proliferation markers in primary and recurrent breast cancer. 2001;98:15197-15202.
 11. Palmieri C, Cheng GJ, Saji S, Zelada-Hedman M, Warri A, Weihua Z. Estrogen receptor beta in breast cancer. *Endocr Rel Cancer* 2002;9:1-13.
 12. Saji S, Jensen EV, Nilsson S, Rilander T, Warner M, Gustafsson JA. Estrogen receptor alpha and beta in the rodent mammary gland. *PNAS* 1997;91:337-342.
 13. Ruff M, Gangloff M, Wurtz JM, Moras D. Estrogen receptor transcription and transactivation: structure-function relationship in DNA and ligand-binding domains of estrogens receptors. *Breast Cancer Res* 2002; 2:353-359.
 14. Diez-Perez A. Selective estrogen receptor modulators (SERMs). *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006;50:720-734.
 15. Potten, C.S. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br J Cancer* 1988;58:163-170.
 16. Vering A, Vockel A, Stegmuller M, Bender HG. Immuno-biochemical assay for determination of

- nuclear steroid receptors during tamoxifen therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119:415-420.
17. Kutten F, Fournier S, Durand JC, Mauvais-Jarvis P. Estradiol and progesterone receptors in human breast fibroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:1225-1229.
 18. Fournier S, Kuttent F, de Cicco F, Baudot N, Malet C, Mauvais-Jarvis P. Estradiol 17-hydroxysteroid dehydrogenase activity in human breast fibroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:428-433.
 19. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of the mamma: Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* 1896;2:104-107.
 20. Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:29-43 .
 21. WHI Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA*, 2002; 288:321-333.
 22. Li CI, Malone KE, Porter PL. Relationship between menopausal hormone therapy and risk of ductal, lobular, and ductal-lobular breast carcinomas. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 43-50
 23. Chang KJ, Lee TT, Linarez-Cruz, G. Fournier S, de Lignières B. Influences of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vivo. *Fertil Steril* 1995;63:785-791.
 24. Going JJ, Anderson TJ, Battersby S, Macintyre CC. Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles. *Am J Pathol* 1988;130:193-204.
 25. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995;274:137-142.
 26. Gambrell, R.D. Use of progestagen therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1304-1313.
 27. Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-1593.
 28. Burgess, H.E Shousha, S. An immunohistochemical study of the long-term effects of androgen administration on female-to-male transsexual breast: a comparison with normal female breast and male breast showing gynecomastia. *J Pathol* 1993;170:37-43.
 29. Labrie F, Simard J, de Launoit Y. Androgens and breast cancer. *Cancer Detect Prev* 1992;16:31-38.
 30. Rebbeck T; Kantoff TP; Krithivas K; Neuhausen S; Blackwood MA; Godwin AK; Daly MB; Narod SA; Garber J; Lynch H; Weber B and Brown M. Modification of BRCA1-associated breast cancer risk by polymorphic androgen receptor CAG repeat. *Am J Hum Genet* 1999;64:1371-1377.
 31. Giguere Y; Dewailly E; Brisson J; Ayotte P ; Laflamme N; Demers A; Forest V; Dodin S; Robert J; Rousseau F ; Short polyglutamine tracts in the androgen receptor are protective against breast cancer in the general population. *Cancer Res* 2001;61:5869-5874.
 32. Dimitrakakis, C; Zhou, J; Wang, J; Belanger, A; LaBrie, F; Cheng, C; Powell, D; Bondy, C. A physiologic role for testosterone in limiting estrogenic stimulation of the breast. *Menopause* 2003;10:292-298.
 33. Calhoun K E., Pommier E F, Muller P, Fletcher W S, Toth-Fejel S. Dehydroepiandrosterone-sulphate cause's proliferation of estrogen receptor-positive breast cancer cells despite treatment with fulvestrant. *Arch Surg* 2003;138:879-883.
 34. Yu H, Rohan T. Role of the Insuline-like Growth Factor Family in Cancer Development and Progression. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1472-1489.
 35. Stoll, B.A. Upper abdominal obesity insulin resistance and breast cancer risk. *Intern J Obesity* 2002;26:747-753.
 36. Xu J, Keeton AB, Franklin JL, Li X, Venable DJ, Frank SJ, and Messina JL. Insulin enhances growth hormone induction of the MEK/ERK signaling pathway. *J Biol Chem* 2006;281: 982-992.
 37. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. For the Million Women Study Collaboration. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007; 335: 1107-1108
 38. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity and cancer risk. *Lancet Oncol* 2002;3:565-574.
 39. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, Rosner B, Speizer FE, Pollak M. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998 :351: 1393-1396.
 40. Hentges S, Sarkar DK. Transforming growth factor-beta regulation of estradiol induced prolactinomas. *Front Neuroendocrinol* 2001;22:340-363.
 41. Cunningham MJ, Krasnow SM, Gevers EF, Chen P, Thompson CK, Robinson IC. Regulation of galanin-like peptide gene expression by pituitary hormones and theirs downstream targets. *J Neuroendocrinol* 2004;16:10-18.
 42. Speroff L, Glass RH, Kase N G. *En Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility*. 3° edición. Baltimore: Williams y Wilkins; 1983. pp: 247-274
 43. Ben-Jonathan, NeMershon J L, Allen DL. Extrapituitary prolactin: distribution, regulation, functions and clinical aspects. *Endocrinol Rev* 1997; 17:639-645.
 44. Ginsburg E, Vonderhaan BK. Prolactin synthesis and secretion by human breast cancer. *Cell* 1995; 55:2591-2594.
 45. Velásquez, N, Fernández M. Secresión extrahipofisaria de prolactina. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2004;64:23-31.

GRELINA EN REGULACIÓN DEL APETITO Y PAPEL EN OBESIDAD Y TRASTORNOS ALIMENTARIOS: ABORDAJES TERAPÉUTICOS. Revisión

Sonia Tucci

School of Psychology, University of Liverpool, Eleanor Rathbone Building, Bedford Street South, Liverpool L69 7ZA, England

RESUMEN

La grelina es una hormona peptídica secretada principalmente por el estómago. Fue descrita inicialmente como un factor estimulador de la secreción de hormona de crecimiento. Sin embargo pronto se descubrió que también juega un papel importante en la regulación del comportamiento alimentario tanto en animales como en humanos; la grelina estimula el apetito y por lo tanto está implicada en el control del balance energético y peso corporal. La regulación anormal de los niveles de grelina conduce tanto a sobre peso como a bajo peso. Adicionalmente, parece ser que la eficacia de las diferentes estrategias utilizadas en el control del peso corporal depende en parte en su capacidad de modificar los niveles plasmáticos de grelina. Mientras que los efectos de la grelina han sido relativamente bien documentados, los mecanismos responsables de sus efectos están siendo continuamente investigados y actualizados. Como consecuencia de esto, actualmente se están comenzando a desarrollar una serie de aplicaciones clínicas para los agonistas y antagonistas grelinérgicos. El propósito de esta revisión es proveer información actualizada sobre el mecanismo de acción y papel de la grelina en regulación de la ingesta alimentaria y el balance energético. También se discutirá brevemente el papel de dicha hormona como blanco potencial de drogas para el tratamiento de la obesidad y caquexia.

Palabras claves: Homeostasis energética, metabolismo, peso, grasa corporal, hipotálamo, bulimia.

ABSTRACT

Ghrelin is a peptide hormone secreted by the stomach. It was initially described as a stimulant of growth hormone secretion. Soon, however, it was discovered to play an important role in feeding behaviour in animals and in appetite regulation in man: ghrelin stimulates appetite, and as such is an orexigenic peptide implicated in energy balance mechanisms and weight gain. Abnormal ghrelin activity leads to over- or underweight. Additionally, the efficacy of different treatment strategies against obesity seems to be related to modifications in plasma ghrelin levels. Whereas the effects of ghrelin in the regulation of appetite, food intake and energy homeostasis have been fairly well documented, the pathways responsible for the effects of ghrelin are now increasingly being understood. As a consequence, clinical applications of ghrelin are now being developed. The purpose of this review is to provide updated information on the role of ghrelin in food intake and energy homeostasis, and on its mechanism of action. Moreover, the potential of ghrelin as a target for drugs to treat cachexia and obesity will be discussed.

Key words: Energy homeostasis, metabolism, appetite, weight, body fat, hypothalamus, bulimia anorexia.

REGULACIÓN FISIOLÓGICA DEL APETITO

La obesidad es una enfermedad de origen multifactorial que acarrea numerosas complicaciones. Puede definirse como un exceso de grasa corporal que por lo general, y no siempre, va acompañado por un incremento del peso corporal. Un individuo es catalogado como obeso cuando su índice de masa corporal (IMC) es igual o mayor de 30 ^[1]. La obesidad es un factor de riesgo conocido para enfermedades crónicas que limitan y acortan la vida como: diabetes, cardiopatías, hipertensión arterial, accidentes cerebrovasculares y algunas

formas de cáncer entre otras ^[2-4]. Debido al aumento en la mortalidad y morbilidad a que la obesidad acarrea y que dicho problema está adquiriendo las características de una auténtica epidemia, grandes esfuerzos se están dedicando al entendimiento de los mecanismos responsables del control del apetito y balance energético.

El control del peso y de la composición corporal dependen del balance entre la energía ingerida, y la energía gastada por el organismo. Este balance energético está regulado por mecanismos que actúan a corto plazo, por ejemplo, el ciclo ingesta-saciedad

Artículo recibido en: Enero 2008. Aceptado para publicación en: Mayo 2008.

Dirigir correspondencia a: Dra. Sonia Tucci. sonia.tucci@liv.ac.uk

que ocurre diariamente, y también por mecanismos que controlan el peso corporal a largo plazo permitiendo un mantenimiento relativamente estable del peso corporal a pesar de fluctuaciones diarias en la dieta y gasto energético. El comportamiento alimentario a corto plazo está controlado por una serie de señales hormonales, psicológicas y neurales que se originan en el tracto gastrointestinal. El control del mantenimiento relativamente estable del peso corporal a largo plazo se encuentra a cargo de factores hormonales como la insulina y la leptina, que aunados a niveles plasmáticos de nutrientes circulantes indican al sistema nervioso central (SNC) el estado de los depósitos de energía (en forma de grasa). Todas estas señales convergen en el SNC donde finalmente se define el comportamiento alimentario. Inicialmente se pensó que el sistema fisiológico de regulación del apetito en el SNC se encontraba exclusivamente en el hipotálamo ya que lesiones en las diversas áreas de esta estructura afectaban el comportamiento alimentario y la regulación del peso corporal. Por ejemplo, las lesiones bilaterales del hipotálamo ventromedial producían hiperfagia y obesidad, mientras que las lesiones del hipotálamo lateral se traducían en afagia y pérdida de peso ^[5-7]. Sin embargo, recientes investigaciones han demostrado que existen otras áreas en el cerebro implicadas en la regulación del apetito, y que en dicha regulación ciertos neurotransmisores como los neuropéptidos juegan un papel fundamental. Aunados a estos mecanismos de regulación central existen otras sustancias que se originan en la periferia, la mayoría constituidas por péptidos (insulina, péptido similar al glucagón GLP-1, leptina) así como la glucosa y otras sustancias producidas por el metabolismo, que también ejercen una influencia poderosa en la regulación del apetito y peso corporal tanto a corto como a largo plazo. El control a corto plazo de la ingesta involucra no solo al SNC sino también a otros órganos como las glándulas suprarrenales, el páncreas y el tracto digestivo. El tejido adiposo juega un importante papel en la regulación a largo plazo del peso corporal, esto mediante la producción de varios mediadores endocrinos y paracrinos como la leptina, adiponectina, resistina y factor de necrosis tumoral alfa^[8]. En vista de que un déficit energético compromete al final la sobrevivencia del organismo, no es sorprendente que las vías más predominantes sean aquellas destinadas a aumentar la ingesta y a disminuir el gasto energético.

