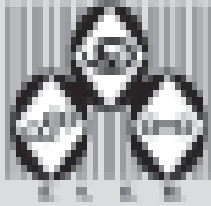


Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 1 Número 1 : 2003 ISSN: 1690-3110



Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo



**SOCIEDAD
VENEZOLANA
DE ENDOCRINOLOGÍA
Y METABOLISMO**

Junta Directiva SVEM
Período 2001-2003

Presidente

Dra. Ilgora Pizzolante de Aguilera

Secretaria

Dra. Elsy Velázquez Maldonado

Tesorera

Dra. Ileana Malagola de Selle

Vocales

Dra. Ruth Mangupli

Dra. Evelin Martínez de Hurtado

Colegio Médico del Edo. Miranda,
Av. El Golf, Urb. El Bosque. Caracas

1050 - Venezuela

e-mail: svem@cantv.net

www.svem.org

**REVISTA
VENEZOLANA
DE ENDOCRINOLOGÍA
Y METABOLISMO**
(Órgano de divulgación de la S.V.E.M.)

Comité Editor

Editor-Director

Dr. Jesús A. Osuna C.

Editor de Producción

M.Sc. Gabriela Arata de Bellabarba

Editores Asociados

Dra. Elsy Velázquez Maldonado

Dra. Mariela Paoli de Valeri

Dra. Lilia Uzcátegui

Secretaria

Lic. Vanessa Villarroel

Mérida - Venezuela

e-mail: josunac@cantv.net

Fax: (58 274) 263.14.62

Revista Arbitrada

Depósito legal

pp.200202ME1390

ISSN: 1690-3110

Arte Digital

Electro Texto C.A. 0414-743.42.15

Impresión

Editorial Venezolana C.A.

REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

Volumen 1 Número 1 Febrero 2003

CONTENIDO

Editorial

EL INICIO DE NUESTRA REVISTA

Jesús A. Osuna C.

1

Revisiones

DISLIPIDEMIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Mariela Paoli-Valeri

2

HORMONAS SEXUALES Y HUESO

Jesús A. Osuna C.

9

Artículos

RELACIÓN ENTRE LEPTINA Y HORMONAS TIROIDEAS
EN NIÑOS SANOS Y CON SÍNDROME DE DOWN

Gabriela Arata-Bellabarba, Vanessa Villarroel,

Angela Arias, Maria Briceño, Virginia López,

Denise Maman, Mariela Paoli-Valeri.

17

Casos Clínicos

AMENORREA PRIMARIA-GALACTORREA ASOCIADA A
HIPERPROLACTINEMIA CON SÍNDROME DE SILLA

TURCA VACÍA PRIMARIO

Elsy María Velázquez Maldonado

21

La SVEM informa

25

Instrucciones a los autores

La revista venezolana de endocrinología y metabolismo publica editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, comunicaciones breves, cartas dirigidas al editor e instantáneas. El original, 2 fotocopias del manuscrito y un disquete (de 3,5-Microsoft Word) con el texto completo se remitirán al Dr. Jesús A. Osuna Ceballos, Editor-Jefe de la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo: Av. 16 de Septiembre, IAHULA, Nivel Mezzanina, Unidad de Endocrinología, Mérida 5101-A, Venezuela. Teléfono y Fax: 58-274-2631462; e-mail: josunac@cantv.net. Se acompañará de una carta de presentación en la que conste la aceptación de su envío por parte de todos los autores, la de no haber sido publicado anteriormente ni haber sido enviado simultáneamente a otra revista. El editor se reserva el derecho de hacer revisiones tendientes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

Normas Editoriales:

El manuscrito será preparado en computadora, escrito en español, en hojas tamaño carta, a 1,5 espacio, con letra times y tamaño 12. Los trabajos de **revisión bibliográfica** tendrán títulos y subtítulos acordes con el contenido, extensión máxima 15 páginas. Las secciones para la presentación de un caso clínico serán: introducción, caso clínico, discusión y su extensión máxima será de 5 páginas. El **artículo original** tendrá una extensión máxima de 15 páginas: página del título, resumen en español y en inglés (abstract), introducción, métodos, resultados, discusión, referencias, agradecimientos, tablas, ilustraciones o figuras y las leyendas de las ilustraciones debidamente identificadas. La primera página contendrá el título del artículo, conciso, e informativo; nombre y apellido de cada autor y su afiliación institucional; la dirección postal, teléfono, Fax, e-mail del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia y el título abreviado que no pase de 40 caracteres. Luego las páginas del resumen en español y en inglés, con un máximo de 200 palabras y con subtítulos: a.- Objetivos; b.- Procedimientos (selección de sujetos, métodos de observación y análisis); c.- Resultados (datos específicos) y d.- Conclusiones. Al final del resumen se darán de tres a 10 palabras o frases cortas clave. A continuación las secciones del texto: **Introducción:** resume los antecedentes que fundamentan el estudio y exprese claramente el propósito del trabajo; mencione las referencias estrictamente pertinentes y debidamente actualizadas. **Métodos:** si es un trabajo experimental describa claramente: selección de sujetos, protocolo experimental, métodos utilizados y análisis estadístico. En los estudios clínicos señalar si se han tenido en cuenta los criterios éticos aprobados por la comisión correspondiente del centro, en que se realizó el estudio o si se han respetado los acuerdos de la declaración de Helsinki. **Resultados:** preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de las tablas o de las ilustraciones. **Discusión:** no repita la información ya presentada en las secciones anteriores. Explique el significado de los resultados, sus limitaciones y su relación con otros estudios pertinentes. Haga énfasis en los aspectos nuevos e importantes

del estudio y en las conclusiones que de ellos se derivan.

Establezca el nexo entre los objetivos y los resultados, pero absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que no estén completamente respaldadas por los datos. Cuando sea apropiado puede incluir recomendaciones.

Referencias bibliográficas: pertinentes y actualizadas; citadas con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. **Artículos de revistas:** se darán los apellidos e iniciales del nombre de todos los autores. ejm. Herrero R, Brinton L, Hartge P, Reeves W, Brenes M, Urcuyo R. Determinants of the geographic variation of invasive cervical cancer in Costa Rica. Bull Pan Am Health Organ 1993; 27:15-21. **Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista:** ejm. World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1992;70:17-23. **Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios** etc. Ejm. Koeberle F. Pathologic anatomy of entero-megaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103. **Libros y otras monografías:** de autores individuales: ejm.: Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217. Un capítulo: ejm.: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472. **Sitios en Internet:** Pritzker Tj. An early fragment from Central Nepal [Internet site]. Disponible en: <http://www.ingress.com/~astarnart/pritzker/pritzker.htm> Accedido 08/06/1995. **Tablas:** deben presentarse, a doble espacio, en hoja aparte, numerada consecutivamente con números romanos, asignándole un título breve y claro. EL encabezamiento de cada columna debe incluir la unidad de medida y ser lo más breve posible; debe indicarse claramente la base de las medidas relativas (porcentajes, tasas, índices) cuando estas se utilizan. La significancia estadística se denotará con los siguientes símbolos: *, **, †, ‡. Las llamadas a notas al pie de la tabla se harán mediante letras colocadas como exponentes ("voladitos"), en orden alfabético; no se utilizarán con este propósito cifras, asteriscos ni ningún otro símbolo. Se recomienda el autoformato: Word, Básico 1. **Figuras:** gráficos, diagramas, dibujos lineales, mapas, fotografías (blanco y negro, papel satinado, nítidas y de alto contraste), deberán ser identificadas en el reverso. No se pondrán notas a pie de figura, pero se identificará la fuente si se ha tomado de otra publicación. Los títulos de todas las figuras se anotarán en orden numérico en una hoja de papel independiente. EL límite máximo de tablas más figuras no debe exceder de seis. **Abreviaturas:** definir cada una de ellas la primera vez que aparezca en el texto, seguido de la sigla o abreviatura entre paréntesis. Se expresarán en español excepto cuando correspondan a denominación internacional. **Unidades de medida:** Se utilizarán las unidades del Sistema Internacional (SI).

EL INICIO DE NUESTRA REVISTA. Editorial

Jesús A. Osuna C.

El 10 de Julio del año 1957 se constituyó la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM), instalándose oficial y solemnemente el 29 de Agosto del mismo año. El Doctor Miguel Ruíz Guía fue su primer Presidente, acompañado en esa misión pionera, en la primera Junta Directiva, por otros muy distinguidos profesionales de la medicina, los Doctores José Rafael Rangel, Enrique Pimentel Malausena, Arnobio Padua Coronil, Eduardo Coll García, Marcel Roche y Francisco De Venanzi. Este recuerdo de nuestra historia como Sociedad Científica fue tomado del Artículo Especial, denominado Testimonio de un Fundador, escrito por el Doctor Miguel Ruiz Guía, el cual apareció en la segunda página del Volúmen 1, N° 1 del Boletín de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, fechado en Caracas, Febrero 1982.

Fue así como nació la SVEM, con el entusiasmo y visión de futuro de insignes maestros, dejándonos un preciado legado que a lo largo de cuarenta y cinco años se ha enriquecido con el aporte de relevos maravillosos, quienes nos han hecho crecer hasta hacernos merecedores del reconocimiento de los pares, de nuestra propia especialidad y de otras disciplinas científicas, dentro y fuera de nuestro país. En esta primera entrega de la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, Organo Oficial de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, encontramos el momento oportuno para el justo reconocimiento a quienes iniciaron el camino que hoy transitamos, comprometiéndonos para seguir cultivando y haciendo realidad sus sueños.

Recordemos también, que la Junta Directiva de la SVEM para el período 1981-1983 presidida por el Doctor José Luis Cevallos G, y sus demás integrantes, Marietta Borges O, Elizabeth Gruber de Bustos, Jesús Ayala L. y José Esteban Torres Suárez, asumieron el compromiso de crear un órgano divulgativo de nuestra Sociedad y así lo expresaba su Director (Editor) el propio José Luis Cevallos en el Editorial del Boletín N° 1: "por estimar al igual que la mayoría de sus miembros, que la existencia de un órgano de comunicación, es un elemento vinculante, fundamental para una mayor interrelación y cohesión en el ámbito interno de la Sociedad, así como también con otras Sociedades científicas en escala nacional y con la comunidad endocrinológica internacional". Esa necesidad de conocernos, de comunicar nuestras experiencias y de abrir espacios para el acopio de nuevos conocimientos, fueron los objetivos fundamentales

que motivaron, después de una pausa de diez años el reinicio del Boletín de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, durante la gestión de la Junta Directiva Presidida por el Doctor Roberto Lanes (1989-1991), cuyo último número (13) fue publicado el 12 de Diciembre del año 2001.

Ahora surge la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, idea que por varios años hemos venido acariciando. Cuarenta y cinco años de nuestra Sociedad es edad suficientemente madura para dar pasos hacia mayores logros, los cuales están relacionados con nuestra formación y con nuestra capacidad en la tarea de generar y divulgar conocimientos. Hemos crecido en número, pero a la vez hemos crecido cualitativamente. Calificados grupos de trabajo se han formado en diversas disciplinas que convergen en nuestra especialidad. Cada vez se investiga más y con el apoyo del Estado venezolano y de nuestras Universidades se han formado recursos humanos y hemos incorporado nuevas tecnologías, manteniendo un constante ritmo de crecimiento, lo cual nos ha permitido alcanzar un papel protagónico en el quehacer científico de nuestro país. Además, a diario adquirimos nuevas responsabilidades en el estudio de problemas de salud pública de nuestra población, como la diabetes mellitus, las enfermedades de la glándula tiroides, las alteraciones de los lípidos sanguíneos, la atención de los problemas endocrinológicos de la infancia y de la tercera edad, el estudio de las alteraciones del sistema endocrino-reproductor y problemas nutricionales de nuestra población, son algunos de los problemas que conjuntamente con otras disciplinas científicas tenemos el compromiso de investigar y buscar soluciones adecuadas para nuestras comunidades.

Podríamos exponer una extensa argumentación para justificar la creación de una revista científica de nuestra Sociedad. La más importante es tener un medio de comunicación para la necesaria interrelación entre nosotros como asociados, pero que sea a la vez vínculo permanente con la comunidad científica venezolana, y en la medida de nuestro crecimiento, con la comunidad científica internacional. Esta Revista, con la mayor rigurosidad, abrirá las puertas para mantener nuestra presencia en el escenario científico nacional y más allá de nuestras fronteras. Esta es una empresa que nos reclama a todos y dará sus frutos en la medida de nuestra participación. Seamos todos bienvenidos.

DISLIPIDEMIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. Revisión

Mariela Paoli-Valeri.

Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes – Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes; Mérida-Venezuela

Es conocido que la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica (ECA) es la causa de muerte mas frecuente en muchos países del mundo, incluyendo a Venezuela. Diferentes estudios indican que el proceso de arteriosclerosis se inicia en la niñez¹⁻³ y que está relacionado, entre otros factores, con la elevación del colesterol total (Ct), del colesterol de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) y con la disminución del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (C-HDL)⁴. Por tal motivo, el prevenir, detectar y tratar las dislipidemias en los niños, podría disminuir o retardar la ECA en los adultos. En consecuencia surge el Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (NCEP) en el cual, el Panel de Expertos sobre Niveles de Colesterol en Niños y Adolescentes⁵ propone una serie de recomendaciones, que son los lineamientos aceptados a nivel internacional y que fueron adoptados en el Consenso Venezolano de Lípidos⁶.