Como se dijo anteriormente, existen numerosas sustancias, producidas fuera del SNC que intervienen en la regulación del apetito. La mayoría

son péptidos, de los cuales los más estudiados son el péptido intestinal Y (PYY), GLP-1, la insulina, la colecistoquinina, la leptina y la grelina. Todos estos factores, a excepción de la grelina, inhiben el apetito. Dichos factores periféricos actúan sobre los neuropéptidos del sistema nervioso central, ya sea directamente, o a través de la estimulación del nervio vago. La presente revisión se enfocará en el papel de la grelina en la regulación del apetito y peso corporal. La grelina es una hormona peptídica de 28 aminoácidos. Es uno de los ligandos endógenos (además del factor liberador de la hormona de crecimiento (GHRH) y somatostatina para el receptor de secretagogos de la hormona del crecimiento (GHS-R). El descubrimiento de dicha hormona fue el resultado de la llamada "farmacología reversa" la cual empezó con el desarrollo de los secretagogos artificiales de la GHRH, siguió con la clonación del receptor y finalmente con la identificación del ligando natural^[9]. Tanto en ratas como en humanos, la grelina, al unirse a su receptor en las células somatotropas, induce, de una manera específica, dosis dependiente y con mayor potencia que el GHRH, la liberación de la hormona de crecimiento^[10]. La grelina posee una característica única que la diferencia de otros péptidos y parece ser crucial para su actividad biológica, la cual es la presencia de un grupo octanoil unido a la serina en posición 3. Este resto altamente hidrofóbico le confiere a la grelina la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y unirse al subtipo 1a del GHS-R. La variante no acilada de grelina, que posee mayores concentraciones plasmáticas se une al subtipo 1b del GHS-R, el significado fisiológico de esta interacción no está aun totalmente clarificado^[11]. La grelina es producida predominantemente por el estómago; pero también otros tejidos la producen, como la hipófisis (concretamente las células somatotropas, lactotropas y tiotropas^[12]), varios núcleos del hipotálamo,^[9, 13] placenta^[14] y corazón^[15]. Además de estos tejidos, el hígado, el páncreas endocrino, las gónadas, los pulmones y los linfocitos también expresan pequeñas cantidades de grelina^[16]. Esta variada distribución sugiere que la grelina posee un amplio espectro de actividades biológicas. Dentro de los efectos biológicos de dicha hormona se encuentran la regulación de la motilidad y secreción ácida gástrica, secreción pancreática, metabolismo lipídico y de la glucosa, proliferación celular y también posee una acción antiinflamatoria y cardiovascular. De manera muy importante, la grelina aumenta el apetito y la ingesta alimentaria, aumenta los depósitos grasos y finalmente, el peso corporal. Como se describirá a continuación, la

grelina juega un papel importante en el control tanto a corto como a largo plazo.

MECANISMOS FISIOLÓGICOS INVOLUCRADOS EN LOS EFECTOS DE LA GRELINA

La grelina aumenta el apetito mediante su acción en varios núcleos hipotalámicos como el núcleo arcuato, núcleo paraventricular e hipotálamo lateral. El núcleo arcuato del hipotálamo contiene dos poblaciones neuronales involucradas en el control de la ingesta alimentaria. El primer grupo contiene neuronas que expresan neuropéptido Y (NPY) y la proteína asociada a agouti (AGRP), los cuales estimulan el apetito. El segundo grupo contiene neuronas que expresan pro-opiomelanocortina (POMC), el precursor de la hormona estimulante de alfa melanocitos (α-MSH), y el transcrito regulado por cocaína-anfetamina (CART), los cuales inhiben el apetito^[17]. El núcleo paraventricular del hipotálamo y el hipotálamo lateral contienen neuronas que producen neuropéptidos orexigénicos^[18]. La expresión de grelina se ha identificado en neuronas del núcleo arcuato y también en un grupo neuronal previamente no caracterizado adyacente al tercer ventrículo entre los núcleos dorsal, ventral, paraventricular, y arcuato. Estas neuronas envían eferentes a neuronas productoras de NPY, AGRP, POMC y orexinas^[13]. La grelina parece estimular el apetito y la ingesta alimentaria mediante acciones tanto en las vías orexigénicas como anorexigénicas del hipotálamo.

VÍA OREXIGÉNICA CENTRAL

La grelina ejerce un efecto excitatorio sobre neuronas productoras de NPY/AGRP^[13]. En ratas, la administración intracerebroventricular de grelina induce una súper expresión de los ARNm de NPY and AGRP^[19]. La inhibición de NPY y AGRP endógenos mediante anticuerpos anti-NPY y anti-AGRP, y por antagonistas de los receptores Y1 y Y5 bloquea el efecto de estimulador del apetito de la grelina^[20]. Aun mas, en ratones con represión deliberada de los genes que codifican para NPY o AGRP, el efecto estimulador de la grelina se atenúa considerablemente^[21] y la ablación de la neuronas NPY/AGRP suprime completamente las respuestas alimentarias a la grelina^[22]. En humanos la grelina aumenta los niveles circulantes de NPY^[23]. Todos estos datos indican que la grelina activa las neuronas hipotalámicas productoras de NPY/AGRP induciendo la producción de dichos péptidos y consecuentemente aumentando la ingesta alimentaria.

La administración intracerebroventricular de grelina también activa el núcleo paraventricular y el hipotálamo lateral incluyendo las neuronas productoras de orexinas^[24]. Se ha demostrado que *in-vitro* la grelina activa a las neuronas que expresan orexinas (neuropéptidos hipotalámicos orexigénicos)^[25]. La estimulación del apetito inducida por grelina no es evidente en ratones con represión deliberada de los genes para orexina y en ratones pre-administrados con anticuerpos antiorexinas^[26].

La administración sistémica de grelina induce aumentos de noradrenalina en el núcleo arcuato y la destrucción de neuronas que expresan dopamina [beta]-hidroxilasa elimina el efecto estimulante del apetito de la grelina, lo cual sugiere que la grelina estimula la ingesta alimentaria por lo menos en parte a través del sistema noradrenérgico^[27].

VIA ANOREXIGÉNICA CENTRAL

Parece ser que la grelina ejerce un efecto inhibitorio sobre las neuronas productoras de POMC, previniendo así la liberación del péptido anorexigénico α-MSH^[28]. CART inhibe la ingesta y es expresado tanto por aferentes vagales como por neuronas hipotalámicas. En ratas, la administración de grelina disminuye la expresión de CART en neuronas aferentes vagales^[29] mientras que el bloqueo periférico de la grelina mediante anticuerpos específicos anti-grelina aumenta la expresión de CART en el núcleo paraventricular del hipotálamo^[30].

VÍA VAGAL

La grelina también parece estimular el apetito a través de acciones en el nervio vago. En humanos y ratas, la presencia del receptor para grelina en neuronas aferentes al ganglio nodoso sugiere que el nervio vago pueda transmitir la señal de grelina del estómago al SNC^[31, 32]. En ratas, la vagotomía o la aplicación de una neurotoxina aferente suprime la inducción de la ingesta producida por grelina^[33]. Igualmente, los pacientes con vagotomía son resistentes a los efectos estimuladores del apetito de la grelina^[34]. Así, a través de la estimulación de GHS-R en aferentes vagales, la señal grelinérgica puede alcanzar el núcleo del tracto solitario, el cual a su vez se comunica con el hipotálamo para incitar la ingesta.

HOMEOSTASIS ENERGÉTICA

Además del papel de regulación de la ingesta a corto plazo, la grelina también parece jugar un papel en la regulación del peso corporal a largo plazo.

Los niveles plasmáticos de grelina están inversamente correlacionados con el IMC. Dichos niveles están aumentados en la anorexia nerviosa y caquexia y están disminuidos en individuos obesos. El nivel plasmático de grelina fluctúa de una manera compensatoria según las variaciones en el peso corporal^[35]. Así, los niveles bajan cuando el peso corporal aumenta como consecuencia de un aumento en la ingesta^[36], embarazo^[37], tratamiento con olanzapina^[38] o dietas con elevado contenido de grasas^[39]. Por el contrario, la pérdida de peso induce un incremento en los niveles plasmáticos de grelina, como por ejemplo, en la pérdida de peso por restricción alimentaria,^[40] y ejercicio crónico a largo plazo (no durante el ejercicio agudo)^[41], caquexia inducida por anorexia^[35], insuficiencia cardíaca congestiva severa^[42], cáncer de mama, colon y pulmón^[43, 44]. Sin embargo, la información sobre los niveles de grelina después de la pérdida de peso inducida por los bypasses gástricos es controversial ya que algunos estudios reportan disminución^[45, 46] <http://gateway.tx.ovid.com/gw2/ovidweb.>, ningún cambio^[47, 48] o un aumento^[49, 50].

In vivo, la administración crónica de grelina induce aumento del tejido adiposo^[51]. La grelina aumenta el peso corporal no sólo como consecuencia de un aumento de la ingesta, sino también por una reducción en el consumo de energía, disminución de la utilización de las grasas y aumento en la utilización de carbohidratos^[52]. De hecho, la grelina parece tener un efecto sobre el metabolismo de los adipocitos. *In vitro*, la grelina estimula la diferenciación de los preadipocitos,^[53] inhibe la apoptosis de los adipocitos,^[54] y bloquea la lipólisis^[55]. La infusión crónica de grelina inhibe la oxidación lipídica y aumenta la lipogénesis y captura de triglicéridos en adipocitos blancos^[56]. La grelina también mejora la retención de tejido magro^[57]. En individuos ancianos y después de la pérdida de peso inducida por dieta los niveles de grelina aumentan con una reducción de la masa magra, especialmente músculo esquelético pero sin cambios en el tejido graso^[40, 58].

Las observaciones en ratones con represión deliberada de los genes para grelina sugieren un papel fisiológico para dicha hormona en la homeostasis energética. En relación al tamaño, tasa de crecimiento, ingesta, composición corporal, reproducción, comportamiento y patología tisular, el fenotipo de estos ratones es similar al de ratones normales^[59]. Sin embargo, los ratones jóvenes con represión deliberada de los genes para grelina son resistentes al aumento de peso causado por una dieta

alta en grasa. Estos ratones presentan menos adiposidad, un mayor consumo de energía y actividad locomotora. Esto sugiere que la grelina juega un papel incitando el almacenamiento de grasa y disminuyendo el gasto energético^[60].

En pacientes con síndrome de Prader-Willi (SPW), un trastorno genético caracterizado por retardo mental e hiperfagia que conlleva a obesidad severa, los niveles plasmáticos de grelina están más elevados que en sujetos sanos y no disminuyen después de la ingesta^[61]. Otros estudios muestran que en estos pacientes los niveles de grelina decrecen post prandialmente, pero en un grado menor que en sujetos obesos y delgados^[62, 63]. Esta supresión de grelina atenuada puede deberse a una supresión del incremento post prandial de PYY, un péptido anorexigénico que disminuye los niveles post prandiales de grelina. Los bajos niveles de PYY podrían explicar en parte los altos niveles de grelina observados en pacientes con SPW^[62]. Es interesante hacer notar que los niños menores de 5 años con SPW presentan niveles normales de grelina. A esta edad, dichos niños aun no han desarrollado hiperfagia y obesidad lo cual sugiere que los niveles de grelina aumentan al comenzar la obesidad.^[64] Esto podría indicar que la grelina puede ser responsable, al menos en parte del apetito insaciable y la consecuente obesidad de estos pacientes.

OBESIDAD

Estudios en animales

En ratas, la administración de grelina por vía intracerebroventricular, intravenosa o subcutánea estimula la ingesta alimentaria, disminuye el gasto energético e induce aumento de peso^[20]. En ratones *db/db*, que es un modelo de obesidad caracterizada por mutaciones en el gen del receptor de la leptina, la expresión de ARNm de grelina en el fundus gástrico, está disminuida comparada con la de ratones control^[65]. Estas alteraciones en la expresión de grelina podrían representar un mecanismo de adaptación fisiológica al balance energético positivo que se produce en la obesidad.