ARTERIOSCLEROSIS DE INICIO EN LA NIÑEZ

Estudios de autopsias han demostrado que en sujetos entre los 10 y 14 años de edad, aproximadamente un 50% ya presentan estrías grasas, las cuales pueden progresar a lesiones intermedias o de transición, hasta llegar a placas fibrosas arterioscleróticas que pueden ser evidentes alrededor de los 20 años. Enos y cols.¹ en 1955, reportaron lesiones avanzadas en las arterias coronarias de soldados jóvenes (20 años en promedio) lo cual sorprendió a la comunidad médica y focalizó la atención sobre la importancia del origen de la arteriosclerosis en la infancia. Holman y cols.² en 1958 confirmaron la existencia de estrías grasas en la aorta en la primera década de la vida, y en las arterias coronarias en la segunda década; las placas fibrosas aparecieron en la segunda década en ambas arterias. El estudio histológico de Stary³ en 1989, sugiere que hay un espectro continuo de lesiones que comienza con una colección de macrófagos repletos de lípidos (estrías grasas) en la

superficie de la arteria, que no estrecha el vaso, y que progresa a una lesión con un corazón de restos necróticos, lípidos extracelulares y una capa fibromuscular (placa fibrosa), la cual puede llevar a oclusión trombótica o a una lesión complicada y a ECA. El autor sugiere, que aunque las estrías grasas pueden ser inocuas, bajo ciertas condiciones y en algunos sitios anatómicos, ellas representan el primer estadio de un proceso que conduce a la enfermedad clínica. En los resultados del Estudio de los Determinantes Patobiológicos de la Arteriosclerosis en el Joven (PDAY)⁴, se muestra que las estrías grasas en algunas localizaciones como la aorta torácica y algunas porciones de la aorta abdominal, no son usualmente reemplazadas por placas fibrosas, sin embargo el patrón de distribución de las placas fibrosas en la arteria coronaria derecha en personas mayores, sigue la distribución de las estrías grasas en personas jóvenes, lo cual es indicativo de que la arteriosclerosis es progresiva y severa.

RELACIÓN ENTRE DISLIPIDEMIA Y ARTERIOSCLEROSIS

Tanto en animales como en el hombre, se ha demostrado la clara relación entre la elevación del C-LDL y la arteriosclerosis^{7,8}. En humanos, se conoce que la ingestión de grasas saturadas es un determinante del nivel de colesterol tanto en adultos como en niños; así, se observa que en países como Filipinas e Italia, donde el consumo de grasas saturadas es menos del 10% de las calorías, el nivel de Ct en niños y la mortalidad por ECA es mas baja, en comparación con USA y Finlandia, donde el consumo de grasas saturadas está entre el 15 y el 18% de las calorías y la ECA es mas frecuente⁸. También es evidente la ECA muy temprana, en pacientes con hipercolesterolemia familiar, disbetalipoproteinemia o hiperlipidemia familiar combinada. Estos pacientes tienen elevaciones marcadas de Ct y de C-LDL y la ECA puede ser detectada por angiografía antes de los 18 años de

Dirigir correspondencia a:

Dra. Mariela Paoli-Valeri: Profesor Asociado-ULA, Jefe Unidad de Endocrinología-IAHULA. Mérida-Venezuela. e-mail: paolimariela@hotmail.com

edad⁹, lo cual demuestra que en los jóvenes las arterias no son resistentes al efecto aterogénico de altos niveles de Ct.

Estudios epidemiológicos como el Estudio de Corazón de Framingham (1986)¹⁰, el Programa de Corazón de Honolulu (1981)¹¹ y el Estudio de Intervención de Múltiples Factores de Riesgo (MRFIT-1990)¹², han mostrado consistentemente que la elevación de colesterol es un poderoso predictor independiente de ECA y así, es conocida la aseveración de que en promedio, el aumento del 1% del Ct plasmático, está asociado con un incremento del 2-3% del riesgo de ECA¹³. Además, se ha demostrado que el nivel de C-HDL también está inversa e independientemente relacionado a la ECA en ambos sexos y a cualquier edad¹⁴. Recientemente se demostró que el C-LDL tenía una asociación positiva y el C-HDL una asociación negativa con las estrías grasas y las placas fibrosas⁴.

Por otro lado, estudios clínicos han encontrado que la disminución del Ct, inducida por dieta o medicamentos, tanto en el contexto de una prevención primaria como secundaria, reduce la frecuencia de infarto del miocardio (IM) fatal o no fatal. El Estudio de Prevención Primaria Coronaria (1984) con colestiramina¹⁵, redujo la frecuencia de IM en un 19%; el Estudio del Corazón de Helsinki (1987)¹⁶, mostró en hombres una reducción del 34% de IM, al disminuir el C-LDL y principalmente al aumentar el C-HDL con el uso de gemfibrozil. Otros estudios han demostrado, a través de angiografía, la estabilización, la disminución de la progresión y hasta la regresión de la placa arteriosclerótica en un alto porcentaje de pacientes que logran disminuir en forma importante el C-LDL por varios años¹⁷. El estudio sobre Prevención de Enfermedad Coronaria con pravastatina (1995)¹⁸, en hombres con hipercolesterolemia, mostró una significativa reducción del Ct (20%), del C-LDL (26%), una reducción del riesgo de IM no fatal o muerte por enfermedad coronaria (31%) y una reducción del riesgo de muerte por todas las causas (22%). En 1994, el Estudio Escandinavo de Sobrevida con Sinvastatina¹⁹ demostró una mayor sobrevida en pacientes con antecedente de ECA (prevención secundaria), que fueron tratados con sinvastatina, en relación con el placebo, observándose una clara disminución del Ct (25%), del C-LDL (35%) y elevación del C-HDL (8%).

Como parte de un gran estudio longitudinal sobre la investigación de factores de riesgo cardiovascular en 10 ciudades del Reino Unido, Leeson y cols.²⁰, relacionaron la distensibilidad arterial, un marcador

de la función vascular que se altera tempranamente en la arteriosclerosis, con el perfil lipídico, en una muestra de 361 niños sanos de 9 a 11 años de edad. La distensibilidad arterial, medida por métodos no invasivos, disminuyó con el incremento de los niveles de C-LDL; aquellos niños con niveles más altos de Ct y de C-LDL, aún dentro de un rango normal, tuvieron menor distensibilidad arterial. Los autores concluyeron en que los niveles de Ct durante la niñez pueden ya ser relevantes para el desarrollo de la enfermedad vascular. Un aporte importante de este trabajo radica en que facilita el estudio in vivo del proceso inicial de la arteriosclerosis.

Los estudios antes mencionados muestran que las lesiones arterioscleróticas pueden comenzar en la infancia, y que el aumento del C-LDL es un factor importante en el desarrollo de las mismas y en la patogénesis de la ECA. Aún cuando no hay estudios que demuestren directamente que al disminuir los niveles de colesterol en los niños y adolescentes se reducirá el riesgo de ECA cuando sean adultos, el esfuerzo para prevenir el desarrollo y progresión de la arteriosclerosis debe comenzar en el niño y adolescente. En este sentido, Law y cols.²¹, basados en estudios observacionales, estimaron que es posible reducir el riesgo de ECA en un 50% o más si la reducción del Ct ocurre antes de los 40 años, solo en un 30% si esto ocurre a los 50 años y en un 20% si es a los 60 años. El beneficio puede ser mayor si la intervención es comenzada más tempranamente en el proceso aterogénico.

El grupo de estudio de Bogalusa²², demostró en 1998 la asociación entre múltiples factores de riesgo cardiovascular y la arteriosclerosis en niños y adultos jóvenes; factores de riesgo conocidos como el índice de masa corporal elevado, la hipertensión sistólica, la elevación de triglicéridos (Tg) y de C-LDL, estuvieron fuertemente asociados con la extensión de las lesiones en la aorta y las coronarias, determinadas por autopsia en 93 sujetos de 2 a 39 años de edad, quienes murieron por trauma; además, a mayor número de factores de riesgo presentes en la persona, mayor progresión de las lesiones, lo cual apoya el concepto de que múltiples factores de riesgo tienen un efecto sinérgico sobre la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardíaca coronaria en la edad media y tardía de la vida. Todo esto justifica la búsqueda e intervención de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en la gente joven como medida preventiva. Así, se debe evitar el cigarrillo, la hipertensión arterial debe ser diagnosticada y tratada, la obesidad debe prevenirse o reducirse, debe estimularse la práctica de ejercicios

aeróbicos y una dieta saludable, y la diabetes mellitus debe ser diagnosticada y tratada. Esta reflexión es importante hoy día, cuando se observa una creciente frecuencia de obesidad, del síndrome de resistencia insulínica y de diabetes mellitus tipo 2 en el niño²³. La prevención en la adquisición de estos factores de riesgo, en comparación con la dificultad de tratarlos posteriormente en el adulto, justifica los programas de prevención de ECA desde la infancia.

NIVELES SANGUÍNEOS DE LÍPIDOS EN LOS NIÑOS

Los niveles de Ct y C-LDL que el panel de expertos^{5,24} propone en niños y adolescentes provenientes de familias con hipercolesterolemia o ECA prematura son:

Categoría	Ct (mg/dL)	C-LDL (mg/dL)
Aceptable:	<170	<110
Límite (pc 75):	170-190	110-129
Alta (pc 95):	≥ 200	≥ 130

pc: percentil

En Venezuela, según los datos del Proyecto Venezuela, Fundacredesa (1981-1987)²⁵, el nivel promedio de Ct se encuentra entre $140,8 \pm 30,4$ mg/dL en el grupo de 15 a 19 años. El estudio de Mendoza y cols.²⁶, donde compararon los niveles de lípidos en escolares de 13 a 19 años de edad entre una población de Mérida, Venezuela y otra de Cincinnati, Ohio, USA, reportó niveles comparables de Ct y de C-LDL pero consistentemente niveles más bajos de C-HDL (37-39 vs 48-55 mg/dL) en el grupo Venezolano, así como niveles más altos de Tg.

COMENTARIOS DEL PROGRAMA NACIONAL DE EDUCACIÓN SOBRE COLESTEROL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES (NCEP)

Con el objeto de hacer prevención de ECA, el NCEP^{5,24} recomienda una estrategia que combina un abordaje poblacional y un abordaje individual.

Abordaje poblacional:

El objetivo es disminuir el nivel promedio de Ct de los niños y adolescentes a través de cambios en la ingesta de nutrientes y de patrones de alimentación, sobre todo debido a la ingesta exagerada de grasas observada en los niños de USA. Aunque entre 2 y 5 años de edad los niños son selectivos en sus alimentos, se recomienda que ellos se vayan adaptando a una dieta que alrededor de los 5 años contenga un total de calorías proveniente de la grasa

no mayor al 30% y no menor al 20%, con grasas saturadas que generen menos del 10% de las calorías y menos de 300 mg/día de ingesta de colesterol

Abordaje individual:

Tiene por objeto identificar y tratar niños y adolescentes que tienen elevación de colesterol y por tanto están en riesgo de mayor ECA en la edad adulta. El panel recomienda hacer una investigación selectiva en los niños mayores de 2 años que tienen mayor riesgo tales como:

A. Niños con antecedente familiar de ECA temprana, ya que padres e hijos comparten factores genéticos y ambientales que favorecen la alteración. Estudios realizados en hijos de personas con ECA han demostrado que aproximadamente un tercio de ellos tienen alguna forma de dislipidemia²⁸. El antecedente familiar incluye padre o abuelo menor o igual a 55 años de edad a quien se le diagnosticó arteriosclerosis coronaria por angiografía, o fue sometido a bypass o angioplastia o tuvo un IM documentado, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular o muerte súbita. En estos niños se recomienda realizar un lipidograma completo, con 12 horas de ayuno, para obtener niveles verdaderos de Tg, necesarios para hacer el cálculo apropiado de C-LDL (Fórmula de Friedewald)²⁹ y además, porque midiendo solo Ct pueden no detectarse individuos con C-HDL bajo. Se necesitan por lo menos dos determinaciones para hacer un diagnóstico seguro, debido a la variabilidad intraindividuo que se puede encontrar.

El manejo de acuerdo al resultado es el siguientes:

1. C-LDL aceptable (<110 mg/dL): educación sobre una alimentación sana y evitar otros factores de riesgo. Repetir lipidograma en 5 años.
2. C-LDL límite (110 a 129 mg/dL): consejos para evitar otros factores de riesgo e iniciar la dieta Paso 1 de la Asociación Americana del Corazón. Reevaluar en 1 año. El objetivo de la dieta es alcanzar C-LDL < 110 mg/dL.
3. C-LDL alto (≥ 130 mg/dL): hacer evaluación clínica completa e investigar causas secundarias de dislipidemia (desórdenes endocrinos, hepáticos o renales) y alteraciones familiares (causas primarias). Investigar todos los miembros de la familia. Iniciar dieta Paso 1. El objetivo de la terapia es alcanzar por lo menos un C-LDL <130 mg/dL pero idealmente <110 mg/dL. Nuevo

análisis en 6 semanas; si no es alcanzado el objetivo, intensificar dieta Paso 1 y repetir análisis en 3 meses; si todavía no es alcanzado, pasar a dieta Paso 2 y re-evaluar en 3 meses. Si no se alcanza el objetivo, considerar terapia farmacológica si el niño es mayor de 10 años y tiene niveles extremadamente altos de C-LDL. Este seguimiento puede variar de acuerdo a la experiencia del médico.