Estudios en humanos

En humanos la administración intravenosa de grelina aumenta el apetito y estimula la ingesta alimentaria^[66]. La grelina es la única hormona circulante conocida que promueve la ingesta después de su administración sistémica. Los niveles de grelina aumentan con el ayuno y decaen abruptamente 30 minutos después de comer, lo que sugiere que dicha hormona pueda actuar como una señal para el inicio

de la ingesta^[67]; dicha disminución es independiente del valor calórico del alimento ingerido. Es sujetos en ayunas los niveles de grelina muestran un ritmo circadiano similar al de personas que toman tres comidas diarias^[68, 69]. En sujetos obesos los niveles de grelina están disminuidos^[70]. El 6,3% de pacientes obesos posee una mutación en el gen de la grelina lo que sugiere que mutaciones en dicho gen podrían jugar un papel importante en la etiopatología de ciertos tipos de obesidad^[71].

Estudios que han cuantificado los niveles de grelina en pacientes obesos sometidos a bypass gástrico, muestran resultados controversiales; algunos observan disminución^[45] mientras que otros no observan cambios o incremento^[72]. En el futuro, más estudios son necesarios para dilucidar el efecto de la cirugía gastrointestinal sobre los niveles circulantes de grelina y clarificar el mecanismo de regulación de la secreción diurna de grelina en pacientes tratados con bypass gástrico.

Anorexia y caquexia

En estados de malnutrición como la anorexia y caquexia, los niveles plasmáticos de grelina se encuentran muy elevados y en el caso de la anorexia nerviosa se ha comprobado que la recuperación de peso normaliza los niveles plasmáticos de grelina hasta valores idénticos a los obtenidos en sujetos normales^[73].

En ayuno, los niveles plasmáticos de grelina están significativamente más elevados en pacientes con anorexia nerviosa que en controles; en ambos grupos, dichos niveles muestran una correlación negativa con el porcentaje de grasa corporal. Las mujeres con anorexia nerviosa no presentan una caída aguda de los niveles de grelina plasmática después de la ingesta. Esta respuesta anómala pudiese ser parte de un proceso adaptativo a la restricción de alimentos continuada, que tiene como finalidad restaurar la conducta alimentaria normal. La caquexia es un estado catabólico caracterizado por pérdida de peso y de masa muscular, ocurre frecuentemente en pacientes con determinadas patologías como el cáncer o la enfermedad cardíaca crónica. En pacientes con caquexia, los niveles de grelina plasmática están muy elevados^[42, 43]. Esto podría sugerir que teniendo en cuenta el hecho de que la grelina actúa induciendo un balance energético positivo, el incremento de los niveles plasmático de grelina que se produce en pacientes con caquexia podría representar un mecanismo compensatorio del desequilibrio catabólico-anabólico típico de esta alteración.

Bulimia

La bulimia nerviosa se caracteriza por episodios de ingesta incontrolada seguidos normalmente de métodos inapropiados de control de peso como inducción del vómito, uso de laxantes, enemas, o medicamentos que producen un incremento en la producción de orina, así como ayuno prolongado o ejercicio excesivo con la finalidad de controlar el peso. Los pacientes con bulimia nerviosa acompañada de episodios de vómitos, presentan unos niveles plasmáticos de grelina mucho mayores que en los pacientes con bulimia nerviosa sin vómitos. Se ha postulado que la hiperactividad aferente vagal podría ser un factor importante, relacionado con la patofisiología de la bulimia nerviosa^[74]. Se ha visto que existe un mecanismo de regulación entre los péptidos intestinales y el sistema vago, en este contexto, la grelina pudiese actuar como un sistema de retroalimentación por la vía vagal^[75]. Podría ocurrir que en la hiperactividad vagal aferente típica de pacientes con bulimia nerviosa estuviese incrementado el nivel de grelina circulante^[76].

APLICACIONES CLÍNICAS POTENCIALES

En vista de que la grelina estimula la ingesta alimentaria, los agonistas y antagonistas grelinérgicos tienen utilización principalmente en el tratamiento de la caquexia y obesidad respectivamente. Aunque los pacientes con caquexia tienen niveles plasmáticos de grelina aumentados, en modelos animales de caquexia y en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva y enfermedad pulmonar obstructiva crónica la administración de grelina aumenta la ingesta de alimentos y la ganancia de peso^[57, 77]. Sin embargo, en pacientes con caquexia asociada a anorexia el efecto de la grelina es controversial^[78].

Por el contrario, la administración del antagonista del receptor de grelina, el péptido liberador de la hormona de crecimiento 6 [D-Lys-3] disminuye la ingesta de alimentos en ratones normales y obesos y reduce la ganancia de peso^[79, 80]. Otros estudio han demostrado que los oligonucleótidos antisentido polietilenglicol modificados (llamados Spiegelmers) que se unen específicamente a la forma acilada de la grelina también disminuyen la ingesta y el peso corporal en ratones con obesidad inducida por dieta^[80-82]. La neutralización de la grelina circulante por los Spiegelmers pudiese ser útil en el tratamiento de enfermedades asociadas con altos niveles circulantes de grelina como el SPW. Una tercera opción para el tratamiento de la obesidad sería una vacuna antigrelina. Los inmunocombinados de grelina inducen la producción de anticuerpos

específicos contra la forma acilada de grelina. En ratas con una fuerte respuesta inmunitaria en contra de la grelina, la ganancia de peso se ve reducida con una respuesta preferencial por el tejido graso comparado con el tejido magro, esto logrado en parte al disminuir la eficiencia de los alimentos (ganancia de peso por kilocaloría de alimento)^[83].

Debido a que el receptor para grelina presenta una alta actividad constitutiva, los agonistas inversos del receptor, al disminuir dicha actividad podrían ser útiles en el tratamiento de la obesidad^[84]. Durante el ayuno prolongado, la expresión del receptor aumenta en el hipotálamo lo que lleva a un aumento de la actividad originada por el receptor, aumento del apetito y disminución del gasto energético. La disminución de la actividad constitutiva del GHS-R por un agonista inverso podría aumentar la sensibilidad a hormonas anorexigénicas como la leptina o PYY, y prevenir el consumo de alimentos entre comidas^[85]. Sin embargo, el uso de agonistas inversos en el tratamiento de la obesidad necesita ser investigado más a fondo.

CONCLUSIONES

Actualmente, la importancia de la grelina en la regulación del apetito y peso corporal es el foco de una intensa investigación. El efecto de la grelina en el apetito es mediado en el hipotálamo a través de la inducción de la liberación de NPY, AGRP y orexina, la inhibición de la liberación de α -MSH y CART, y a través de la activación de GHS-R en aferentes vagales en el estómago. El efecto de la grelina en el peso corporal es mediado por la estimulación de la ingesta así como por la reducción del consumo energético y promoción de la adiposidad. Los agonistas grelinérgicos parecen ser útiles en el tratamiento de la caquexia inducida por cáncer, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los antagonistas de los receptores grelinérgicos, Spiegelmers y vacunas antigrelina reducen la ganancia de peso y podrían ser útiles en el tratamiento de la obesidad particularmente en el SPW. Sin embargo, en este momento, la gran mayoría de estas aplicaciones clínicas de la grelina requieren más investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization, Preventing and Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of the World Health Organization Consultation of Obesity. 1997: Geneva.
- Deedwania PC. Metabolic syndrome and vascular disease: is nature or nurture leading the new epidemic of cardiovascular disease? *Circulation*, 2004;109: 2-4.
- WCRF World Cancer Research Fund. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. 2nd ed. 2007, Washington, USA: American Institute for Cancer Research.
- Towfighi A, Ovbiagele B. Metabolic syndrome and stroke. *Curr Diab Rep*, 2008;8: 37-41.
- Hetherington A, Ranson S. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec*, 1940;78: 149-172.
- Hetherington A, Ranson S. The relation of various hypothalamic lesions to adiposity in the rat. *J Comp Neurol*, 1942;76: 475-499.
- Hetherington A, Ranson S. The spontaneous activity and food intake of rats with hypothalamic lesions. *Amer J Physiol*, 1942;136: 609-617.
- Näslund E, Hellström PM. Appetite signaling: from gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiol Behav*, 2007;92: 256-262.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999;402: 656-660.
- Seoane LM, Tovar S, Baldelli R, Arvat E, Ghigo E, Casanueva FF, Dieguez C. Ghrelin elicits a marked stimulatory effect on GH secretion in freely-moving rats. *Eur J Endocrinol*, 2000;143: R7-R9.
- Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, Bhattacharya S, Carpenter R, Grossman AB, Korbonits M. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002;87: 2988.
- Caminos JE, Nogueiras R, Blanco M, Seoane LM, Bravo S, Alvarez CV, García-Caballero T, Casanueva FF, Dieguez C. Cellular distribution and regulation of ghrelin messenger ribonucleic acid in the rat pituitary gland. *Endocrinology*, 2003;144: 5089-5097.
- Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, Strasburger CJ, Bidlingmaier M, Esterman M, Heiman ML, García-Segura LM, Nillni EA, Méndez P, Low MJ, Sotonyi P, Friedman JM, Liu H, Pinto S, Colmers WF, Cone RD, Horvath TL. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron*, 2003;37: 649-661.
- Gualillo O, Caminos J, Blanco M, García-Caballero T, Kojima M, Kangawa K, Dieguez C, Casanueva F, Ghrelin, a novel placental-derived hormone. *Endocrinology*, 2001;142: 788-794.
- Tivesten A, Caidahl K, Kujacic V, Sun X, Hedner T, Bengtsson BA, Isgaard J. Similar cardiovascular effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I in rats after experimental myocardial infarction. *Growth Horm IGF Res*, 2001;11: 187-195.
- Seoane LM, Lage M, Al-Massadi O, Diéguez C, Casanueva FF. Papel de la Ghrelina en la fisiopatología del comportamiento alimentario. *Rev med univ Navarra*, 2004;48: 11-17.

17. Huda MS, Wilding JP, Pinkney JH. Gut peptides and the regulation of appetite. *Obes Rev*, 2006;7: 163-182.
18. Kirchgessner AL. Orexins in the brain-gut axis. *Endocr Rev*, 2002;23: 1-15.
19. Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Wakabayashi I. Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. *Diabetes*, 2001;50: 2438-2443.
20. Nakazato M, Murakami M, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, 2001;409: 194-198.
21. Chen HY, Trumbauer ME, Chen AS, Weingarth DT, Adams JR, Frazier EG, Shen Z, Marsh DJ, Feighner SD, Guan XM, Ye Z, Nargund RP, Smith RG, Van der Ploeg LH, Howard AD, MacNeil DJ, Qian S. Orexigenic action of peripheral ghrelin is mediated by neuropeptide Y and agouti-related protein. *Endocrinology*, 2004;145: 2607-2612.
22. Luquet S, Phillips T, Palmiter RD. NPY/AgRP neurons are not essential for feeding responses to glucoprivation. *Peptides*, 2007;28: 214-225.
23. Coiro V, Sacconi-Jotti G, Rubino P, Manfredi G, Melani A, Chiodera P. Effects of ghrelin on circulating neuropeptide Y levels in humans. *Neuro Endocrinol Lett*, 2006;27: 755-757.
24. Scott V, McDade DM, Luckman SM. Rapid changes in the sensitivity of arcuate nucleus neurons to central ghrelin in relation to feeding status. *Physiol Behav*, 2007;90: 180-185.
25. Yamanaka A, Beuckmann C, Willie J, Hara J, Tsujino N, Mieda M, Tominaga M, Yagami K, Sugiyama F, Goto K, Yanagisawa M, Sakurai T. Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron*, 2003;38: 701-713.
26. Toshinai K, Date Y, Murakami N, Shimada M, Mondal MS, Shimbara T, Guan JL, Wang QP, Funahashi H, Sakura T, Shioda S, Matsukura S, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology*, 2003;144: 1506-1512.
27. Date Y, Shimbara T, Koda S, Toshinai K, Ida T, Murakami N, Miyazato M, Kokame K, Ishizuka Y, Ishida Y, Kageyama H, Shioda S, Kangawa K, Nakazato M. Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. *Cell Metab*, 2006;4: 323-331.
28. Riediger T, Traebert M, Schmid HA, Scheel C, Lutz TA, Scharrer E. Site-specific effects of ghrelin on the neuronal activity in the hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci Lett*, 2003;341: 151-155.
29. de Lartigue G, Dimaline R, Varro A, Dockray GJ. Cocaine- and amphetamine-regulated transcript: stimulation of expression in rat vagal afferent neurons by cholecystikinin and suppression by ghrelin. *J Neurosci*, 2007;27: 2876-2882.
30. Solomon A, De Fanti BA, Martinez JA. Peripheral ghrelin participates in glucostatic feeding mechanisms and in the anorexigenic signalling mediated by CART and CRF neurons. *Nutr Neurosci*, 2005;8: 287-295.
31. Burdyga G, Varro A, Dimaline R, Thompson DG, Dockray GJ. Ghrelin receptors in rat and human nodose ganglia: putative role in regulating CB-1 and MCH receptor abundance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006;290: G1289-G1297.
32. Sakata I, Yamazaki M, Inoue K, Hayashi Y, Kangawa K, Sakai T. Growth hormone secretagogue receptor expression in the cells of the stomach-projected afferent nerve in the rat nodose ganglion. *Neurosci Lett*, 2003;342: 183-186.
33. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Nijijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*, 2002;123: 1120-1128.
34. le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, Small CJ, Martinez-Isla AM, Ghatei MA, Theodorou NA, Bloom SR. Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *Clin Endocrinol Metab*, 2005;90: 4521-4524.
35. Soriano-Guillen L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr*, 2004;144: 36-42.
36. Williams DL, Grill HJ, Cummings DE, Kaplan JM. Overfeeding-induced weight gain suppresses plasma ghrelin levels in rats. *J Endocrinol Invest* 2006;29: 863-868.
37. Palik E, Baranyi E, Melczer Z, Audikovszky M, Szöcs A, Winkler G, Cseh K. Elevated serum acylated (biologically active) ghrelin and resistin levels associate with pregnancy-induced weight gain and insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007;76: 351-357.
38. Hosojima H, Togo T, Odawara T, Hasegawa K, Miura S, Kato Y, Kanai A, Uchikado H, Hirayasu Y. Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 2006;20: 75-79.
39. Otukonyong EE, Dube MG, Torto R, Kalra PS, Kalra SP. High-fat diet-induced ultradian leptin and insulin hypersecretion are absent in obesity-resistant rats. *Obes Res*, 2005;13: 991-999.
40. Purnell JQ, Cummings D, Weigle DS. Changes in 24-h area-under-the-curve ghrelin values following diet-induced weight loss are associated with loss of fat-free mass, but not with changes in fat mass, insulin levels or insulin sensitivity. *Int J Obes (Lond)*, 2007;31: 385-389.
41. Kraemer RR, Castracane VD. Exercise and humoral mediators of peripheral energy balance: ghrelin and adiponectin. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2007;232: 184-194.

42. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Date Y, Nakazato M, Okumura H, Hosoda H, Shimizu W, Yamagishi M, Oya H, Koh H, Yutani C, Kangawa K. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation*, 2001;104: 2034-2038.
43. Shimizu Y, Nagaya N, Isobe T, Imazu M, Okumura H, Hosoda H, Kojima M, Kangawa K, Kohno N. Increased plasma ghrelin level in lung cancer cachexia. *Clin Cancer Res*, 2003;9: 774-778.
44. Wolf I, Sadetzki S, Kanety H, Kundel Y, Pariente C, Epstein N, Oberman B, Catane R, Kaufman B, Shimon I. Adiponectin, ghrelin, and leptin in cancer cachexia in breast and colon cancer patients. *Cancer*, 2006;106: 966-973.
45. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med*, 2002;346: 1623-1630.
46. Fruhbeck G, Diez CA, Gil MJ. Fundus functionality and ghrelin concentrations after bariatric surgery. *N Engl J Med*, 2004;350: 308-309.
47. Mancini MC, Costa AP, de Melo ME, Cercato C, Giannella-N D, Garrido ABJ, Rosberg S, Albertsson-Wikland K, Villares SM, Halpern A. Effect of gastric bypass on spontaneous growth hormone and ghrelin release profiles. *Obesity (Silver Spring)*, 2006;14: 383-387.
48. Couce ME, Cottam D, Esplen J, Schauer P, Burguera B. Is ghrelin the culprit for weight loss after gastric bypass surgery? A negative answer. *Obes Surg*, 2006 16: 870-878.
49. Mingrone G, Granato L, Valera-Mora E, Iaconelli A, Calvani MF, Bracaglia R, Manco M, Nanni G, Castagneto M. Ultradian ghrelin pulsatility is disrupted in morbidly obese subjects after weight loss induced by malabsorptive bariatric surgery. *Am J Clin Nutr*, 2006;83: 1017-1024.
50. Stratis C, Alexandrides T, Vagenas K, Kalfarentzos F. Ghrelin and peptide YY levels after a variant of biliopancreatic diversion with Roux-en-Y gastric bypass versus after colectomy: a prospective comparative study. *Obes Surg*, 2006;16: 752-758.
51. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 2000;407: 908-913.
52. Wortley KE, Anderson KD, Garcia K, Murray JD, Malinova L, Liu R, Montcrieffe M, Thabet K, Cox HJ, Yancopoulos GD, Wiegand SJ, Slieman MW. Genetic deletion of ghrelin does not decrease food intake but influences metabolic fuel preference. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004;101: 8227-8232.
53. Thompson NM, Gill DA, Davies R, Loveridge N, Houston PA, Robinson IC, Wells T. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Endocrinology*, 2004;145: 234-242.
54. Kim MS, Yoon CY, Jang PG, Park YJ, Shin CS, Park HS, *et al.* The mitogenic and antiapoptotic actions of ghrelin in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol*, 2004;18: 2291-2301.
55. Muccioli G, Pons N, Ghè C, Catapano F, Granata R, Ghigo E. Ghrelin and des-acyl ghrelin both inhibit isoproterenol-induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol*, 2004;498: 27-35.
56. Theander-Carrillo C, Wiedmer P, Cettour-Rose P, Nogueiras R, Perez-Tilve D, Pfluger P, Castaneda TR, Muzzin P, Schürmann A, Szanto I, Tschöp MH, Rohner-Jeanrenaud F. Ghrelin action in the brain controls adipocyte metabolism. *J Clin Invest*, 2006;116: 1983-1993.
57. DeBoer MD, Zhu XX, Levasseur P, Meguid MM, Suzuki S, Inui A. Ghrelin treatment causes increased food intake and retention of lean body mass in a rat model of cancer cachexia. *Endocrinology*, 2007;148: 3004-3012.
58. Bertoli S, Magni P, Krogh V, Ruscica M, Dozio E, Testolin G, Battezzati A. Is ghrelin a signal of decreased fat-free mass in elderly subjects? *Eur J Endocrinol*, 2006;155: 321-330.
59. Sun Y, Ahmed S, Smith RG. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite. *Mol Cell Biol*, 2003;23: 7973-7981.
60. Wortley KE, del Rincon JP, Murray JD, Garcia K, Thorner MO, Sleeman MW. Absence of ghrelin protects against early-onset obesity. *J Clin Invest*, 2005;115: 3573-3578.
61. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, Vaisse C, Foster KE, Frayo RS, Schwartz MW, Badesvant A, Weigle DS. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med*, 2002;8: 643-644.
62. Giménez-Palop O, Giménez-Pérez G, Mauricio D, González-Clemente JM, Potau N, Berlanga E, *et al.* A lesser postprandial suppression of plasma ghrelin in Prader-Willi syndrome is associated with low fasting and a blunted postprandial PYY response. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007;66: 198-204.
63. Paik KH, Choe YH, Park WH, Oh YJ, Kim AH, Chu SH, *et al.* Suppression of acylated ghrelin during oral glucose tolerance test is correlated with whole-body insulin sensitivity in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91: 1876-1881.
64. Erdie-Lalena C, Holm V, Kelly P, Frayo R, Cummings D. Ghrelin levels in young children with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr*, 2006;149: 199-204.
65. Toshinai K, Mondal MS, Nakazato M, Date Y, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Upregulation of Ghrelin expression in the stomach upon fasting, insulin-induced hypoglycemia, and leptin administration. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001;281: 1220-1225.
66. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin

- enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86: 5992.
67. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, 2001;50: 1714-1719.
 68. Natalucci G, Riedl S, Gleiss A, Zidek T, Frisch H. Spontaneous 24-h ghrelin secretion pattern in fasting subjects: maintenance of a meal-related pattern. *Eur J Endocrinol*, 2005;152: 845-850.
 69. De Vriese C, Delporte C. Influence of ghrelin on food intake and energy homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2007;10: 615-619.
 70. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 2001;50: 707-709.
 71. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Snyder EE, Chagnon M, Sjostrom L, Bouchard C. Mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001;86: 3996-3999.
 72. Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, Lind L, Sundbom M, Karlsson FA. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 3177-3183.
 73. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl R, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschöp M. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol*, 2001;145: 669-673.
 74. Faris PL, Kim SW, Meller WH, Goodale RL, Oakman SA, Hofbauer RD, Marshall AM, Daughters RS, Banerjee-Stevens D, Eckert ED, Hartman BK. Effect of decreasing afferent vagal activity with ondansetron on symptoms of bulimia nervosa: a randomised, double-blind trial. *Lancet*, 2000;355: 792-797.
 75. Uvnas-Moberg K. Release of gastrointestinal peptides in response to vagal activation induced by electrical stimulation, feeding and suckling. *J Auton Nerv Syst*, 1983;9: 141-155.
 76. Tanaka M, Naruo T, Muranaga T, Yasuhara D, Shiiya T, Nakazato M, Matsukura S, Nozoe S. Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. *Eur J Endocrinol*, 2002;146: R1-R3.
 77. Nagaya N, Kojima M, Kangawa K. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in the treatment of cardiopulmonary-associated cachexia. *Intern Med*, 2006;45: 127-134.
 78. Miljic D, Pekic S, Djurovic M, Doknic M, Milic N, Casanueva FF, Ghatei M, Popovic V. Ghrelin has partial or no effect on appetite, growth hormone, prolactin, and cortisol release in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91: 1491-1495.
 79. Beck B, Richy S, Stricker-Krongrad A. Feeding response to ghrelin agonist and antagonist in lean and obese Zucker rats. *Life Sci*, 2004;76: 473-478.
 80. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Katsuura G, Fujimiya M, Fujino MA, Kasuga M. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut*, 2003;52: 947-952.
 81. Shearman L, Wang SP, Helmling S, Stribling DS, Mazur P, Ge L, Wang L, Klusmann S, Macintyre DE, Howard AD, Strack AM. Ghrelin neutralization by a ribonucleic acid-SPM ameliorates obesity in diet-induced obese mice. *Endocrinology*, 2006;147: 1517-1526.
 82. Kobelt P, Helmling S, Stengel A, Wlotzka B, Andresen V, Klapp BF, Wiedenmann B, Klusmann S, Monnikes H. Anti-ghrelin Spiegelmer NOX-B11 inhibits neurostimulatory and orexigenic effects of peripheral ghrelin in rats. *Gut*, 2006;55: 788-792.
 83. Zorrilla EP, Iwasaki S, Moss J, Chang J, Otsuji J, Inoue K, Meijler MM, Janda KD. Vaccination against weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006;103: 13226-13231.
 84. Holst B, Cygankiewicz A, Jensen TH, Ankersen M, Schwartz TW. High constitutive signaling of the ghrelin receptor—identification of a potent inverse agonist. *Mol Endocrinol*, 2003;17: 2201-2210.
 85. Holst B, Schwartz TW. Constitutive ghrelin receptor activity as a signaling set-point in appetite regulation. *Trends Pharmacol Sci*, 2004;25: 113-117.