- B. Niños cuyos padres tengan hipercolesterolemia (≥ 240 mg/dL). En este caso se debe realizar la determinación de Ct, ya que es fácil y los niños no tienen que estar en ayunas; si el nivel es mayor o igual a 200 mg/dL se debe hacer un lipidograma completo en ayunas; si el resultado es límite (Ct: 170 a 199 mg/dL), se debe hacer otra determinación y si el promedio de ambas medidas es límite o alto, se practicará un lipidograma completo. La conducta a seguir posteriormente es igual a (A).
- C. Niños cuya historia familiar no se conoce: igual a (B)
- D. Niños o adolescentes que tengan otros factores de riesgo, independientemente del antecedente familiar, como es el cigarrillo, el consumo de cantidades exageradas de grasa saturada o colesterol y la obesidad: igual a (B).

El panel no recomienda investigar a toda la población infantil y adolescente porque reconocen que existen algunas dudas sobre el futuro de niños sin antecedente familiar de ECA aunque tengan niveles altos de colesterol cuando niños, así como reconoce la efectividad de tratamientos beneficiosos cuando se descubre la hipercolesterolemia. También se debe considerar que aunque niños y adolescentes con niveles elevados de colesterol tienen más probabilidad de mantener niveles altos cuando adultos, hay estudios que reportan niños con altos niveles de Ct, que posteriormente normalizan sus niveles y son adultos sin riesgo de ECA³⁰. Otros autores proponen un descarte universal ya que pueden no detectarse niños con dislipidemias sin el antecedente de ECA temprana, ni dislipidemia familiar, como sucede en la hipercolesterolemia poligénica y cuando los padres y abuelos son aún jóvenes³¹.

Una de las críticas a las recomendaciones del panel es la focalización del descarte en los niveles de C-LDL, sin considerar el aumento de triglicéridos, el C-HDL bajo y la lipoproteína(a) (Lp(a)). El mismo Panel de Expertos considera un nivel de C-HDL de < 35 mg/dL un factor de riesgo en niños y

adolescentes. La Lp(a) ha tenido gran interés en las últimas décadas, al haberse relacionado directamente con el IM, con independencia de las demás lipoproteínas. Es una lipoproteína rica en colesterol, estructuralmente igual a la LDL y con una gran similitud al plasminógeno, adquiriendo así un poder trombogénico, además de aterogénico. Es una lipoproteína de gran influencia genética, por tanto, con poder predictivo desde edades muy tempranas. Presenta pocas variaciones a lo largo de la vida de un mismo individuo. Para muchos autores, los niveles de Lp(a) podrían ser un discriminador para la enfermedad cardiovascular en niños a partir de los 5 años, debiéndose estimar sus valores en familias de alto riesgo, además del perfil lipídico³².

TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES (NCEP):

Las dietas Paso 1 y 2 se prescriben en dos etapas que progresivamente van reduciendo la ingesta de grasa saturada y colesterol. El Paso 1 es una dieta muy similar a la que se recomienda a la población general (abordaje poblacional) y se sabe que puede disminuir ligeramente el C-LDL. Si luego de 3 meses de practicar la dieta Paso 1, no se logra el objetivo, se debe indicar la dieta Paso 2. Esta consiste en disminuir las calorías provenientes de grasas saturadas a $< 7\%$ y el colesterol a menos de 200 mg/día, manteniendo la ingesta de calorías por grasa menor del 30%, pero no menor del 20%. La adopción de este paso requiere la intervención de un profesional de la salud entrenado en nutrición, ya que debe asegurar el crecimiento y desarrollo apropiados, así como la ingesta adecuada de nutrientes, vitaminas y minerales. También debe estimular al niño para cumplir la dieta y ofrecerle educación al respecto.

El panel recomienda considerar la terapia con medicamentos solo en niños de 10 años o mayores, después de haber intentado la dieta por 6 meses a 1 año y cuando además:

- C-LDL permanece ≥ 190 mg/dL, o
- C-LDL permanece ≥ 160 mg/dL y hay una historia familiar de ECA, o
- C-LDL permanece ≥ 160 mg/dL y hay dos o más factores de riesgo adicionales como un C-HDL menor de 35 mg/dL, diabetes mellitus, obesidad severa, HTA, inactividad física o cigarrillo, los cuales no se han controlado a pesar de vigorosos intentos.

Un C-LDL ≥ 160 mg/dL o un Ct ≥ 230 mg/dL se encuentran en el pc 99 de la población y corresponde

a los valores que pueden diferenciar niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar, de allí que sean los niveles recomendados para iniciar terapia farmacológica. Se sugiere terapia con medicamentos después de los 10 años, porque esta es la edad más temprana en la que se han demostrado lesiones de arteriosclerosis. Sin embargo, queda a juicio del médico iniciar terapia antes, cuando los niveles de C-LDL son muy altos. El temor de dar tratamiento farmacológico a niños es el posible riesgo de esta terapia por tiempo tan prolongado antes de iniciarse la ECA y por la exposición al medicamento en la etapa de crecimiento y de pubertad^{5,24,31}.

El objetivo del tratamiento farmacológico es llevar los niveles de C-LDL a <130 mg/dl al menos, aunque idealmente sería llevarlo a lo normal (<110 mg/dl). Una vez iniciado el tratamiento, debe haber seguimiento a las 6 semanas y luego cada tres meses para evaluar dieta, dosis del medicamento, talla, peso y niveles lipídicos; una vez alcanzado el objetivo, el niño debe ser visto cada 6 meses a 1 año^{5,24}.

Los medicamentos recomendados para el tratamiento de la hipercolesterolemia son principalmente las resinas de intercambio, colestiramina o colestipol, que se unen a los ácidos biliares. Estos han demostrado eficacia y pocos efectos colaterales en los niños. Otros agentes farmacológicos no son recomendados para uso de rutina, solo en casos especiales; hay algunas experiencias con el uso del ácido nicotínico e inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima-a-reductasa (HMG Coa reductasa)^{5,24,31}.

Los secuestrantes de ácidos biliares no son absorbidos, por lo que carecen de toxicidad sistémica. Se unen a los ácidos biliares en el intestino, interrumpen su circulación enterohepática y aumentan su excreción fecal, de manera que los ácidos biliares no pueden retornar al hígado; esto promueve la síntesis de nuevos ácidos biliares a partir del colesterol en el hígado. La actividad de los receptores de C-LDL en el hígado aumenta en respuesta a la disminución del colesterol en las células hepáticas, incrementando así la remoción del C-LDL desde el plasma y disminuyendo sus niveles. La colestiramina y el colestipol son polvos que se mezclan con agua o jugos de frutas y se ingieren preferiblemente antes, durante o inmediatamente después de una comida, cuando la mayor cantidad de ácidos biliares se encuentra en el intestino. La dosificación depende más de los niveles de Ct y C-LDL que del peso corporal y se recomienda iniciar

con dosis bajas, 1 sobre diario (medio en el desayuno y medio en la cena) que corresponde a 4 g. de colestiramina o 5 g. de colestipol. Cada cierto tiempo se adiciona un sobre hasta lograr el nivel de Ct deseado o hasta un máximo de 4 sobres al día (2 en el desayuno y 2 en la cena). En cuanto al efecto, se disminuye el Ct y el C-LDL, sin modificar el C-HDL. A veces se aumentan los Tg debido un efecto indirecto de estimulación de la síntesis de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) en el hígado. Cuando los Tg aumentan por encima de 250 mg/dL, puede ser necesaria la adición de ác. nicotínico. Los efectos colaterales son principalmente gastrointestinales e incluyen dolor abdominal, constipación, flatulencia, diarrea, distensión; pueden disminuir la absorción de algunos medicamentos como digoxina, tiroxina, tiazidas, así como vitaminas liposolubles, necesarias como antioxidantes (A, D, E y ácido fólico); se recomienda ingerir los medicamentos una hora antes o 4 horas después de las resinas y también dar suplementos vitamínico, ácido fólico y hierro. Debe evaluarse la función hepática porque a veces hay aumentos transitorios de las transaminasas. Debido a estos efectos colaterales y el sabor poco agradable, con frecuencia son poco tolerados^{5,24,31,33}.

Las estatinas han mostrado ser muy efectivas en disminuir los niveles de Ct y C-LDL en adultos^{18,19} y en niños³³, así como en reducir la mortalidad por ECA³⁴. Recientemente se le han implicado efectos endoteliales beneficiosos, independientes de la reducción del Ct³⁵. El uso de estatinas en niños y adolescentes con hipercolesterolemia severa se ha evaluado en varios estudios cortos, no mayores de 24 meses, principalmente con lovastatina³⁶, pravastatina³⁷ y simvastatina³⁸. Todos ellos han resultado en disminución significativa del Ct y del C-LDL y en algunos, elevación del C-HDL³⁸, con pocos efectos colaterales como náuseas, vómito, dolor abdominal y elevación transitoria de transaminasas y creatin-fosfoquinasa. Además, no parece afectarse el crecimiento ni el desarrollo sexual³⁶. A pesar de ello, hay acuerdo en que como en niños y adolescentes con hipercolesterolemia, la terapia farmacológica puede ser necesaria durante décadas, mientras no haya estudios de seguridad a largo plazo, es prudente reservar las estatinas para casos de adolescentes con hipercolesterolemia severa, donde la dieta, los cambios en el estilo de vida y las resinas de intercambio, no sean efectivas y que además tengan una fuerte historia familiar de ECA^{31,33}.

CONCLUSIÓN

La ECA es una causa frecuente de muerte y existen evidencias de que los primeros cambios arterioscleróticos se inician en el niño o adolescente. Las dislipidemias son un factor de riesgo reconocido de ECA, por lo que se trata de hacer un descarte de su presencia en el niño; de allí las recomendaciones del NCEP (1991). Los niños afectados deben ser identificados, seguidos estrechamente y eventualmente tratados, ya que el beneficio sobre el riesgo de ECA es mayor si la intervención es iniciada tempranamente en el proceso aterogénico. Sin embargo, el principal objetivo de este tipo de intervenciones desde la edad infantil radica en la prevención, no solo de la ECA cuando adulto (Prevención Primaria), sino en la prevención sobre la aparición del factor de riesgo (Prevención Primordial), que en el caso de las dislipidemias, así como de otros factores de riesgo, se basa en mejorar los hábitos de alimentación y de ejercicio en los niños. Es responsabilidad de todos, profesionales de la salud, educadores y población en general, alcanzar este objetivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Enos W, Beyer J, Holmes R. Pathogenesis of coronary disease in American soldiers killed in Korea. *J Am Med Assoc* 1955; 158:912-914.
- Holman R, McGill H, Strong J, Geer J. The natural history of atherosclerosis. The early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20th century. *Am J Pathol* 1958; 34:209-235.
- Stary H. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9 (Suppl I):I19-I32.
- Strong J, Malcom G, McMahan C, Tracy R, Newman W, Herderick E, Cornhill J for the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Research Group. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults. Implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study (PDAY). *JAMA* 1999; 281:727-735.
- National Cholesterol Education Program. Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. National Institutes of Health (US). Publication No. 91-2732, Bethesda, USA, September 1991.
- International Lipid Information Bureau (ILIB), Capítulo Venezuela. Consenso Venezolano de Lípidos. Caracas 1999.
- LaRosa J, Hunninghake D, Bush D, Criqui M, Getz G, Gotto A, Grundy S, Raquita L, Robertson R, Weisfeldt M. The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 1990; 81:1721-1733.
- Knuiman J, Westenbrink S, van der Heyden L, West C, Burema J, de Boer J, Hautvast J, Rasanen L, Virkkunen L, Viikari J. Determinants of total and high density lipoprotein cholesterol in boys from Finland, the Netherlands, Italy, the Philippines and Ghana with special reference to diet. *Hum Nutr Clin Nutr* 1983; 37:237-254.
- Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Takeda R, Hokuriku F, CHD Study Group. Development of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation* 1989; 79:225-232.
- Castelli W, Garrison R, Wilson P, Abbott R, Kalousdian S, Kannel W. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *J Am Med Assoc* 1986; 256:2835-2838.
- Kagan A, McGee D, Yano K, Rhoads G, Nomura A. Serum cholesterol and mortality in a Japanese-American population: The Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1981; 114:11-20.
- Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Mortality rates after 10,5 years for participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial: findings related to a priori hypotheses of the trial. *J Am Med Assoc* 1990; 263:1795-1801.
- Davis C, Rifkind B, Brenner H, Gordon D. A single cholesterol measurement underestimates the risk of coronary heart disease. An empirical example from the Lipid Research Clinics Mostality Follow-up Study. *J Am Med Assoc* 1990; 264:3044-3046.
- Gordon D, Rifkind B. High density lipoprotein - the clinical implications of recent studies. *N Engl J Med* 1989; 321:1311-1316.
- Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. Results II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *J Am Med Assoc* 1984; 251:365-374.
- Frick M, Elo O, Haapa K, Heinonen O, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen J, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, for the Helsinki Heart Study Group. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317:1237-1245.
- Blankenhorn D, Nessim S, Johnson R, Sanmarco M, Azen S, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *J Am Med Assoc* 1987; 257:3233-3240.
- Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles C, Lorimer A, Macfarlane P, McKillop J, Packard C, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-1307.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
- Leeson C, Whincup P, Cook D, Mullen M, Donald A, Seymour C, Deanfield J. Cholesterol and arterial distensibility in the first decade of life. A population-based study. *Circulation* 2000; 101:1533-1538.

21. Law M, Wald N, Thompson S. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308:367-372.
22. Berenson G, Srinivasan S, Bao W, Newman W, Tracy R, Wattigney, for the Bogalusa Heart Study. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338:1650-1656.
23. Williams C, Hayman L, Daniels S, Robinson T, Steinberger J, Paridon S, Bazzarre T. A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 106:143-160.
24. American Academy of Pediatrics. Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 1998; 101:141-147.
25. Méndez H e Investigadores y Técnicos del Proyecto Venezuela. Estudio Nacional de Crecimiento y Desarrollo Humanos de la República de Venezuela. Tomo III. Ministerio de la Secretaría, Fundacredesa, Caracas-Venezuela 1996.
26. Mendoza S, Nucete H, Zerpa A, Prado E, Somoza B, Morrison J, Gartside P, Glueck Ch. Lipids and lipoproteins in 13-18 year old venezuelan and american school children. *Atherosclerosis* 1980; 37:219-229.
27. The Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. The Dietary Intervention Study in Children (DISC). *JAMA* 1995; 273:1429-1435.
28. Márquez A, Mendoza S, Carrasco H, Hamer T, Glueck Ch. High lipoprotein(a) in children from kindreds with parental premature myocardial infarction. *Pediatr Res* 1993; 34:670-674.
29. Friedewald W, Levy R, Frederickson D. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-515.
30. Newman T, Garber A, Holtzman N, Hulley S. Problems with the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149:241-247.
31. Franklin F, Dashti N, Franklin C. Evaluation and management of dyslipoproteinemia in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:641-654.
32. Cáncer E, Garrido M, Fernandez J, Gargallo M. Hiperlipemias en niños y adolescentes. En: Moreno B, Gargallo M, López de la Torre M eds. *Diagnóstico y Tratamiento en Enfermedades Metabólicas*. Ediciones Díaz de Santos, Madrid, 1997: 237-257.
33. Duplaga B. Treatment of childhood hypercholesterolemia with HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 1224-1227.
34. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
35. Werner N, Nickenig G, Laufs U. Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Basic Res Cardiol* 2002; 97:105-116
36. Stein E, Illingworth D, Kwiterovich P, Liacouras C, Siimes M, Jacobson M, Brewster T, Hopkins P, Davidson M, Graham K, Arensman F, Knopp R, DuJovne C, Williams C, Isaacsohn J, Jacobsen C, Laskarzewski P, Ames S, Gormley G. Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *Jama* 1999; 281:137-144.
37. Knipscheer H, Boelen C, Kastelein J, van Diermen D, Groenemeijer B, van den Ende A, Buller H, Bakker H. Short-term efficacy and safety of pravastatin in 72 children with familial hypercholesterolemia. *Pediatr Res* 1996; 39:867-871
38. Ducobu J, Brasseur D, Chaudron J, Deslypere J, Harvengt C, Muls E, Thomson M. Simvastatin use in children. *Lancet* 1992; 339:1488.

HORMONAS SEXUALES Y HUESO. Revisión

Jesús Alfonso Osuna C.

Unidad de Endocrinología IAHULA; Laboratorio de Andrología - Centro de Microscopía Electrónica, Escuela de Medicina - Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

INTRODUCCIÓN FISIOLOGÍA DEL TEJIDO ÓSEO

El hueso es un tejido estructural y funcionalmente complejo. Su formación se inicia muy temprano durante el desarrollo del individuo. La formación y resorción que caracterizan la fisiología del tejido óseo ocurren durante toda la vida. Estos procesos están acelerados en los estadios iniciales del desarrollo del esqueleto, durante el **modelamiento**, el cual determina la forma y dimensiones de los huesos en relación con sus funciones. El remodelamiento óseo mantiene la estructura normal del hueso prolongándose a lo largo de la vida del individuo después que el esqueleto ha terminado su maduración y reemplaza periódicamente el hueso viejo por hueso nuevo en el mismo sitio, en las denominadas unidades de remodelación. El **remodelamiento** modula factores y mecanismos intrínsecos y extrínsecos manteniendo el equilibrio entre la formación y la resorción ósea; en el adulto evita la fatiga ósea funcional y previene la acumulación de hueso viejo. Durante el crecimiento, el balance del remodelamiento es positivo y su función a diferencia del hueso del adulto es aumentar el espacio para la médula ósea a la vez que aumenta el espesor del hueso trabecular. El modelado óseo está regulado por factores genéticos, mecánicos y hormonales, los cuales actúan durante el crecimiento somático. Mientras que el remodelado óseo, además de los factores genéticos, está influenciado por la parathormona (PTH), la vitamina D, la calcitonina, los niveles séricos de calcio, las hormonas sexuales esteroideas, la hormona de crecimiento, la insulina y factores de crecimiento, citoquinas, hormonas tiroideas, prolactina, prostaglandinas, factores mecánicos y factores nutricionales, los cuales contribuyen a adaptar la densidad ósea a las necesidades funcionales^{1,2}.

La fisiología de la regeneración ósea es objeto de intenso estudio, particularmente en lo que concierne a los factores que controlan la diferenciación de los osteoblastos y de los osteoclastos a partir de sus

células precursoras. El desarrollo y diferenciación tanto de los osteoblastos como de los osteoclastos está controlado por factores de crecimiento, por citoquinas producidas en la médula ósea y por factores sistémicos, entre ellos las hormonas sexuales. Los osteoblastos expresan receptores para varias hormonas que regulan su diferenciación, entre ellas la parathormona (PTH), la $1\alpha,25$ -dihidroxitamina D_3 , los estrógenos y los glucocorticoides. Además, existen otros factores locales, que mediante una acción paracrina o autocrina intervienen también en la diferenciación de los osteoblastos; estos factores son las denominadas proteínas morfogenéticas del hueso (PMO o BMPs) particularmente la 3 y la 4 que interactuando con el grupo de genes denominados *Hedgehogs* y otros factores de transcripción como el ODF2 (factor 2 osteoblástico específico) y el *Cbfa1* o *Pebp2 α A*, intervienen en la regulación de la diferenciación de los osteoblastos y en la formación de tejido óseo³. La osteoclastogénesis está regulada fundamentalmente por las citoquinas o interleukinas, entre ellas la IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, el factor inhibidor de la leucemia (LIF), oncostatin M (OSM), factor ciliar neurotrópico (CNTF), factor de necrosis tumoral (TNF- α), el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), M-CSF y el ligando c-kit, los cuales estimulan el desarrollo de los osteoclastos; mientras que las IL-4, IL-10, IL-18 y el interferon- γ inhiben su desarrollo⁴.

DETERMINANTES DE LA MASA ÓSEA

En los humanos el pico de masa ósea se adquiere a edades tempranas, después que han completado su desarrollo puberal; más temprano en la mujer que en el hombre⁵. La diferencia está dada por el inicio tardío de los eventos de la pubertad en los varones comparados con las hembras. La morfología del esqueleto del adulto está relacionada con los patrones de crecimiento en la pubertad, presentando diferencias claras entre uno y otro sexo. El desarrollo de la masa ósea en los adultos depende de los cambios que ocurren en la densidad y en las

Dirigir correspondencia:

Dr. Jesús Alfonso Osuna: Profesor Titular-ULA, Unidad de Endocrinología IAHULA. Mérida, Venezuela. e-mail: josunac@cantv.net

dimensiones de los huesos, éstas últimas determinadas por las diferencias entre los sexos^{6,7}. El factor genético es determinante para la adquisición del pico de masa ósea⁸, pero ésta a su vez está influenciada por factores ambientales como el estilo de vida (actividad física), el peso corporal, la calidad de la alimentación, la ingestión de calcio, el uso excesivo de alcohol, tabaco y otros tóxicos. En un lapso corto, durante la pubertad, la masa ósea se triplica para permanecer estable hasta la cuarta o comienzos de la quinta década, cuando empieza a declinar en ambos sexos⁹. La pérdida de masa ósea se acelera con la menopausia y en los siguientes 10 a 15 años, porque se pierde el equilibrio entre la actividad de osteoblastos y osteoclastos durante el remodelamiento óseo, el cual es regulado en parte por los estrógenos^{10,11}. La deficiencia de andrógenos también se acompaña de osteoporosis. Con el envejecimiento continúa la pérdida de masa ósea en ambos sexos¹². La masa ósea a edades avanzadas depende del pico de masa ósea que se haya adquirido en edad temprana y de los factores que contribuyen a su declinación, entre ellos el proceso normal de envejecimiento, las enfermedades intercurrentes y las carencias hormonales.

ESTEROIDES SEXUALES Y TEJIDO ÓSEO

Las hormonas sexuales esteroideas en combinación con otras hormonas son importantes en la fisiología del tejido óseo. Durante el desarrollo del esqueleto los esteroides sexuales influyen sobre las dimensiones, forma y ganancia de la masa ósea (pico de masa ósea). El dimorfismo sexual del esqueleto es producto de la acción de las hormonas sexuales esteroideas, las cuales contribuyen a mantener el equilibrio en el proceso de renovación del tejido óseo en los adultos. Los huesos del varón son de mayores dimensiones que los de la hembra y el contenido mineral óseo total es mayor en los primeros, 3.100 a 3.500 gramos en el adulto joven comparados con 2.300 a 2.700 gramos en la mujer^{6,7}. Las diferencias en las dimensiones del esqueleto en el adulto de acuerdo con el sexo tienen grandes implicaciones para el riesgo de fractura.

Antes de la pubertad la masa ósea es comparable en ambos sexos. Los cambios empiezan a notarse en la pubertad con el incremento de las hormonas sexuales esteroideas, reforzadas en sus acciones por la hormona de crecimiento, tiroideas, cortisol y otros factores. En este período del desarrollo se establecen las diferencias entre los sexos⁷. Durante la adolescencia se incrementa la masa ósea por efectos hormonales, aumentando además la longitud y el diámetro de los huesos; hay engrosamiento del

hueso cortical y aumenta la masa de tejido esponjoso. A partir de esta etapa del desarrollo continúa la ganancia de masa ósea hasta alcanzar su máximo nivel entre los 25 y 30 años. Las adolescentes alcanzan la densidad ósea máxima en la columna lumbar alrededor de los 16 años¹³. Los cambios hormonales de la pubertad aceleran el cierre de las cintillas de crecimiento endocondral, enlenteciendo el crecimiento lineal del esqueleto, proceso que termina alrededor de los 17 años en la mujer y a los 19 años en el varón. De ocurrir un trastorno de la función gonadal que altere la producción de hormonas sexuales esteroideas, no ocurrirá el estirón de la pubertad y se retarda el cierre de las cintillas epifisiarias endocondrales; el crecimiento lineal del esqueleto continúa pero con un patrón prepuberal. La consecuencia es un esqueleto con segmentos eunucoides, con una altura mayor de la esperada para ese individuo, pero con osteopenia¹¹.

EFEECTO DE LOS ESTRÓGENOS EN EL MANTENIMIENTO DE LA MASA ÓSEA

El mantenimiento y los cambios de la masa ósea en los adultos se logra por el balance en el proceso de remodelamiento. La pérdida del balance óseo puede ser por una actividad osteoclástica exagerada, por actividad osteoblástica insuficiente para rellenar los espacios de resorción ósea, o por la combinación de ambos procesos. Los estrógenos contribuyen a mantener un equilibrio entre la actividad osteoclástica y la osteoblástica, acción esencial para conservar la masa ósea en la mujer durante su vida reproductiva. Cuando hay una deficiencia de estrógenos, hay una mayor activación de nuevas unidades de remodelamiento, provocando un desequilibrio en el proceso, con mayor destrucción ósea¹¹. En la posmenopausia estas alteraciones son aun más severas. En la medida que se acentúa la resorción ósea, ocurre perforación de las placas trabeculares y pérdida de la arquitectura ósea, con debilitamiento de los huesos que contienen más tejido esponjoso, como las vértebras y el antebrazo¹⁴. Estas alteraciones con aumento del recambio óseo y menos formación ósea, se acompañan de un balance negativo del calcio de aproximadamente 100 mg/día¹⁵. Se ha comprobado que la administración de estrógenos revierte estos cambios¹⁶. La pérdida de tejido óseo en la posmenopausia es mayor en el hueso esponjoso que en el cortical. Esta fase rápida de la pérdida ósea en la posmenopausia se enlentece en el hueso esponjoso transcurridos 2 o 4 años, y 5 a 7 años después en el hueso cortical¹⁷. Sin embargo, el componente estrógeno-dependiente de la pérdida

de hueso continúa en la posmenopausia por lo menos durante los siguientes 20 años¹⁸. Con el aumento de la pérdida de masa ósea aumenta el riesgo de fractura.