ACTIVIDAD FÍSICA DETERMINADA POR PODOMETRÍA EN PACIENTES CON SÍNDROME METABÓLICO

Andrés Bermúdez¹, Mariela Paoli¹.

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes-Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: El síndrome metabólico (SM) es una entidad clínica caracterizada por un elevado riesgo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares. Interesa conocer si existe relación entre la actividad física, medida por podometría, y el diagnóstico de SM y la composición corporal.

Métodos: Se incluyeron 39 pacientes adultos de ambos sexos; se diagnosticó SM en 26 de ellos (Grupo de Estudio) y 13 sirvieron de Grupo Control. El conteo de pasos/día se realizó instalando un podómetro digital durante 7 días. Se realizó examen físico y se determinaron la circunferencia abdominal (CA) y el índice de masa corporal (IMC). La composición corporal se determinó por Bioimpedancia Eléctrica obteniéndose: tasa metabólica basal (TMB), porcentaje de grasa corporal (%GC) y masa magra (MM).

Resultados: Los individuos con SM presentaron un conteo menor de pasos por día en comparación con aquellos sin SM (2813,9±749,2 frente a 4800,6±1012,5 pasos/día; p<0,0001). El IMC, la CA y el %GC fueron más elevados en pacientes con SM. Se observó una correlación negativa del conteo de pasos por día con la TMB (r= -0,341; p=0,033), el IMC (r= -0,674; p=0,0001), el %GC (r= -0,646; p=0,0001) y la CA (r= -0,638; p=0,0001).

Conclusión: El SM se asocia en forma notable con una menor actividad física no estructurada medida por podometría. Se debe considerar la medición por podometría como un método práctico y económico para cuantificar actividad física en individuos y así identificar en forma efectiva personas en condición de riesgo para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares y metabólicas.

Palabras claves: síndrome metabólico, actividad física, podometría.

ABSTRACT

Objective: The metabolic syndrome (MS) is a clinical entity characterized by a high risk of cardiovascular and metabolic complications. It is interesting to know if there is a relationship between physical activity, measured with a pedometer, with the diagnosis of MS and the body composition.

Methods: Thirty-nine adult patients of both sexes were included. MS was diagnosed in 26 of them (Study Group) and the other 13 subjects formed the Control Group. The number of steps per day was obtained by installing a digital pedometer for 7 days. Physical examination was conducted, including abdominal circumference (AC) and body mass index (BMI). The body composition was determined by Electric Bioimpedance, getting basal metabolic rate (BMR), percentage of body fat (% BF) and lean mass (LM).

Results: Individuals with MS showed less number of steps per day compared to those without SM (2813.9 ± 749.2 vs 4800.6 ± 1012.5 steps/day, p <0.0001). The BMI, AC and %BF were higher in patients with MS. There was a negative correlation between steps per day and the BMR (r = -0.341; p = 0.0033), BMI (r = -0.674, p = 0.0001), %BF (r = -0.646, p = 0.0001) and AC (r = -0.638, p = 0.0001).

Conclusion: The MS is associated with less unstructured physical activity measured with a pedometer. Consideration should be taken to pedometer as a practical and economic method for quantifying physical activity in individuals, and thus, effectively identify people at risk for developing cardiovascular and metabolic complications.

Key words: metabolic syndrome, physical activity; pedometer.

Uno de los principales problemas de salud pública hoy día es el impacto que los hábitos de vida actuales han tenido en la aparición de nuevos casos de obesidad y trastornos metabólicos asociados con riesgo cardiovascular¹⁻³. En este contexto ha emergido el diagnóstico de Síndrome Metabólico (SM) como herramienta útil para detectar

alteraciones en etapa muy temprana⁴. En el origen del SM se han implicado varios factores, entre los que se encuentra la actividad física, la cual ha demostrado tener un vínculo con la resistencia a la insulina y el consumo calórico, identificados como relevantes en la etiopatogenia del SM⁵.

Artículo recibido en: Enero 2008. Aceptado para publicación en: Marzo 2008.

Dirigir correspondencia a: Andrés Bermúdez Bohórquez. unidiabetesz@gmail.com.

Las intervenciones terapéuticas que han demostrado mayor efectividad en la prevención de la aparición de Diabetes Mellitus, se han basado en cambios de hábitos de alimentación y de actividad física⁶⁻⁸. Los parámetros de medición de actividad física han sido objeto de revisión y ha resultado muy difícil lograr una estimación objetiva. Algunos investigadores han mostrado buenos resultados con un método muy sencillo y económico como es la determinación de conteo de pasos/día usando un instrumento conocido como podómetro⁹⁻¹². La actividad física no estructurada, que es aquella que se realiza en el desempeño de la vida cotidiana, ha sido la más difícil de cuantificar¹³.

El estudio de USDHHS en 1996, señala la presencia de un elevado porcentaje de sedentarismo, del orden del 25%, en la población norteamericana, con un 50% que no cumple una actividad física de 30 minutos por día la mayoría de los días de la semana¹⁴. En este marco se ha desarrollado la medición por podometría como herramienta para determinar la actividad física no estructurada^{10-13,15,16} y se ha demostrado una correlación positiva entre la medición del número de pasos por día con el tiempo de actividad, y en forma inversa, con el tiempo de sedentarismo e inactividad física^{10,11}.

Por otra parte, recientemente se ha concedido importancia a la determinación de la composición corporal, entendiendo por ella el conjunto de técnicas que sirven para determinar en forma objetiva la cantidad de grasa corporal, entre otras variables útiles¹⁷. Uno de los métodos empleados es la Bioimpedancia Eléctrica, cuyo concepto se basa en aprovechar el principio de conducción eléctrica, y que ha demostrado buena correlación con los estudios de evaluación de composición corporal más costosos, como es la absorciometría de fotón dual (DEXA)^{18,19}.

Tal importancia deriva del hecho que resulta de utilidad diferenciar si un cambio de peso corporal es consistente con variaciones de tejido graso o de tejido magro y de esta manera evitar errores de interpretación de eventuales beneficios de una reducción de peso. Un ejemplo notable es la reducción de peso a expensas de masa magra, lo cual es obviamente inconveniente.

El propósito de este estudio es conocer si existe una relación de la actividad física, determinada por conteo de pasos por podometría, con el diagnóstico de SM y el % de grasa corporal. La importancia radica en la posibilidad de identificar un método práctico y económico para evaluar en gran escala uno de los factores más determinantes en la etiopatogenia del SM, como es el sedentarismo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos:

Se estudiaron 39 pacientes de ambos sexos, 26 con diagnóstico de SM (Grupo de Estudio) de acuerdo a los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF)²⁰ y 13 sin SM (Grupo Control), con un rango de edad de 16 a 63 años, que acudieron a la consulta médica especializada de Endocrinología en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes y el Centro Diagnóstico Atrium, en la ciudad de Mérida, Venezuela

PROCEDIMIENTO Y MÉTODOS

Se practicó examen físico completo, incluyendo la determinación de peso, talla y circunferencia abdominal según técnicas descritas¹. Con estos datos se calculó el índice de masa corporal (IMC: Peso/Talla²). Se hizo medición de presión arterial, según lo estipulado en las guías del VII JNC de Hipertensión Arterial²¹.

Se tomó una muestra de sangre de la vena antecubital, en ayuno no menor de 8 horas, para la determinación de lípidos sanguíneos y glicemia, los cuales se realizaron por métodos enzimáticos. Para la determinación de la composición corporal se utilizó un medidor de Bioimpedancia Eléctrica tetrapolar (Tanita Electronics Model TBF 310A) previa preparación adecuada para la realización de tal examen. La medición de conteo de pasos por día se realizó empleando podómetro digital (Tanita Model PD 636), con medición de pasos durante un período de 7 días consecutivos, posterior a lo cual el conteo total se dividió entre el número de días, para así estimar el promedio de pasos por día. De esta manera, se obtuvo una data representativa de la actividad promedio en el período de una semana.

Para el diagnóstico de SM, se emplearon los criterios recomendados por la Federación Internacional de Diabetes (IDF)²⁰. En los mismos, se define la presencia de SM en base a la coexistencia de obesidad abdominal más dos factores adicionales (lípidicos o no), como son valores elevados de triglicéridos séricos, niveles bajos de colesterol de HDL, hiperglicemia en ayunas y/o hipertensión arterial. Para la definición de obesidad abdominal se empleó la medida de circunferencia abdominal (CA) mayor de 80 cm para mujeres y mayor de 90 cm para hombres. El punto de corte para triglicéridos fue mayor o igual a 150 mg/dL, para colesterol de la lipoproteína de alta densidad menor de 50 mg/dL para mujeres y menor de 40 mg/dL para hombres, para la glicemia en ayunas de 100 mg/dL. Se consideró hipertensión arterial cifras mayores o iguales a 130/85 mmHg.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se presentan en promedio \pm desviación estándar y las categóricas en número y porcentaje. La diferencia entre los promedios se determinó mediante la aplicación del t de Student para muestras independientes; para las variables categóricas se aplicó el chi cuadrado. Para determinar las posibles asociaciones entre las variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson y se aplicó el análisis de regresión logística univariante y multivariante para determinar las variables independientes explicativas del SM como variable dependiente. Se consideró como significativa una probabilidad menor de 0,05.

RESULTADOS

En la tabla I se presentan los datos antropométricos de los participantes. Se observa que el promedio de edad del grupo con SM fue levemente mayor, con una significancia estadística marginal. En ambos grupos predominó el sexo femenino y como era de esperar, el peso, el IMC y la CA fueron significativamente más altos en el grupo con SM ($p=0,0001$ para las tres variables).

Tabla I. Variables antropométricas del Grupo Control (sin Síndrome Metabólico-SM) y el Grupo de Estudio (SM). Promedio \pm desviación estándar.

Variable	Grupo Control n=13	Grupo de Estudio n=26	Valor p
Edad (años)	33,62 \pm 7,78	40,46 \pm 13,31	0,051
Sexo (M/F) n(%)	1(7,7) / 12(92,3)	8(30,8)/18(69,2)	0,11
Peso (Kg)	60,76 \pm 13,98	90,45 \pm 20,09	0,0001
Talla (m)	1,60 \pm 0,04	1,59 \pm 0,07	0,83
IMC ^a (kg/m ²)	23,50 \pm 4,54	35,30 \pm 7,32	0,0001
CA ^b	82,50 \pm 13,28	116,32 \pm 23,04	0,0001

^aÍndice de Masa Corporal; ^bCA: Circunferencia Abdominal

Cuando se compararon los valores promedio de las variables estudiadas en los dos grupos, se obtuvo que la tasa metabólica basal (TMB) (Fig. 1), la CA, el % de Grasa Corporal y la Masa Magra (Fig 2) fueron significativamente mayores en el grupo con SM. En relación a la actividad física, determinada por podometría, el promedio de número de pasos por día fue significativamente menor en el grupo con SM, siendo el valor promedio y DE de 2813,9 \pm 749,2 en comparación con 4800,6 \pm 1012,5 pasos/día en el grupo control ($p=0,0001$)(Fig.3). En el análisis de correlación de Pearson se encontró que la variable actividad física, medida por pasos/día, mostró una correlación negativa estadísticamente significativa

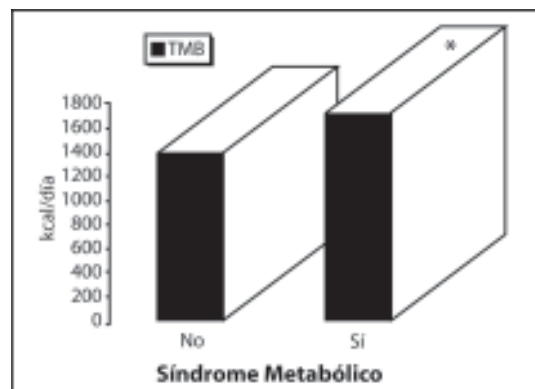


Fig. 1. Valores promedio de la tasa metabólica basal (TMB) en pacientes con y sin Síndrome Metabólico. * $p=0,0001$