Se ha estimado que la mujer pierde a lo largo de su vida aproximadamente 50% del máximo de su hueso esponjoso y cerca del 35% del hueso cortical adquirido. No se conoce con exactitud cuáles son los factores involucrados en esta pérdida ósea, ni cuánta es consecuencia de la deficiencia de estrógenos y que otro tanto es por el envejecimiento y por el estilo de vida. Pero se estima que la provocada por la carencia de estrógenos es el factor de riesgo más importante para la osteoporosis de la posmenopausia¹⁹.

Los estrógenos son esenciales para mantener un volumen óseo normal, su deficiencia provoca aumento del recambio óseo en sitios específicos del esqueleto. Estudios en animales de experimentación han revelado que las diferencias en las respuestas a la deficiencia de estrógenos están relacionadas con el aporte sanguíneo, con la población de células osteoprogenitoras, con el recambio óseo de base y con la magnitud de la fuerza mecánica a que están sometidas las células óseas. El efecto de los estrógenos sobre el recambio en el hueso esponjoso es más complejo que su efecto sobre el hueso cortical, además es específico para cada especie, con diferencias entre el animal joven y el adulto¹¹. En la rata se comprueba el dimorfismo sexual en la acción de los estrógenos, el cual se pone en evidencia en relación con el crecimiento de los huesos largos, mayor en los machos que en las hembras. Los esteroides sexuales en estos animales influyen sobre la arquitectura ósea y sobre otros aspectos de la estructura y composición del tejido óseo. El mecanismo celular de la acción de los estrógenos sobre el hueso esponjoso es controversial. Además de la aceptada acción inhibitoria sobre la resorción, en diferentes estudios se ha comprobado inhibición y estímulo para la formación de hueso esponjoso¹⁹. A pesar de las semejanzas de los cambios en el crecimiento y en el recambio óseo que ocurren en la rata deprivada de estrógenos con los observados en el humano, no hay seguridad de que los mecanismos para la pérdida ósea sean idénticos.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ESTRÓGENOS

Los esteroides difunden pasivamente hacia el interior de las células donde se unen al dominio del ligando del receptor; una vez formado el complejo esteroide-receptor este es transportado al interior del núcleo para iniciar la cascada de eventos moleculares

característicos del esteroide sexual²⁰.

En 1988 dos grupos de investigadores reportaron simultáneamente la existencia de receptores de estrógenos (RE) de alta afinidad en osteoblastos de rata y en humanos^{21,22}. Posteriormente se comprobó que los osteoclastos también expresan receptores para los estrógenos²³. El número de RE en cultivos de osteoblastos es muy bajo comparado con los tejidos de los órganos del sistema reproductor, lo cual guarda relación con el limitado número de acciones directas de la hormona sobre el esqueleto¹¹. En el tejido óseo humano se han reportado cambios en los niveles de RNAm estable para varias proteínas óseas 3 horas después del tratamiento con estrógenos²⁴. El período que transcurre entre la unión del complejo estrógeno-receptor a los sitios de unión del receptor nuclear y la máxima respuesta de transcripción, ha sido denominada como fase de resago (lag phase), durante la cual ocurren una serie de eventos moleculares complejos. En esta fase ocurre la activación de genes o factores (genes tempranos) que son necesarios para la transcripción de genes tardíos. Diversos genes intervienen como reguladores del proceso de transcripción, entre ellos los proto-oncogenes nucleares¹¹. Los proto-oncogenes (c-fos y c-jun) juegan un papel importante en la fisiología de los osteoblastos y sirven como mediadores en la regulación de los estrógenos sobre el hueso. Las proteínas codificadas por los proto-oncogenes c-fos y c-jun regulan la expresión de varios genes, incluidos entre ellos los de diversos factores de crecimiento, como el gen del factor transformante- β de crecimiento (TGF- β); este último juega un papel importante en la fisiología ósea, ya que induce la proliferación de células similares a los osteoblastos humanos e influye sobre la resorción ósea producida por los osteoclastos. Por lo tanto, la inducción de TGF- β por los estrógenos podría explicar su acción sobre la resorción ósea¹¹.

La disminución de la resorción ósea es la acción más importante de los estrógenos sobre el remodelamiento óseo en el humano. Se ha postulado que la unión de los estrógenos a sus receptores en los osteoblastos regularía indirectamente la función de los osteoclastos. Factores como las citoquinas actuarían a través de este mecanismo²⁵. La unión de citoquinas a receptores de los osteoblastos provocaría la liberación de factores solubles los cuales actúan sobre los osteoclastos regulando su reclutamiento o su actividad. De esa manera los estrógenos pueden inhibir la liberación de factores estimulantes de los osteoclastos o alternativamente pueden aumentar la liberación de factores inhibidores de los osteoclastos¹¹.

Entre las citoquinas que aumentan la actividad osteoclástica se encuentran el factor estimulador de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), el TNF- α , la IL-1 y la IL-6. El TGF- β tiene un efecto variable sobre la resorción ósea, mientras que la IL-4 inhibe la formación de osteoclastos y la IL-8 tendría efecto sobre el reclutamiento de los osteoclastos^{11,25}. Una de las citoquinas más estudiadas es la IL-6 por su potente acción resortiva, que además actúa como mediadora de la acción resortiva de la IL-1²⁶. La disminución de estrógenos en ratones ooforectomizados aumenta la producción de IL-6, IL-1 y de TNF- α en osteoblastos y en otras células óseas derivadas del estroma. Estos factores, como fue señalado anteriormente, estimulan indirectamente la diferenciación de los osteoclastos. Pero además, los estrógenos por acción directa inhiben la función de los osteoclastos^{11,25}.

Los estrógenos inhiben la producción de IL-6, así como la expresión de las dos subunidades de su receptor (IL-6R α y gp130) en células de la médula ósea del linaje osteoblástico^{25,27} e inhiben al TNF y al M-CSF. Además, probablemente la carencia de estrógenos aumenta la sensibilidad de los osteoclastos a la acción de la IL-1⁴. La interacción del receptor estrogénico con otros factores de transcripción y su posible efecto regulador sobre la actividad del óxido nítrico (ON) son parte de los mecanismos a través de los cuales los estrógenos interfieren con la actividad de las citoquinas²⁵. Otras acciones de los estrógenos estarían mediadas por una de las proteínas que intervienen en la relación entre la osteoclastogénesis con las células del linaje mesenquimal, la denominada osteoprotegerina (OPG), cuya síntesis es estimulada por los estrógenos²⁸. La OPG tiene un potente efecto inhibitorio sobre la osteoclastogénesis y la resorción ósea *in vitro* e *in vivo*. La regulación de la vida activa de los osteoblastos y de los osteoclastos es otro factor importante de la fisiología del tejido óseo. El promedio de la vida activa de los osteoblastos es de aproximadamente 2 semanas, mientras que la de los osteoclastos es de 3 meses. Ambas células mueren por apoptosis. Los factores de crecimiento y las citoquinas que estimulan el desarrollo de osteoblastos y osteoclastos, también influyen sobre la apoptosis de dichas células⁴.

El remodelamiento óseo exagerado producido por la carencia de estrógenos puede ser debido al aumento en la producción tanto de osteoblastos como de osteoclastos; el desequilibrio entre la formación y la resorción ósea es una consecuencia de una prolongada vida activa de los osteoclastos y del acortamiento de la vida activa de los

osteoblastos. Además, un retraso en la apoptosis de los osteoclastos sería responsable de la profundidad de las cavidades de resorción y de la perforación de las trabéculas asociadas con la carencia de estrógenos⁴. Los estrógenos actúan sobre el tejido óseo por mecanismos directos e indirectos, provocando cambios en la concentración de factores sistémicos y locales, muchos de esos mecanismos son mediados por el receptor estrogénico. Los agentes antiresortivos y en particular los estrógenos, actúan disminuyendo el desarrollo de los precursores de los osteoclastos o su reclutamiento y promoviendo la apoptosis de los osteoclastos maduros⁴. Fig. 1

EFFECTO DE LOS ANDRÓGENOS SOBRE EL TEJIDO ÓSEO

Los andrógenos actúan sobre el tejido óseo durante el desarrollo y son necesarios para mantener la homeostasis en el hueso formado. La densidad ósea en el hombre adulto es producto de la ganancia que de la misma ocurre durante la pubertad. Este proceso es andrógeno-dependiente. La testosterona (T) directamente o sus metabolitos son los estímulos esenciales para el incremento de la masa ósea, tanto del hueso cortical como del esponjoso. En estudios clínicos se ha comprobado una estrecha relación entre los niveles séricos de testosterona con estadios de la pubertad, con el crecimiento lineal y con la adquisición de la masa mineral ósea durante el desarrollo puberal del varón²⁹. Kasper y cols.³⁰ demostraron el efecto estimulante directo de los andrógenos sobre la proliferación y diferenciación de osteoblastos, en humanos y en la rata.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANDRÓGENOS SOBRE EL TEJIDO ÓSEO

Aún no se conoce el mecanismo por medio del cual los andrógenos afectan la densidad ósea. Diferentes estudios sugieren una acción directa sobre los osteoblastos. La presencia de receptor androgénico (RA) en estas células guarda relación con ese planteamiento^{3,32}. Más aun, tanto los andrógenos aromatizables como los no aromatizables estimulan *in vitro* la proliferación de los osteoblastos, proceso que requiere concentraciones normales de vitamina D^{33,34}. Otro argumento en favor de la acción directa de los andrógenos sobre los osteoblastos es que además de promover su diferenciación, estimulan la producción de colágeno e incrementan la expresión del ARNm del procolágeno tipo I³⁵. El efecto de los andrógenos sobre la proliferación y diferenciación de los osteoblastos parece ser debido a la producción local de TGF- β o por aumento de la

sensibilidad a la acción mitogénica del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y de la IGF-II³⁰. El TGF- β estimula la actividad de la fosfatasa alcalina y la producción de colágeno.

Puesto que los receptores para andrógenos no se expresan en los osteoclastos, su acción sobre estas células probablemente es indirecta, mediante la producción local de citoquinas. Los factores de crecimiento insulina-símiles (IGF) son parte de los mecanismos locales que regulan la función de las células óseas. En estudios *in vitro*, la testosterona y la DHT suprimen la producción de IL-6 en células provenientes del estroma de la médula ósea, inhibiendo la expresión del gen de la IL-6, efecto que es mediado por el receptor de andrógenos³⁶. Además, tanto la testosterona como la DHT inhiben la acumulación de AMPc estimulada por la PTH en osteoblastos *in vitro*³⁷ y detienen parcialmente la resorción ósea inducida por la PTH y por la IL-1³⁸. Puesto que la IL-1 y la IL-6 estimulan la activación y diferenciación de los osteoclastos y de otras citoquinas con iguales propiedades, la disminución en su actividad o en su producción local parece jugar un papel importante en el mecanismo a través del cual los andrógenos inhiben la resorción ósea. Fig. 1.

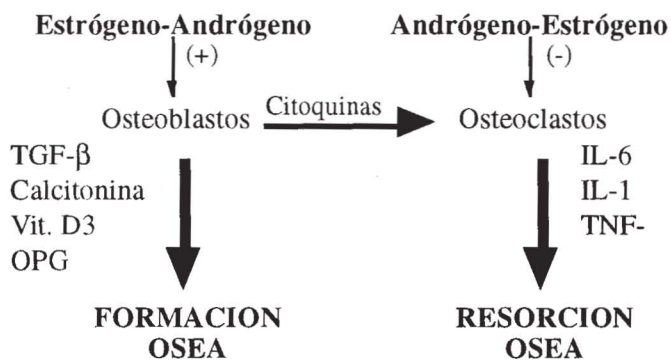


Figura 1. Las hormonas sexuales activan la expresión del TGF- α el cual estimula la proliferación de los osteoblastos; el TGF- β junto con la calcitonina, la 1-25 α -OH Vitamina D₃ y la OPG estimula la formación ósea. La OPG además inhibe la función de los osteoclastos. Los estrógenos y los andrógenos inhiben la producción de IL-6, IL-1 y el TNF- α regulando la osteoclastogénesis y la resorción ósea.

No se conoce con precisión si los efectos de la testosterona sobre el hueso son por acción directa del esteroide o a través de sus metabolitos como el estradiol y la DHT. Cultivos de osteoblastos de mujeres en la posmenopausia pueden convertir la androstenediona en testosterona y DHT³⁹. Sin embargo, no se conoce el papel de la DHT sobre el metabolismo de la célula ósea. Observaciones de diferentes investigadores sugieren que la aromatización de la testosterona a estrógenos es responsable de su acción sobre el hueso. En favor

de este planteamiento se ha demostrado actividad de la aromatasa en osteoblastos humanos⁴⁰. En pacientes con resistencia estrogénica completa por defecto en el receptor de estrógenos⁴¹ o por mutación en la enzima P-450 aromatasa^{42,43} presentaron osteopenia a pesar de tener niveles altos de testosterona. El tratamiento con estrógenos en ambos casos produjo ganancia progresiva de la masa ósea⁴⁴. Estas son evidencias incuestionables sobre el papel de los estrógenos en la adquisición del pico de masa ósea y para el mantenimiento de la densidad ósea normal en el varón.