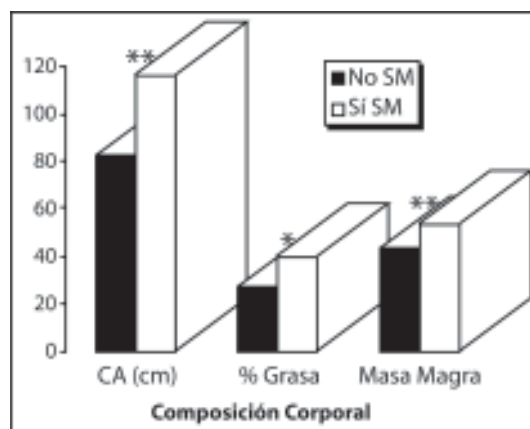


Fig. 2. Valores promedio de circunferencia abdominal (CA), % de grasa corporal y masa magra (Kg) en pacientes con y sin Síndrome Metabólico. * $p=0,001$; ** $p=0,0001$

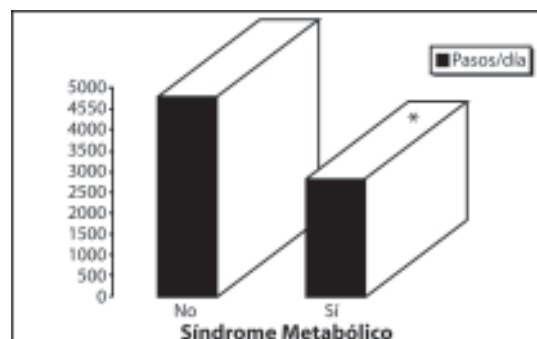


Fig. 3. Valores promedio de actividad física (pasos/día) en pacientes con y sin Síndrome Metabólico. * $p=0,0001$.

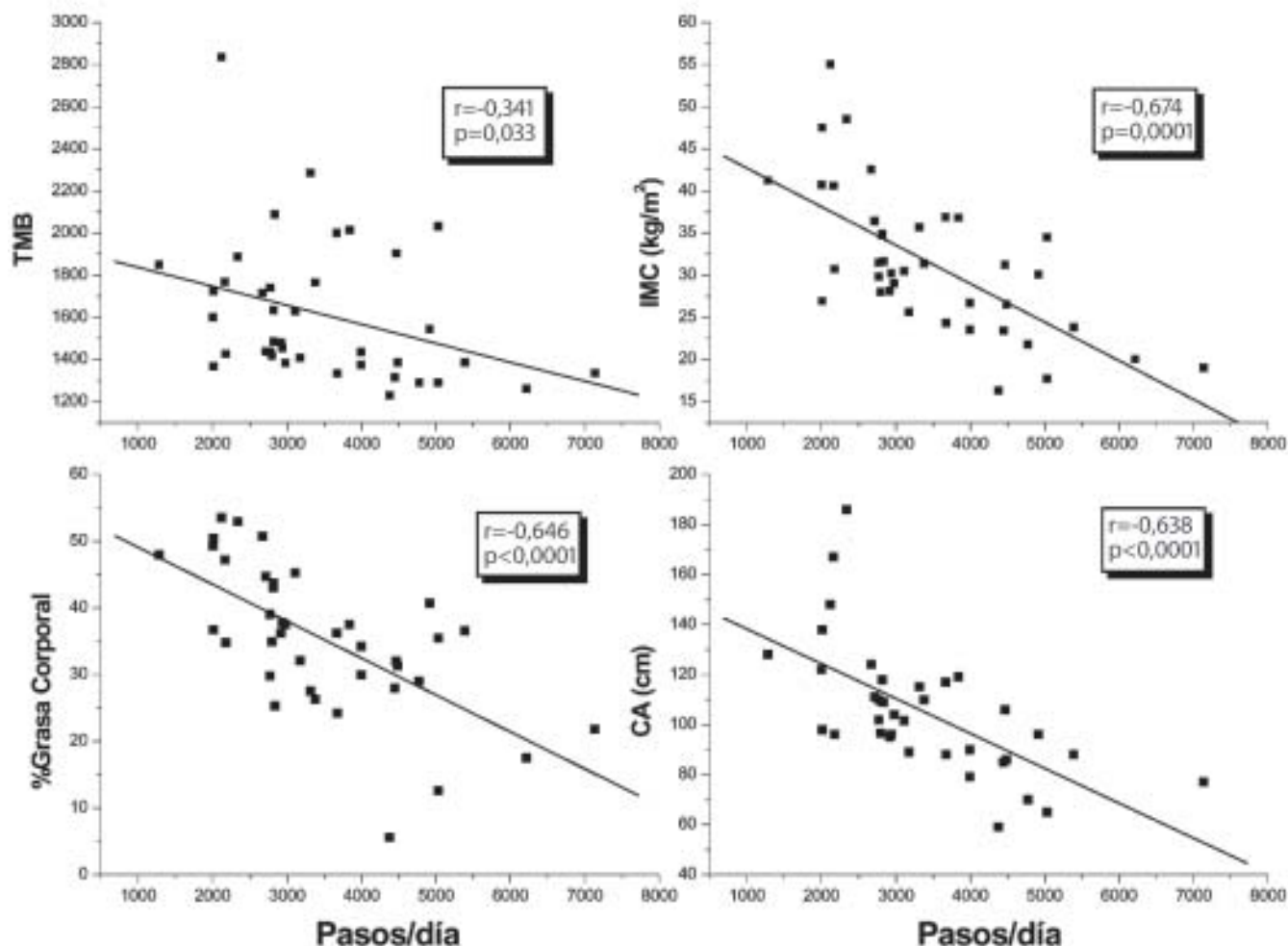


Fig. 4. Correlación de la variable pasos/día con la tasa metabólica basal (TMB), el índice de masa corporal (IMC), el % de grasa corporal y la circunferencia abdominal (CA).

con la TMB ($r = -0,341$; $p = 0,033$), el IMC ($r = -0,674$; $p = 0,0001$), el % de Grasa Corporal ($r = -0,646$; $p = 0,0001$) y la CA ($r = -0,638$; $p = 0,0001$). (Fig. 4) Se aplicó el análisis de regresión logística para determinar las variables explicativas del SM como variable dependiente en la muestra estudiada. Cuando se realizó el análisis univariante, se encontró que fueron significativas la TMB, el IMC, el % Grasa Corporal, la Masa Magra y los pasos/día (Tabla II); no fueron significativas la edad ($p = 0,09$) y el sexo ($p = 0,10$) por lo que no se incluyeron en el análisis multivariante. En el análisis de regresión multivariante se comprobó que las variables TMB, IMC, %Grasa Corporal y Masa Magra perdieron su significancia estadística, mientras que la variable pasos/día continuó manteniendo la significancia ($p = 0,0001$), quedando ésta como variable explicativa del SM, con un R cuadrado de 0,610, esto es, una

Tabla II. Análisis de regresión logística uni y multivariante de las variables relacionadas con la presentación del Síndrome Metabólico como variable dependiente.

Variable Independientes	Univariante Valor p	Multivariante Valor p	
TMB (kcal/día)	0,01	0,09	
IMC kg/m^2	0,004	0,06	
%Grasa Corporal	0,006	0,69	
Masa Magra (Kg)	0,01	0,09	
CA (cm)	0,008	0,05	
Pasos/día	0,002	0,0001	$R^2 = 0,610$ Exp(B) = 1,005

explicación del 61% de los casos y un Exp(B) u Odds Ratio de 1,005, con un intervalo de confianza de 1,001 a 1,008.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de SM se encuentra altamente asociado con anormalidades de tipo metabólico cuya base fisiopatológica es el fenómeno de resistencia a la insulina. Es conocido que la actividad física mejora la sensibilidad a la insulina ya que aumenta la actividad de los GLUT 4, transportadores de glucosa, la actividad de AMP kinasa y la densidad de mitocondrias en el tejido muscular.

En nuestro estudio se obtuvo una asociación significativa entre el número de pasos por día y el diagnóstico de SM. Si bien, dada la naturaleza del diseño del estudio, de tipo transversal, y el limitado número de participantes, no se puede establecer una relación de causalidad, llama la atención la importante correlación entre la actividad física medida por podometría y el diagnóstico de SM, observándose en el análisis de regresión logística que esta variable surge como la de mayor importancia de las estudiadas, donde se incluyen el IMC, la CA, la TMB, el % de grasa corporal y la masa magra.

Considerando la magnitud de la asociación, se debe hacer la inferencia de que existe un notable vínculo entre ambas variables, similar al encontrado en el único estudio realizado acerca de esta asociación, en una población de origen multiétnico residente en los Estados Unidos, en quienes se encontró una mayor asociación con obesidad en los individuos con una medición de menos de 5000 pasos por día, con un alto porcentaje de individuos sanos que mostraba mediciones promedio de más de 9000 pasos por día¹³.

En la actividad física medida por podometría, se aprecia una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. El grupo con SM tiene un valor promedio de casi 1200 pasos/día menos que el grupo control, lo cual establece una diferencia muy notable, que destaca la relación entre sedentarismo y SM observada en el presente análisis. Los estudios realizados hasta la fecha no han llegado a un acuerdo del número de pasos por día suficientes para obtener un beneficio en términos de salud, sin embargo se debe hacer énfasis en la observación de que los contajes realizados en nuestra población son significativamente menores de los valores propuestos como recomendables por otros autores, en los que se considera aceptable una medición entre 5000 y 9999 pasos/día²².

En consecuencia, tomando en cuenta que el diagnóstico de SM es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones posteriores, su fuerte correlación con baja actividad física podría incrementar su poder predictivo para el desarrollo

de complicaciones cardiovasculares y metabólicas. Si se considera el SM como enfermedad, sería posible establecer que el sedentarismo es un factor de riesgo para el desarrollo de la misma y, en virtud de ello, programar estrategias de tratamiento precoz que involucren la actividad física, de manera que se obtengan beneficios en etapas subclínicas de la enfermedad.

De igual manera, se debe destacar la correlación inversa de la variable pasos por día con el IMC, la CA, el % de grasa corporal y la TMB lo que sugiere una mejoría de estas variables en la medida que aumenta el número de pasos por día; similar a lo encontrado en otros estudios observacionales y de intervención con utilización de cuantificación de pasos por día medido por podometría²³⁻²⁶.

Más interesante aún es el hecho de que la podometría puede realizar esta evaluación de actividad no estructurada en condiciones que no requieren un costo excesivo en tiempo y dinero, lo que lo hace muy atractivo para la utilización en forma cotidiana en la práctica clínica, que trasciende de lo experimental y se puede convertir en un instrumento básico para la difícil evaluación de la actividad física no estructurada. El bajo costo, la naturaleza ambulatoria y no invasiva, incrementan el valor de este método para evaluar grandes poblaciones¹⁰.

La utilización de un método que demuestre su efectividad en evaluar individuos a riesgo de desarrollar complicaciones cardiovasculares y metabólicas debe ser considerada como una herramienta útil en la práctica clínica de rutina, pues, además de proporcionar información crucial para el diagnóstico, se ha demostrado que induce cambios positivos en la conducta ulterior de los individuos^{26,27}.

Aunque el grupo con diagnóstico de SM muestra mayor edad que el grupo control, de manera no significativa, lo cual es cónsono con el hallazgo de los estudios poblacionales generales⁴, en nuestra muestra, las edades entre los dos grupos no se observan muy disímiles, y en términos generales hablan de una población relativamente joven, siendo apenas dos sujetos mayores de 60 años. Esto explica el hallazgo de que en la asociación entre el diagnóstico de SM y el contaje de pasos por día, la edad, no tuviera una influencia importante.

Se encontró un valor más elevado de % de grasa corporal en el grupo con SM, lo cual está en perfecta correlación con la fisiopatología del síndrome, donde la presencia de una cantidad excesiva de grasa corporal, especialmente de localización abdominal, genera una serie de eventos de activación de

mediadores inflamatorios que llevan al fenómeno de resistencia a la insulina e incremento del riesgo cardiovascular y metabólico característico del síndrome¹.

En conclusión, el SM se asoció en forma notable con una menor actividad física no estructurada medida por podometría. La medición de actividad física por podometría representa una herramienta útil, práctica y económica para la determinación de actividad física en individuos con SM. Se deben realizar estudios para determinar si un seguimiento de medidas terapéuticas tempranas y oportunas con la medición de actividad física determinada por podometría, puede modificar el riesgo de presentar diagnóstico de SM y prevención de enfermedad metabólica y cardiovascular

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults – The Evidence Report. *Obesity Res.* 1998; 6: 51S - 209S.
2. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnsons CL. Prevalence and Trends in Obesity among US Adults, 1999 - 2000. *JAMA* 2002; 288: 1723 -1727.
3. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnsons CL. Prevalence and Trends in Overweight among US children and adolescents, 1999 - 2000. *JAMA* 2002; 288: 1728 - 1732.
4. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C, American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute / American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433 - 438.
5. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA,, American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute, American Diabetes Association. Clinical Management of Metabolic Syndrome: report of the American Heart Association / National Heart, Lung and Blood Institute / American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109: 551 - 556.
6. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Paikka P, Kreinainen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 Diabetes Mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1343 - 1350.
7. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or Metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346:393-403.
8. NHLIB Obesity Education Initiative. The practical guidelines for Identification, Evaluation and Treatment of Overweight in Adults. Año 2003. Disponible en www.nhlbi.nih.gov/guidelines/obesity/ob_home.htm. Accesado el 19/07/2006
9. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon C, Liu S, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Manson JE. Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. *Ann Intern Med* 2001; 134: 96 - 105.
10. Schutz Y, Weinsier R, Hunter G. Assessment of Free-living physical activity in humans: an overview of currently available and proposed new measures. *Obesity Res* 2001; 9: 368-379.
11. Tudor-Locke C, Williams JE, Reis JP, Pluto D. Utility of pedometers for assessing physical activity: convergent validity. *Sports Med.* 2002; 32: 795.
12. Tudor-Locke CE. Taking steps toward increased physical activity: using pedometers to measure and motivate. *Res Dig* 2002; 3: 1-8.
13. Tudor-Locke C, Ainsworth BE, Whitt MC, Thompson RW, Addy CL, Jones DA. The relationship between pedometer-determined ambulatory activity and body composition variables. *Int J Obes Relat Disord.* 2001; 11: 1571.
14. Eden KB, Orleans TC, Mulrow CD, Pender NJ, Teutch SM. Does counseling by physicians improve physical activity? A summary of the evidence from the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 22: 320.
15. Van Wormer, J. Pedometers and E-brief counseling: increasing physical activity for overweight adults. *J of Appl Behav Anal;* 2004, 37: 421.
16. Tharlon W, Yokota M, Buller M, DeLany J, Hoyt R. Total energy expenditure estimated using a foot-contact pedometer. *Med Sci Mon;* 2004, 10: CR504.
17. Bjorntorp P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diabetes Care* 1991; 14: 1132-1143.
18. Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, Hanson J. Dual-energy x-ray absorptiometry for total-body and regional bone mineral and soft-tissue composition. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1106.
19. Zepeda MA, Velázquez A, Irigoyen ME. Técnica de Bioimpedancia Eléctrica: fundamentos teórico-metodológicos para el estudio de la composición corporal. *Nutrición Clínica* 2001; 4: 29.
20. International Federation of Diabetes. The IDF Consensus Worldwide Definition of Metabolic Syndrome. 2004. Disponible en www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf. Accesado el 14/07/06.
21. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of The Joint National Committee of Prevention,

- Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206.
22. Tudor-Locke C, Bassett DR Jr. How many steps are enough? Preliminary pedometer indices for public health. *Sports Med* 2004; 34: 1.
 23. Chan C, Spangler E, Valcour J, Tudor-Locke C. Cross sectional relationship between pedometer determined activity to indicators of health. *Obesity Res* 2003; 11: 1563.
 24. Jensen G, Roy M, Buchanan A, Berg M. Weight loss intervention for obese older women: improvements in performance and function. *Obesity Res* 2004; 12: 1814-1820.
 25. Sugiura H, Sugiura H, Kagima K, Mirbod S, Iwata H, Matsouka T. Effect of long term moderate exercise and increase in number of daily steps on serum lipids in women: randomized controlled trial. *BMC Women Health* 2002; 2: 3.
 26. Richardson C, Brown B, Foley S, Dial K, Lowery J. Feasibility of adding pedometer feedback to nutritional counseling for weight loss. *J Med Internet Res* 2005; 7: e56.
 27. Stovitz S, Van Wormer J, Bruce C, Bremer K. Pedometers as a means to increase ambulatory activity for patients seen at a family medicine clinic. *J Am Board Med Pract* 2004; 18: 335.

PUBERTAD PRECOZ MIXTA SECUNDARIA AL DIAGNÓSTICO TARDÍO DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA. Caso Clínico

Jorge Chirinos¹, Yajaira Briceño¹, Nolis Camacho², Mariela Paoli¹.

¹Unidad de Endocrinología, ²Unidad de Crecimiento y Desarrollo Infantil. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes-Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Presentar el caso de un niño con pubertad precoz diagnosticada tardíamente y sus consecuencias.

Caso Clínico: Escolar masculino de 7 años 11 meses de edad que ingresa a la emergencia pediátrica por vómitos, diarrea y signos de deshidratación. La madre refiere aparición de caracteres sexuales secundarios desde los 5 años de edad. Se observa un volumen testicular prepuberal (2,5 mL), valores elevados de 17-hidroxiprogesterona y de testosterona, prueba inicial de estimulación con GnRH con respuesta prepuberal, edad ósea muy adelantada (14 años), predicción de talla final de 147 cm, con potencial genético de talla de 168 cm. Se diagnosticó hiperplasia suprarrenal congénita y se inició tratamiento con hidrocortisona. Posteriormente, el niño presentó un aumento del volumen testicular (8 mL) y una prueba de GnRH con respuesta puberal, por lo que se asoció el tratamiento con análogo de GnRH. Se trata de una pubertad precoz periférica que desencadenó secundariamente una pubertad precoz central.

Conclusiones: Los esteroides sexuales producidos periféricamente pueden acelerar la maduración del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal y producir una pubertad precoz de etiología mixta (periférica y central). El diagnóstico y tratamiento precoz podría disminuir las consecuencias sobre la talla y el desarrollo sexual.

Palabras claves: Pubertad, pubertad precoz periférica, pubertad precoz central.

ABSTRACT

Objective: To present the case of a boy with a late diagnosis of precocious puberty and its consequences.

Case Report: A boy of 7 years and 11 months enters the paediatric emergency room with vomiting, diarrhoea and signs of dehydration. His mother referred appearance of secondary sexual characters since he was 5 years old. A prepubertal testicular size (2,5 mL) was observed, with high values of 17-hydroxiprogesterone and testosterone, a prepubertal response in the stimulation test of GnRH, a very advanced bone age (14 years) and a predicted adult height of 147 cm with a target height of 168 cm. The diagnosis of congenital suprarenal hyperplasia was done and the treatment with hydrocortisone was initiated. Subsequently, the patient showed an increase of the testicle volume (8 mL) and a pubertal response in the test of GnRH. In this moment, the treatment with GnRH analogue was associated. This is a peripheral precocious puberty that secondarily triggered a central precocious puberty.

Conclusions: The sex steroids peripherally produced may accelerate the maturation of the hypothalamus- hypophysogonadal axis getting to a mixed aetiology of the precocious puberty (peripheral and central). The early diagnosis and treatment could reduce the impact on the height and sexual development.

Key Words: Puberty, peripheral precocious puberty, central precocious puberty.

La pubertad es un proceso complejo secundario a la activación y maduración del eje hipotálamo-hipofiso-gónada (HHG). En su desarrollo intervienen factores genéticos y ambientales¹. La pubertad precoz se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios en una edad cronológica inferior en más de 2,5 desviaciones estándar a la media de la población. La pubertad precoz es mucho más frecuente en la niña que en el niño, en una proporción 23:1. En la niña es más frecuente la

pubertad precoz idiopática (95%), mientras que en más del 50% de los varones la pubertad precoz es debida a un proceso orgánico². La causa más frecuente de pubertad precoz (PP) es la activación del eje HHG o pubertad precoz central (PPC), existiendo una pubertad precoz periférica (PPP) por incremento de esteroides sexuales, no regulados por gonadotropinas, y una forma mixta, de inicio periférico y desencadenamiento posterior de una PPC. La PP, por la exposición temprana a niveles

Artículo recibido en: Enero 2008. Aceptado para publicación en: Febrero 2008.

Dirigir correspondencia a: Dr. Jorge Chirinos. jorgechirinos@hotmail.com.

elevados de estrógenos, puede llevar a la afectación de la talla adulta por el cierre precoz de las epífisis, y, si el diagnóstico y tratamiento no son precoces, también puede conllevar importantes implicaciones psicológicas y sociales. El tratamiento se basa en el uso de análogos de GnRH en la PPC y en terapia frenadora de la síntesis y acción de los esteroides sexuales, así como el tratamiento de la causa, en la PPP³.

CASO CLÍNICO

Se trata de escolar masculino de 7 años 11 meses de edad, quien inició su enfermedad actual desde los 5 años de edad caracterizada por aparición de caracteres sexuales secundarios dados por vello axilar y púbico. La madre consulta a facultativo quien no da importancia al hallazgo. Ingres a la emergencia pediátrica por vómitos, diarrea y signos de deshidratación. Al examen físico se encuentra paciente en regulares condiciones, palidez cutáneo-mucosa acentuada, mucosa oral seca. Antropometría: Peso: 25,2 kg (pc 50-75); Talla: 137 cms (pc 90); IMC: 14 Kg/m². Signos vitales: Fc: 107x', Fr: 20x', TA: 89/59 mmHg. Presencia de vello axilar (Fig. 1), genitales masculinos con caracteres puberales, vello púbico tanner III- IV, pene de 8 cm de longitud y 7,5 cm de grosor (Fig. 2), escroto pigmentado, ambos testículos en bolsas escrotales con volumen de 2,5 ml (prepuberales). Se realizan exámenes de laboratorio que reportan: hemoglobina: 14,9 g/dL, hematocrito: 44,7%, glóbulos blancos: 6.000, segmentados 20%, linfocitos 59%, eosinófilos 19%. Glicemia: 79mg/dL, sodio: 135mEq/L, potasio: 3,2mEq/L. TSH: 1,09 uU/mL (VN: 0,4-4,0), T4L: 1,32ng/mL (VN: 0,8-2,0), cortisol: 3,56ug/dL (VN: 5-25), 17-hidroprogesterona



Fig. 1. Vello axilar del paciente



Fig. 2. Vello púbico y pene del paciente

(17-OHP): >12ng/mL (VN: 0,19-1,82), dehidroepian-drosterona sulfato: 136ug/dL (VN: 35-430). Se realiza prueba de estimulación con GnRH, obteniendo una respuesta prepuberal (Tabla I). Ultrasonido abdominal sin alteraciones. Ultrasonido testicular: testículo derecho: longitud 3,30 cms, Ap 1,40 cms, transverso 2,25 cms, volumen 5,2 ml; testículo izquierdo: longitud 3,20 cms, Ap 1,34 cms, transverso 2,11 cms, volumen 4,4. Edad ósea: 14,0 años (Atlas de Greulich y Pyle). Predicción de talla final: 148 cm. Potencial genético de talla: 168 cm. Con los datos clínicos de presencia de caracteres sexuales secundarios en un niño menor de 9 años, sin aumento de volumen testicular, niveles bajos de cortisol, altos de 17 OHP y escasa respuesta de LH y FSH a la estimulación con GnRH, se hace diagnóstico de pubertad precoz periférica debido a hiperplasia suprarrenal congénita, que se diagnostica tardíamente. Se inicia tratamiento con hidrocortisona endovenosa en la fase aguda, posteriormente se indica tratamiento con hidrocortisona vía oral. Durante el seguimiento, en vista de la progresión de los signos de pubertad, a pesar del tratamiento, con aumento del volumen testicular (8 mL), se solicita una segunda prueba de estimulación con GnRH, a los 17 meses de la primera (Tabla I), la cual resulta con respuesta puberal, por lo que se inicia tratamiento con análogo de GnRH,

Tabla I: Pruebas de estimulación con GnRH

Pruebas de GnRH	FSH basal (mU/mL)	FSH 30 min	FSH 60 min	LH basal (mU/mL)	LH 30 min	LH 60 min
Inicial	0,80	1,43	1,45	0,21	0,91	1,00
Después de 17 meses	4,50	6,60	6,60	5,58	28,54	25,14

Triptorelina (Decapeptyl, amp 3,75 mg) a dosis de 100 ug/kg/mes en forma intramuscular. Se logra detener la progresión de los caracteres sexuales secundarios, sin embargo, debido a su desarrollo sexual, el niño no se deja ver de sus compañeros y se inhibe de usar prendas de vestir que hagan notorio su desarrollo. También se logró desacelerar la maduración esquelética, sin embargo no se espera gran beneficio sobre la talla final lo cual se evidencia por la predicción de talla final, mucho menor al potencial genético de talla del niño. Son consecuencias que se hubieran podido minimizar de haberse realizado un diagnóstico y tratamiento temprano.