Los andrógenos también podrían afectar el metabolismo óseo actuando sobre las hormonas reguladoras del calcio. Se ha reportado que en pacientes hipogonadales los niveles de calcitonina son más bajos que en el hombre sano y que la administración de testosterona corrige esa alteración⁴⁵. Sin embargo, como los cambios observados no han sido consistentes, es poco probable que los efectos sobre las hormonas reguladoras del calcio jueguen un papel importante en relación con la acción de los andrógenos sobre la masa ósea. Es más probable que efectos importantes de la testosterona sobre el hueso estén mediados por la hormona de crecimiento (HC) y por el factor de crecimiento insulina similar I (IGF-I)^{46,47}. Se ha comprobado que la administración de andrógenos aromatizables a muchachos con retraso puberal aumenta los niveles de HC y de IGF-I⁴⁸.

Estudios de diferentes investigadores han producido resultados contradictorios en relación con el efecto de los andrógenos sobre el recambio óseo en el humano. En hombres hipogonadales no tratados el recambio óseo está aumentado. Los niveles de osteocalcina, la fosfatasa alcalina ósea específica y los niveles de hidroxiprolina urinaria aumentaron en hombres castrados; todos los marcadores óseos disminuyeron cuando a esos hombres se les administró calcitonina para inhibir la resorción ósea⁴⁹. Los resultados con la administración de testosterona también son variables; pero se acepta que dosis fisiológicas inhiben el recambio óseo, mientras que dosis farmacológicas adicionalmente estimulan la formación ósea. La variabilidad en los resultados obtenidos son atribuidos a la metodología seguida para el estudio de las diferentes poblaciones.

PAPEL DE LOS ANDRÓGENOS EN LA ADQUISICIÓN DEL PICO DE MASA ÓSEA

La densidad ósea en los adultos es el resultado de la masa ósea que adquieren durante la niñez y la adolescencia, con la subsecuente pérdida de tejido óseo en el transcurso de la vida. El equilibrio en el

remodelamiento óseo está influenciado por los andrógenos y otros factores a los cuales nos referimos anteriormente. Una formación deficiente de la masa ósea crea un mayor riesgo de fractura en edades avanzadas. En el hombre adulto igual que en la mujer, el riesgo de fractura guarda relación con la masa ósea, con la densidad ósea y con las dimensiones de los huesos⁵⁰.

Tanto el hueso cortical como el esponjoso aumentan sensiblemente durante la pubertad en ambos sexos⁵¹. El incremento de la testosterona en la pubertad corre paralelo con el aumento de la fosfatasa alcalina y de la masa ósea^{52,53}, poniendo en evidencia la importancia de la testosterona y de sus metabolitos en el incremento de la densidad mineral ósea en esta etapa del desarrollo, cuando alrededor de los 18 años los varones adquieren el pico de masa ósea trabecular y posteriormente el pico de masa ósea cortical. El hecho de que los varones adquieran un pico de densidad mineral ósea mayor que las mujeres, sugiere que la testosterona tiene un efecto independiente en relación con la adquisición del pico de masa ósea cortical. Además, diferentes estudios han demostrado una estrecha relación temporal entre los cambios en los niveles de la testosterona durante la pubertad, con el crecimiento lineal, con la actividad osteoblástica y con la adquisición de la masa ósea^{29,51-53}. Hombres con el antecedente de retraso puberal y otros con historia de hipogonadismo hipogonadotrópico presentaron estatura normal en vida adulta, con un pico de masa ósea bajo, lo cual sugiere que el incremento de la masa ósea está disociado del crecimiento lineal, a pesar de la fuerte asociación entre el efecto de los andrógenos sobre el crecimiento lineal y el incremento de la densidad mineral ósea durante el desarrollo puberal. Lo observado en estos pacientes sugiere además que existe un momento crítico de la exposición a los andrógenos para la obtención de una masa ósea óptima⁵⁴.

La densidad ósea permanece estable en el adulto joven para experimentar una declinación lenta con el correr de los años. Observaciones de varios investigadores relacionan la pérdida de masa ósea con la declinación de la función gonadal. La osteoporosis ha sido documentada en distintos estados hipogonadales, a su vez el hipogonadismo es considerado como un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis de la columna vertebral y como un posible factor de riesgo para la fractura de pelvis en los ancianos^{50,55}. La osteopenia en los hipogonadismos idiopáticos es debida principalmente a la deficiente obtención del pico de masa ósea, más no la consecuencia de una pérdida prematura de tejido

óseo. En el hipogonadismo del adulto, también se ha demostrado la existencia de osteoporosis, lo cual indica que la deficiencia de andrógenos acelera la pérdida de masa ósea⁵⁰.

Hay pocos estudios longitudinales que hayan permitido demostrar una clara correlación entre niveles séricos de andrógenos y masa ósea en el adulto mayor. En un pequeño grupo de hombres sometidos a orquidectomías se pudo comprobar un aumento del recambio óseo, con base al incremento de marcadores bioquímicos del remodelamiento y a la pérdida de masa ósea. Efectos similares se comprobaron en hombres en quienes se indujo un estado hipoandrogénico para el tratamiento de la hiperplasia benigna de la próstata con la administración de un agonista de acción prolongada de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH). Sin embargo, se reconoce que son necesarios un mayor número de estudios clínicos en el adulto mayor que permitan evaluar la relación entre los cambios en la función gonadal y la masa ósea, lo cual contribuirá a un mejor conocimiento sobre la fisiopatología de la osteoporosis y sobre su adecuado tratamiento en el varón^{56,57}.

BREVES CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Desde el punto de vista terapéutico, los estrógenos, como terapia hormonal de reemplazo (THR) o complementaria, junto con los bifosfonatos, la calcitonina y los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs), el raloxifeno en particular, forman parte del arsenal terapéutico para el tratamiento de la osteoporosis en la mujer. Este grupo de fármacos anti-resortivos actúan interfiriendo con el desarrollo de las células progenitoras de los osteoclastos y/o disminuyendo su reclutamiento; promueven además la apoptosis de los osteoclastos maduros, enlenteciendo de esa manera el remodelamiento óseo. La parathormona (PTH) administrada en dosis bajas y en forma intermitente, tiene un efecto anabolizante, aumentando la vida media de los osteoblastos maduros al disminuir la prevalencia de su apoptosis. Otros compuestos antiapoptóticos son objeto de estudio^{2,20,58}. Una alternativa terapéutica que ha cobrado reciente interés para el tratamiento de la osteoporosis de la posmenopausia, es el uso de andrógenos, por su acción directa o mediante su aromatización a estrógenos, influyendo sobre el mantenimiento de la masa ósea⁵⁹. Agentes anti-resortivos como los usados en la mujer son objeto de estudio en el hombre, junto con otras medidas terapéuticas, incluyendo el uso de andrógenos y la hormona de crecimiento⁵⁰. Está fuera del alcance de

esta revisión lo relacionado con el tratamiento de la osteoporosis en la mujer y en el hombre.

CONCLUSIONES

El desarrollo de la masa ósea en los adultos depende de los cambios que ocurren en la densidad y la dimensión de los huesos, ésta última está determinada por las diferencias entre los sexos. La interacción entre el factor genético con factores ambientales y con las hormonas sexuales esteroideas son fundamentales para la adquisición y el mantenimiento de la masa ósea. Los estrógenos actúan sobre el tejido óseo por mecanismos directos e indirectos, provocando cambios en la concentración de factores sistémicos y locales, efectos que son mediados por el receptor estrogénico. No se conoce con precisión si la testosterona actúa directamente sobre el hueso o por intermedio de sus metabolitos como el estradiol y la DHT. Diferentes estudios sugieren una acción directa de la testosterona sobre los osteoblastos. Los andrógenos, igual que los estrógenos, interactuando con factores sistémicos y locales, particularmente con factores de crecimiento, ejercen sus efectos sobre la actividad de los osteoblastos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Martin TJ, Wah Ng K, Suda T. Bone Cell Physiology. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:833-858
- Manolagas SC. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis. *Endocr Rev* 2000;21:115-137.
- Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of Osteoblast Differentiation Mediated by Bone Morphogenetic Proteins, Hedgehogs, and Cbfa1. *Endocr Rev* 2000;21:393-411.
- Manolagas S, Jilka RL. Bone Marrow, Cytokines and Bone Remodeling. Emerging Insights into the Pathophysiology of Osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;332:305-311.
- Bonjour J-P, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:555-563.
- Rico H, Revilla M, Hernández ER, Villa LF, Alvarez del Buergo M. Sex differences in the acquisition of total bone mineral mass peak assessed through dual-energy x-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 1992;25:254.
- Soyka LA, Fairfield EP, Klibanski A. Hormonal Determinants and Disorders of Peak Bone Mass in Children. *Endocr Rev* 2000;21:3951-3963.
- Eisman JA. Genetics of Osteoporosis. *Endocr Rev* 1999;20:788-804.
- Lonzer MD, Imrie R, Rogers D, Worley D, Licata A, Secic M. Effects of heredity, age, weight, puberty, activity, and calcium intake on bone mineral density in children. *Clin Pediatr* 1996;35:185-189.
- Johnston Jr CC, Slemenda CW. Changes in skeletal tissue during the aging process. *Nutr Rev* 1992;50:385-387.
- Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC. Skeletal Effects of Estrogen. *Endocr Rev* 1994;15:275-300.
- Jones G, Nguyen T, Sambrook P, Kelly PJ, Eisman JA. Progressive loss of bone in elderly people: longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *Br Med J* 1994;309:691-695.
- Recker RR, Davies KM, Hinders SM, Heaney RP, Stegman MR, Kimmel DB. Bone gain in young adult women. *JAMA* 1992;268:2403-2408.
- Parfitt AM, Mathews CHE, Villaneuva AR, Kleerekoper M, Frame B, Rao DS. Relationship between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. *J Clin Invest* 1983;72:1396-1409.
- Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopausal changes in bone remodeling. *J Lab Clin Med* 1978;92:964-970.
- Lindsay R, Hart DM, Aitken JM, MacDonald EB, Anderson KB, Clarke AC. Long term prevention of postmenopausal osteoporosis by estrogen. *Lancet* 1976;1:1038-1041.
- Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 1980;2:1151-1154.
- Quigley ME, Martin PL, Burnier AM, Brooks P. Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1516-1523.
- Richelson LS, Wahner HW, Melton LJ, Riggs BL. Relative contributions of aging and estrogen deficiency to postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 1984;311:1273-1275.
- Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Engl J M* 2002; 346: 340-352.
- Komm BS, Terpening C, Benz D, Graeme K, Gallegis A, Korc M, Greene GL. Estrogen binding, receptor mRNA, and biological response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science* 1988;241:81-84.
- Eriksen E, Colvard D, Berg N, Graham M, Mann K, Spelsberg TC, Riggs BL. Evidence of estrogen receptors in human osteoblast-like cells. *Science* 1988;241:84-87.
- Ousler MJ, Osdoby P, Pyfferoen J, Riggs BL, Spelsberg TC. Avian osteoclasts as estrogens target cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88:6613-7.
- Turner RT, Backup P, Sherman PJ, Hill E, Evans GL, Spelsberg TC. Mechanism of action of estrogen on intramembranous bone formation: regulation of osteoblast differentiation and activity. *Endocrinology* 1992;131:883-889.
- Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl, Schatz H. Changes in Proinflammatory Cytokine Activity after Menopause. *Endocr Rev* 2002;23:90-119.
- Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmayer H, Manolagas SC. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* 1992;257:88-91.
- Lin SC, Yamate T, Taguchi Y, Borba VZ, Girasole G, O'Brien CA, Bellido T, Abe E, Manolagas SC. Regulation of the gp80 and gp130 subunits of the IL-6 receptor by sex steroids in the murine marrow. *J Clin Invest* 1997;100:1980-1990.
- Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Roggs BL. Estrogen stimulates gene expression and pro-

- tein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 1999;140:4367-4370.
29. Krabbe S, Christiansen C. Longitudinal study of calcium metabolism in male puberty. I. Bone mineral content, and serum levels of alkaline phosphatase, phosphate and calcium. *Acta Paediatr Scand* 1984;73:745-749.
 30. Kasperk C, Fitzsimmons R, Strong D, Mohan S, Jennings J, Wergedal J, Baylink D. Studies of mechanism by which androgens enhance mitogenesis and differentiation in bone cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:1322-1329.
 31. Orwoll ES, Estribrska L, Ramsey EE, Keenan EJ. Androgen receptors in osteoblast-like cells lines. *Calcif Tissue Int* 1991;49:183-187.
 32. Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE, Wilson EM, Lubahn DB, French FS, Riggs BL, Spelsberg TC. Identification of androgen receptor in normal human osteoblast-like cells. *Proc Nat Acad Sci* 1989;86:854-857.
 33. Kasperk CH, Wergedal JE, Farley JR, Linkhart TA, Turner RT, Baylink DJ. Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. *Endocrinology* 1989;124:1576-1578.
 34. Gray C, Colston KW, Mackay AG, Taylor ML, Arnett TR. Interaction of androgen and 1,25-dihydroxyvitamin D₃: effects of normal rat bone cells. *J Bone Miner Res* 1992;7:41-46.
 35. Benz D, Haussler M, Thomas M, Speelman B, Komm B. High-affinity androgen binding and androgenic regulation of a 1(I)-procollagen and TGF- β steady state messenger ribonucleic acid levels in human osteoblast-like cells. *Endocrinology* 1991;128:2723-2730.
 36. Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA, Murray R, Manolagas SC. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor. *J Clin Invest* 1995;95:2886-2895.
 37. Fukayama S, Tahsjan AH. Direct modulation by androgens of the response of human bone cells (SaOS-2) to human parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology* 1989;125:1789-1794.
 38. Pilbeam CC, Raisz IG. Effects of androgens on parathyroid hormone and interleukin-1 stimulated prostaglandin production in cultured neonatal mouse calvariae. *J Bone Miner Res* 1990;5:1183-1188.
 39. Bruch HóR, Wolff L, Budde R, Romalo G, Schweikert H-U. Androstenedione metabolism in cultured human osteoblast-like cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:101-105.
 40. Tanaka S, Haji M, Nishi Y, Yanase T, Takayanagi R, Nawata H. Aromatase activity in human osteoblast-like osteosarcoma cells. *Calcif Tissue Int* 1993;52:107-109.
 41. Smith EOP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach K. Estrogen Resistance Caused By a Mutation in the Estrogen-Receptor Gene In a man. *N Engl J Med* 1994;331:1056-1061.
 42. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3689-3698.
 43. Carani C, Qin K, Simoni M, Faustini-Faustini M, Serpente S, Boyd J, Korach K, Simpson ER. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1997;337:91-95.
 44. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Increased Bone Mass a Result of Estrogen Therapy in a Man With Aromatase Deficiency. *N Engl J Med* 1998;339:599-5603.
 45. Foresta C, Zanatta GP, Busnardo B, Scanelli G, Scandellari C. Testosterone and calcitonin plasma levels in hypogonadal osteoporotic young men. *J Endocrinol Invest* 1985;8:377-379.
 46. Baum HBA, Biller BMK, Finkelstein JS, Cannistraro KB, Oppenheim DS, Schoenfeld DA. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency. *Ann Int Med* 1996;125:883-890.
 47. Grispoon SK, Baum HBA, Peterson S, Klibanski A. Effects of rhIGF-1 administration on bone turnover during short-term fasting. *J Clin Invest* 1995;96:900-906.
 48. Ulloa-Aguirre A, Blizzard RM, Garcia-Rubi E, Rogol AD, Link K, Christie CM. Testosterone and oxandrolone, a nonaromatizable androgen, specifically amplify the mass and rate of growth hormone (GH) secreted per burst without altering GH secretory burst duration or frequency or GH half-life. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:846-854.
 49. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, Pacovsky V, Baykilyn DJ. Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodeling. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:523-527.
 50. Orwoll ES, Klein RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995;16:87-116.
 51. Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC, Bonjour JP. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marker reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1060-1065.
 52. Riis BJ, Krabe S, Christiansen C, Catherwood BD, Deftos LJ. Bone turnover in male puberty: a longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 1985; 37:213-217.
 53. Bourguignon JP. Linear growth as a function of age onset of puberty and sex steroid dosage: therapeutic implications. *Endocr Rev* 1988;9:467-488.
 54. Finkelstein JS, Neer RM, Biller BMK, Crawford JD, Klibanski A. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. *N Engl J Med* 1992;326:600-604.
 55. Foresta C, Ruzza A, Mioni R, Guarneri G, Gribaldo R, Meneghello A, Mastrogiacomo I. Osteoporosis and decline of gonadal function in the elderly male. *Horm Res* 1984;19:18-22.
 56. Benagiano G, Maggi S. Osteoporosis in men: an emerging problem. *The Aging Male* 2000;3:59-64.
 57. Kaufman JM, Zmierzczak H, Goemaere S. Osteoporosis in the aging population: the male perspective. *The Aging Male* 2001;4:62-73.
 58. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Roberson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblasts apoptosis by PTH. *J Clin Invest* 1999;104:439-446.
 59. Notelovitz M. Androgens effects on bone and muscle. *Fertil Steril* 2002;77 (Suppl 4):S34-S41.

RELACIÓN ENTRE LEPTINA Y HORMONAS TIROIDEAS EN NIÑOS SANOS Y CON SINDROME DE DOWN

Gabriela Arata Bellabarba, Vanessa Villarroel, Angela Arias*, María Briceño*, Virginia López*, Denisse Maman**, Mariela Paoli-Valeri**

Laboratorio de Neuroendocrinología y Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes.

*Centro de Desarrollo Infantil Mérida. Centro de estudio y prevención del retardo mental y alteraciones en el Desarrollo (CEPREMAD).

**Unidad de Endocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes I.A.H.U.L.A.

RESUMEN

Objetivo: La leptina y las hormonas tiroideas son reguladoras del metabolismo energético y del peso corporal. Este estudio se realizó para investigar la posible relación entre ambos sistemas en niños con síndrome de Down y en niños sanos.

Métodos: Se determinó la concentración de tiroxina libre (T4L), tirotropina (TSH) y leptina en 36 niños con síndrome de Down, 14 varones y 22 hembras, entre 1 y 24 meses de edad, y en 32 niños sanos, con características similares (Grupo Control).

Resultados: Todos los sujetos presentaron eufunción tiroidea y no hubo diferencias antropométricas entre los grupos de niños. Las concentraciones de leptina no fueron diferentes entre los niños con síndrome de Down y los controles. Las niñas presentaron una concentración de leptina significativamente más alta que los niños. La leptina mostró una correlación positiva con el IMC y la TSH y negativa con la T4L. El análisis de regresión múltiple mostró que tanto la T4L como el IMC, influyeron independientemente sobre la concentración de leptina.

Conclusiones: Nuestros resultados indican que existe una relación inversa entre hormonas tiroideas y leptina. En los niños menores de 2 años con síndrome de Down no parece haber déficit de leptina ni resistencia a su acción.

Palabras clave: hormonas tiroideas, leptina, niños Down.

ABSTRACT

Objective: Leptin and thyroid hormones regulate energy production rates and body weight. The interaction between leptin and thyroid hormones is controversial. We investigated the relationship of plasma leptin levels to serum free thyroxine (FT4) and thyrotropin (TSH) levels in children with Down syndrome and healthy children.

Methods: The study included 36 children under 2 years old with Down syndrome, and 32 healthy children (Control Group). Anthropometry was recorded and blood concentrations of leptin, TSH, FT4 were determined.

Results: All subjects had a normal thyroid function. Leptin levels were not different between Down syndrome and controls, but its concentration was significantly higher in girls than boys. Plasma leptin levels showed a significant negative correlation with FT4 and a positive correlation with body mass index (BMI) and TSH. Multiple regression analysis revealed that both, FT4 and BMI had an independent contribution on plasma leptin levels.

Conclusions: Our results are consistent with an inverse interaction between leptin and thyroid hormones. In Down syndrome children under 2 years old, there was not leptin deficiency or action resistance.

Key words: thyroid hormones, leptin children, Down syndrome.

INTRODUCCIÓN

La leptina, hormona peptídica secretada por el tejido adiposo, es la señal aferente de retroalimentación negativa que regula los depósitos de grasa corporal a través de la disminución en la ingesta de comida y el aumento del gasto energético^{1,2}. Diferentes estudios sugieren que aún cuando el contenido de grasa corporal es el principal regulador de la expresión del gen de la leptina, hormonas como la

insulina, las hormonas esteroideas y las tiroideas también modifican los niveles de leptina^{3,4}. Las hormonas tiroideas (HT) son las principales reguladoras de la homeostasis energética. Las alteraciones en la función tiroidea se asocian con cambios en el peso corporal y en el metabolismo energético. En el hipertiroidismo aumenta la termogénesis y el metabolismo basal, mientras que en el hipotiroidismo ocurre lo contrario. Las HT y la

Dirigir correspondencia a:

Arata-Bellabarba Gabriela. Profesor Titular-ULA, Apartado 42, Mérida-Venezuela. Tele-Fax 074-710436. e-mail: arabella@icnet.com.ve

leptina tienen algunos efectos similares sobre la homeostasis corporal. Las HT regulan la termogénesis a través de las proteínas desacoplantes mitocondriales (UCPs); la leptina incrementa los niveles de UCPs en el músculo y en el tejido adiposo⁵. Esto sugiere que ambas hormonas pueden ejercer un importante rol en la regulación de la homeostasis corporal actuando a través de una vía efectora común⁶. En humanos, la influencia de las HT sobre la leptina ha sido investigada principalmente en adultos y los resultados obtenidos son contradictorios^{7,8}. De igual forma, algunos estudios recientes, realizados en niños, no son concluyentes: unos sugieren que las HT ejercen un control inhibitorio sobre la secreción de leptina⁹, otros sugieren que las HT no tienen un rol importante en el control de la secreción de leptina¹⁰. En pacientes con síndrome de Down, alteración cromosómica caracterizada por una mayor frecuencia de obesidad, así como de disfunción tiroidea¹¹, solo se ha reportado que los niveles de leptina son menores que en pacientes con síndrome de Prader-Willi¹², entidad genética caracterizada por obesidad, probablemente secundaria a resistencia a la acción de la leptina. En este trabajo se estudió la relación entre hormonas tiroideas y leptina en niños sanos y con síndrome de Down

MATERIALES Y METODOS

Sujetos:

Se estudiaron 36 niños con síndrome de Down, 14 de sexo masculino y 22 de sexo femenino, provenientes del Estado Mérida referidos al Centro de Desarrollo Infantil (CDI) para su evaluación. La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 1 y 24 meses. El diagnóstico clínico del síndrome fue confirmado con el estudio cromosómico, todos los niños tenían trisomía 21. Como grupo control se estudiaron 32 niños sanos, 15 de sexo masculino y 17 de sexo femenino. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro y la participación de los niños fue aceptado por sus representantes.

Protocolo:

En la mañana del estudio los niños fueron pesados, tallados y evaluados clínicamente. Luego se obtuvo una muestra de sangre venosa, para realizar las determinaciones hormonales. Después de la centrifugación de la muestra, el suero o el plasma se almacenaron a -70°C hasta su procesamiento.

Métodos:

La concentración de tirotropina (TSH) y de tiroxina libre (T4L) se cuantificó por inmunofluorescencia

utilizando kits comerciales de Wallac Oy, Turku, Finland. El coeficiente de variación (CV) intra e interensayo fue del 5% y del 7% respectivamente. El límite de detección para la TSH fue de 0,03 uU/mL y de 0,16 ng/dL para la T4L. La cuantificación de leptina se realizó por ensayo inmunoradiométrico (IRMA) con un estuche comercial de Diagnostic Systems Laboratories Inc. (Texas-USA). El coeficiente de variación (CV) intraensayo e interensayo fue del 5% y del 6,6% respectivamente.

Análisis Estadístico:

Los resultados se presentan en promedio \pm el error estándar de la media. Las variables presentaron una distribución normal. Para determinar las diferencias entre los grupos se utilizó la prueba *t de Student* no pareada. Se practicaron el análisis de regresión lineal simple y el múltiple, para establecer las correlaciones entre las variables estudiadas. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Las variables antropométricas y hormonales, se presentan en la tabla I discriminadas por sexo. En ambos grupos, niños controles y con síndrome de Down, la edad, el peso, la talla y el índice de masa corporal fueron similares entre sí; en ambos grupos las niñas, presentaron una concentración de leptina significativamente más alta que en los niños. Tanto en los niños como en las niñas con síndrome de Down, las concentraciones de leptina no fueron diferentes a las obtenidas en los controles. Las concentraciones de TSH y T4L estuvieron dentro del rango normal, sin diferencias entre los grupos.

En el análisis de regresión simple, realizado tanto en los niños sanos como en los niños con síndrome de Down, se obtuvo una correlación lineal positiva entre la concentración plasmática de leptina y el peso ($r=0,37$; $p<0,05$ en sanos; $r=0,45$; $p<0,05$ en Down) y el IMC ($r=0,29$; $p<0,05$ en sanos; $r=0,35$; $p<0,05$ en Down); también se obtuvo una correlación positiva con la TSH ($r=0,415$; $p<0,05$ en sanos; $r=0,437$; $p<0,05$ en Down). Como se puede observar en la Figura 1, el grupo total también mostró una correlación positiva entre la leptina y el peso y una correlación negativa entre la leptina y la concentración de T4L. El análisis de regresión múltiple indicó que tanto la T4L como el IMC pero no la TSH influyeron independientemente sobre la concentración de leptina (Tabla II).

Tabla I. Variables antropométricas y hormonales en niñas y niños con síndrome de Down (SD) y controles (C). Promedio \pm error estándar.