DISCUSIÓN

La pubertad es un periodo de transición entre la infancia y la edad adulta durante la cual se desarrollan los caracteres sexuales secundarios, se produce un crecimiento longitudinal rápido que termina al fusionarse las epífisis óseas y se obtiene la talla final⁴. Culmina el proceso con el logro de la capacidad de fertilidad y eventualmente con la reproducción⁵. El hipotálamo secreta de forma pulsátil la hormona hipotalámica liberadora de gonadotropinas (GnRH) que a su vez, induce un aumento de la síntesis y la secreción de las gonadotropinas adenohipofisarias (LH y FSH) con la consiguiente estimulación de la esteroidogénesis y de la gametogénesis gonadal (ovario o testículo), que conducirá al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, a los cambios morfológicos característicos de cada sexo y a la capacidad de eventual reproducción⁶⁻⁷.

En los niños, el cambio puberal se inicia con aumento del vello pubiano (pubarquia), originado por la secreción de andrógenos suprarrenales (adrenarquia), posteriormente se produce incremento del volumen testicular, aumento del vello corporal y el característico cambio del tono de voz. Aumenta el número de erecciones espontáneas y finalmente aparece la espermiogénesis⁴.

La pubertad precoz se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios en una edad cronológica inferior a más de 2,5 desviaciones estándar de la media de la población. La definición clásica considera a la pubertad precoz aquella que aparece antes de los ocho años en las niñas y de los nueve años en los varones, basándose en los estudios previos de Marshall y Tanner²⁻⁴.

La pubertad precoz se clasifica en:

1. Pubertad Precoz Central (PPC) o dependiente de la hormona liberadora de gonadotropinas, que es la que sigue la misma cronología de aparición

de los hitos puberales que la pubertad normal, supone el 80% de ellas y es más frecuente en la niñas.

2. Pubertad Precoz Periférica (PPP) o pseudopubertad precoz, secundaria a la secreción de esteroides sexuales independientemente de las gonadotropinas hipofisarias. La fuente de estos esteroides puede ser exógena o endógena, gonadal o extragonadal.

3. Pubertad Precoz Mixta (PPM) o combinada, cuando una PPP, mantenida durante un tiempo determinado, es capaz de producir una impregnación esteroidea hipotalámica, poniendo en marcha la liberación pulsátil de GnRH que dará lugar a una PPC⁸⁻⁹.

La pubertad precoz periférica se caracteriza por el desarrollo de caracteres sexuales secundarios junto a valores elevados de esteroides sexuales, sin que exista activación del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal y se puede clasificar en isosexual o heterosexual dependiendo de si están asociadas a desarrollo concordante con el sexo del paciente o no¹⁰.

En contraste con lo que ocurre en la pubertad precoz central, en la pubertad precoz periférica los signos puberales no se suceden en la secuencia característica de la pubertad fisiológica, por lo tanto en el varón puede desarrollarse un cuadro de virilización sin que exista previamente crecimiento testicular¹⁰.

La hiperplasia suprarrenal congénita, en el 95% de los casos debida a deficiencia de la enzima 21 ± hidroxilasa, es la causa más frecuente de pubertad precoz periférica en el varón. El bloqueo de la 21 α hidroxilasa en la zona fascicular de la corteza suprarrenal y la deficiencia de cortisol, inducen un aumento compensador de ACTH, con aumento de los metabolitos previos al bloqueo (17 – hidroxiprogesterona: 17-OHP) y de los esteroides producidos en las vías metabólicas no afectadas (andrógenos suprarrenales)¹¹.

En la hiperplasia suprarrenal congénita se presenta un déficit moderado a severo de cortisol, con una producción variable de aldosterona y una hiperproducción de andrógenos. El hiperandrogenismo, que se evidencia en la infancia, se manifiesta por la aparición precoz de vello pubiano, el aumento de tamaño del pene con tamaño prepupal de testes, la talla alta para su edad y la edad ósea avanzada que puede limitar la talla final¹², presentes en nuestro paciente. Son manifestaciones que usualmente llaman la atención de los padres y corresponde al médico general o pediatra orientar adecuadamente al paciente para hacer un diagnóstico rápido y un tratamiento efectivo

temprano para evitar o disminuir consecuencias sobre la talla y el área psico-social del niño.

El estudio de laboratorio en los pacientes con pubertad precoz periférica demuestra que los valores basales de gonadotropinas son prepuberales y el estímulo con GnRH no aumenta la secreción de gonadotropinas por la glándula pituitaria, sin embargo estos pacientes tienen valores elevados de esteroides sexuales. Como no existe activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal estos pacientes no deben recibir tratamiento con análogos de GnRH. Es importante recordar que la pubertad precoz periférica puede desencadenar secundariamente una pubertad precoz central debido a que los esteroides sexuales pueden acelerar la maduración del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal y producir una pubertad de etiología mixta¹⁰⁻¹². En el caso que se presenta, el exceso de andrógenos adrenales debidos a la hiperplasia adrenal, además de producir los caracteres sexuales secundarios en el niño, desencadenaron una maduración del eje, una respuesta puberal a la GnRH y un aumento del volumen testicular, es decir, una pubertad precoz central. En este momento está indicado añadir el análogo de GnRH al tratamiento que venía recibiendo con hidrocortisona.

El tratamiento de la pubertad precoz estará dirigido a la patología de base. El tratamiento en la infancia del defecto de la 21-hidroxilasa es la hidrocortisona oral en la dosis mínima efectiva (10-15 mg/m²/día), fraccionada en 2-3 tomas. La dosis se individualiza para evitar la progresión de la virilización por infratratamiento o los síntomas cushingoides que derivan del sobretatamiento. Los niños afectados con edad ósea puberal (>12 años) pueden secundariamente presentar pubertad precoz central y necesitar tratamiento combinado con análogos de GnRH¹¹⁻¹³, como sucedió en el caso que se presenta. La supresión del eje HHG lleva a un enlentecimiento de la progresión puberal junto a una disminución de la velocidad de crecimiento y de la maduración esquelética, con el objetivo de mejorar la talla final. En general, aunque se mejora el pronóstico de talla adulta, ésta suele quedar por debajo de su potencial genético. Existen distintos tipos de análogos agonistas de GnRH. Actualmente en la clínica se utilizan los de depósito, que se inyectan cada 21 a 28 días: Leuprorelina (Luprón® 3.75 mg) a una dosis de 150-200 mcg/kg/mes o Triptorelina (Decapeptyl® y Gonapeptyl® 3.75 mg) a una dosis de 80-100 mcg/kg. Recientemente se han introducido los análogos agonistas de GnRH depot que se administran cada 3 meses (Leuprorelina 15 y 11.25 mg y Goserelina 16 y 10.8 mg)¹⁴⁻¹⁶.

CONCLUSIÓN

La pubertad precoz es una entidad que puede traer consecuencias, como es una talla final muy baja, menor a la que potencialmente, por la talla familiar, podría obtener el niño, así como trastornos del área psico-social, secundarios al desarrollo sexual en el niño aún inmaduro. Estas consecuencias pueden ser evitadas, o al menos minimizadas, si se realiza un diagnóstico temprano y se instaura un tratamiento específico y efectivo lo más pronto posible. Son muchas las posibles causas de la pubertad precoz, tanto periférica como central, por lo que se debe realizar un protocolo adecuado de estudio, tanto clínico como paraclínico para llegar verdaderamente al diagnóstico etiológico y poder ofrecer un tratamiento apropiado, el cual debe ser realizado por el especialista del área. Es muy importante la orientación que puede ofrecer el médico que por primera vez atiende al niño con algunas de estas manifestaciones de pubertad precoz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perez- Lopez A, Prieto- Salcedo M. Trastornos de la pubertad. *Bol Pediatr* 2006;46: 265-272.
2. Klein KO. Precocious puberty: Who has it? Who should be treated? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:411-414.
3. Anderson SE, Must A. Interpreting the continued decline in the average age at menarche: results from two nationally representative surveys of U.S. girls studied 10 years apart. *J Pediatr* 2005;147:753-760.
4. Rodríguez-Sánchez A, Rodríguez-Arno J, Rodríguez-Arno M. Pubertad precoz. En Pombo, M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Tercera Edición. McGraw – Hil. Interamericana, Madrid, España, S.A.U: 2002: 719-741.
5. Brunner HG, Otten BJ. Precocious puberty in boys. *N Engl J Med* 1999;341:1763- 1765.
6. Behrman R, Kliegman R, Arvin A. Trastornos de la pubertad. En Nelson: *Tratado de Pediatría*. 16ª Edición. Mc Graw Hill Interamericana, Madrid, España, 2000:1967-1975.
7. Menenghello J, Fanta E, Paris E. Pubertad precoz. En *Pediatría Menenghello*. Quinta Edición. Editorial Médica Panamericana. 1997:1901-1905.
8. De Sanctis V, Corrias A, Rizzo V. Aetiology of central precocious puberty in males: the results of the Italian Study Group for Physiopathology of Puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:Suppl 1:687-693.
9. Chemaitilly W, Trivin C, Adan L, Galla V, Sainte-Rose C, Braune R. Central precocious puberty: clinical and laboratory features. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54: 289-294.
10. Cassorla F, Corner E. T. Pubertad precoz y adelantada. En *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Segunda Edición. Ediciones Doyma, Madrid, España: Octubre 2000:867-881.

11. Miller WL. Pathophysiology, genetics and treatment of hyperandrogenism. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 375-395.
12. Eugster E, Pescovitz O. Precocious puberty. En *Endocrinology*. Fifth Edition. Elsevier Saunders. United States of America: 2006:2831-2846.
13. Lombroso S, Paris F, Sultan C. Activating Gs alpha-mutation: Analysis of 113 patients with signs of McCune Albright Syndrome. A European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2107-2113.
14. Heger S, Partsch CJ, Sippell WG. Long-term outcome after depot gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of central precocious puberty: Adult height, body proportions, body composition, bone mineral density, and reproductive function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4583-4590.
15. Lazar L, Kauli R, Pertzalan A, Phillip M. Gonadotropin-suppressive therapy in girls with early and fast puberty affects the pace of puberty but not total pubertal growth or final height. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2090-2094.
16. Brito V, Lactronico A, Arnhold I, Mendonca B. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52:18-31.