		EDAD (mes)	PESO (Kg)	TALLA (m)	IMC ^a (Kg/m ²)	LEPTINA (ng/mL)	T4L (ng/dL)	TSH (μ UI/mL)
Niñas	SD	7,31 \pm 1,68	5,52 \pm 0,55	0,60 \pm 0,02	14,63 \pm 0,90	7,59* \pm 0,98	1,04 \pm 0,04	3,28 \pm 0,38
	C	5,52 \pm 1,31	6,31 \pm 0,46	0,61 \pm 0,02	16,80 \pm 0,65	9,20** \pm 1,11	0,99 \pm 0,03	3,97 \pm 0,29
Niños	SD	6,42 \pm 2,13	5,16 \pm 0,59	0,57 \pm 0,02	14,63 \pm 0,90	3,27 \pm 0,67	1,06 \pm 0,08	3,52 \pm 0,46
	C	5,93 \pm 1,56	6,09 \pm 0,69	0,61 \pm 0,03	16,15 \pm 0,94	3,79 \pm 0,50	1,01 \pm 0,03	3,99 \pm 0,95

a: Índice de Masa Corporal

* $p < 0,01$, niñas vs niños con SD

** $p < 0,0001$, niñas vs niños controles

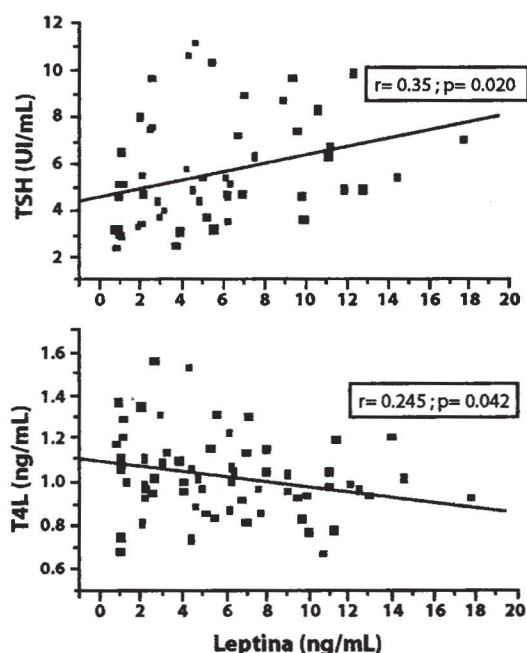


Figura 1. Correlaciones entre la concentración plasmática de leptina y las concentraciones de tiroxina libre y de TSH en todos los niños.

Tabla II. Análisis de regresión múltiple.

Modelo de regresión	R	Significancia
1	0.563	0.0001
T4L	-0.407	0.008
IMC	0.304	0.001

Variable dependiente: leptina

Variáveis independientes: T4L e IMC

DISCUSIÓN

Numerosos estudios realizados en niños, adolescentes y adultos sanos han puesto de manifiesto que la grasa corporal es el factor determinante de la leptina circulante. Al igual que lo reportado por otros autores en niños sanos^{3,4,13}, en este trabajo se evidencia que en los niños con síndrome de Down la concentración de leptina también se correlacionó positivamente con el peso y con el IMC. Cento y cols.¹² reportaron que en

mujeres con síndrome de Prader-Willi, la concentración de leptina es muy alta comparada con mujeres con síndrome de Down, lo cual permite sugerir que la obesidad en las mujeres con esta patología podría ser debida a una resistencia a la acción de la leptina, mientras que en las pacientes con síndrome de Down, éste no sería el mecanismo etiopatogénico. En nuestro estudio, realizado en niños menores de dos años, la concentración de leptina y el peso no fueron diferentes entre los controles y aquellos con el síndrome de Down, lo cual refuerza el concepto de que la obesidad observada en los adultos con síndrome de Down no es debida ni a un déficit de leptina ni a una falta de acción de la misma.

Entre hombres y mujeres, una clara diferencia en la concentración de leptina ha sido demostrada. En las mujeres los niveles de leptina son mas altos que en los hombres aun después de ajustar en función del IMC y esta diferencia también se ha observado en los niños y en los adolescentes. La menor concentración observada en los hombres ha sido principalmente atribuida al efecto inhibitorio de los andrógenos sobre la producción de leptina a nivel del tejido adiposo^{13,14}. Nuestros resultados claramente demuestran que tanto en niños sanos como en niños con síndrome de Down, la concentración de leptina en relación con el sexo, mantiene la diferencia observada en los niños sanos. De este trabajo, también se desprende que en niños, con y sin el síndrome de Down, la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides esta relacionada con la concentración plasmática de leptina. Blennemann y cols.¹⁵, refieren que el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, conjuntamente con el sistema nervioso central regulan el metabolismo del tejido adiposo: en condiciones de ayuno o de desnutrición, la actividad del eje se atenúa con la consecuente reducción del gasto energético. La secreción de leptina también disminuye, lo cual sugiere que este eje hipotálamo hipófisis tiroides y la leptina responden similarmente¹⁶. La controversia está en definir cómo es la interacción entre ambos, y si la alteración en uno de ellos afecta al otro sistema. Estudios

experimentales han demostrado que la administración de tiroxina o de triyodotironina suprimen la secreción de leptina¹⁷. En adultos hipotiroideos, se ha reportado que los niveles de leptina están aumentados y que la administración de hormonas tiroideas reduce los niveles de leptina⁷. En nuestro estudio, los niños no presentaron disfunción tiroidea, y en estas condiciones, también se obtuvo una relación inversa entre la concentración de tiroxina y la producción de leptina. Es bien conocido que tanto en humanos como en roedores, la concentración de leptina se correlaciona positivamente con el peso corporal y con la masa de tejido adiposo^{1,3,4}. Obermayer-Pietsch y cols.¹⁸, han reportado que un año después de tratamiento de pacientes hipertiroideos, la concentración de leptina, previamente disminuida, se normalizó junto con la normalización en el peso corporal; nuestros hallazgos indican que tanto el índice de masa corporal como la concentración de tiroxina pueden regular en forma independiente la concentración de leptina.

Podemos concluir que: a.-En niños eutiroideos con síndrome de Down y en niños sanos menores de 2 años de edad, la concentración plasmática de leptina esta inversamente relacionada con la concentración de tiroxina libre y directamente relacionada con el índice de masa corporal. b.-En los niños menores de 2 años con síndrome de Down no parece haber déficit de leptina ni resistencia a su acción.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Campfield, L., and Smith, F. Overview: Neurobiology of OB protein leptin. *Proc Nutr Soc* 1998;57:429-440.
2. Hallaas J.L., Gajiwala K.S., Maffei M., Cohen S.L., Chait B.T., Rabinowitz D. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995;269:543-546.
3. Dagogo-Jack S. Regulation and posible significance of leptin in humans : leptin in health and disease. *Diabetes Rev* 1999;1:23-38.
4. Wauters M, Considine R V, Van Gaal L F. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *European J Endocrinol* 2000;143:293-311.
5. Scarpace PJ, Matheny M, Pollock BH, Tumer N, Leptin increases uncoupling protein expresión and energy expenditure. *Am J Physiol* 1997;273:E226-230.
6. Orban Z, Bornstein SR, Chrousos GP. The interaction between leptin and the hypothalamic-pituitary-thyroid-axis. *Horm Metab Res* 1998;30:231-235.
7. Pinkey JH, Goodrick SJ, Katz JR, Lightman SL, Coppack SW, Medbak S, Mohamed-Ali V. Thyroid and sympathetic influences on plasma leptin in hypothyroidism and hyperthyroidism. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 2:S165-166.
8. Kristensen K, Pedersen SB, Langdahl BL, Richelsen B. Regulation of leptin by thyroid hormone in humans: studies in vivo and in vitro. *Metabolism* 1999;48:1603-1607.
9. Ghizzoni, L, Mastirakos G, Ziveri M, Furlini M, Solazzi A, Vottero A. Interactions of leptin and thyrotropin 24-hour secretory profiles in short normal children. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2065-2072.
10. Asami T, Ciomarten T, Uchiyama M. Relationship between serum leptin and thyroid hormones in children. *Pediatr Int* 2000;42:293-295.
11. Jimenez -López V, Arias A, Bellabarba-Arata G, Vivas E, Delgado MC, Paoli M. Concentraciones de hormona tirotrópica y tiroxina libre en niños con síndrome de Down. *Invest Clín* 2001;42:123-130.
12. Cento RM, Proto C, Spada RS, Ragusa L, Reitano S, Napolitano V, Lanzone A. Serum leptin concentrations in obese women with Down síndrome and Prader Willi síndrome. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:36-41.
13. Clayton P E, Gil MS, Hall CM, Tillmann V, Whatmore AJ, Price DA. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol* 1977;727-733.
14. Blum W, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel N, Muller J. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2904-2910.
15. Blennemann B, Leahy P, Kim TS, Freake HC. Tissue specific regulation of lipogenic mRNA, by thyroid hormone. *Mol Cell Edocrinol* 1995;110:1-8.
16. Orban Z, Bornstein SR, Chrousos GP. The interaction between leptin and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Horm Metab Res* 1998;30:231-235.
17. Escobar-Morreale, HF, Escobar Del Rey F, Morreale de Escobar G. Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology* 1997;138:4485-4488.
18. Obermayer-Pietsch BM, Fruhauf GE, Lipp RW, Sendlhofer G, Pieber TH. Dissociation of leptin and body weight in hyperthyroid patients after radioiodine treatment. *In J Obes Relat Metab Disord* 2001;1:115-120.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo fue realizado con el soporte económico del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes, proyecto M-630-99-07 y del proyecto del CONICIT - F218.

AMENORREA PRIMARIA-GALACTORREA ASOCIADA A HIPERPROLACTINEMIA CON SÍNDROME DE SILLA TURCA VACÍA PRIMARIO. Caso clínico.

Elsy Velázquez-Maldonado

Unidad de Endocrinología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Presentar un caso clínico de una paciente con amenorrea primaria-galactorrea e hiperprolactinemia asociada al síndrome de Silla Turca Vacía (SSTV).

Métodos: Se presentan los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio y se hace revisión de la literatura.

Resultados: Paciente femenina de 16 años evaluada por amenorrea primaria y galactorrea, con desarrollo normal de caracteres sexuales secundarios a los 12 años y desarrollo esquelético normal. Los resultados de laboratorio fueron consistentes con hipogonadismo hipogonadotrópico, función tiroidea y adrenal normal y valores elevados de prolactina. La exploración neuroradiológica (Resonancia Magnética, Neumoencefalografía) reveló una silla turca vacía, quiste aracnoideo con 60% de ocupación de la fosa sellar, glándula hipofisiaria lateralizada a la derecha con características normales. Después del tratamiento con Bromocriptina (5 mg/día), la concentración sérica se redujo seguido del inicio de menstruaciones espontáneas y regulares.

Conclusión: El SSTV en la edad prepuberal puede estar asociado con hiperprolactinemia y amenorrea primaria.

Palabras clave: amenorrea primaria, prolactina, síndrome de silla turca vacía.

ABSTRACT

Objective: To report a case of primary amenorrhea-galactorrhea and hyperprolactinemia associated to Empty Sella Turcica syndrome.

Methods: Clinical, neuroradiologic and laboratory findings are presented and the literature is reviewed.

Results: A 16-year-old female adolescent was evaluated for primary amenorrhea, galactorrhea. Secondary sex characters were present at 12 years old with normal physical growth. Laboratory findings were consistent with hypogonadotropic hypogonadism, normal thyroid and adrenal function and high plasma levels of prolactin. Pneumoencephalography and magnetic resonance imaging revealed primary empty sella syndrome; the sella turcica was occupied by a 60% arachnoid cyst and a pituitary gland partially flattened at the right side of the sella turcica. After initiation of bromocriptine therapy (5mg/day), the serum prolactin level was reduced, followed by spontaneous and regular menses.

Conclusion: The empty sella syndrome turcica in prepuberal girls may be associated with hyperprolactinemia and primary amenorrhea-galactorrhea.

Key words: primary amenorrhea, prolactin, empty sella syndrome.

INTRODUCCIÓN

La amenorrea es uno de los síntomas más frecuentes en la consulta gineco-endocrinológica. Las anomalías gonadales son responsables del 60% de los casos de amenorrea primaria. Entre las anomalías extragonadales, las lesiones del sistema nervioso central e hipófisis pueden ser causa de

amenorrea primaria. La hiperprolactinemia, rara condición en la etapa prepuberal, se asocia frecuentemente con la presencia de un prolactinoma y amenorrea primaria¹. Galactorrea e hiperprolactinemia ha sido también reportada en el síndrome de silla turca vacía (SSTV)². Este síndrome es una entidad anatómico-radiológica caracterizada por la

Dirigir correspondencia:

Dra. Elsy Velázquez-Maldonado. Profesor Titular-UULA, Apartado 42, Mérida. e-mail: evema1@cantv.net

presencia de líquido cefalo-raquídeo (LCR) y espacio subaracnoideo dentro de la cavidad sellar, con una alta prevalencia en mujeres adultas, obesas, hipertensas y múltiparas y usualmente acompañado de síntomas como cefaleas, anormalidades visuales y endocrinas o rinorrea de LCR espontánea^{3,4}. El SSTV también se ha descrito en la infancia, con diferencias clínicas y radiológicas respecto al adulto^{5,6}. Amenorrea-galactorrea es una presentación rara del SSTV y ha sido descrita particularmente en una mujer adulta de edad media⁷. El objetivo del presente trabajo es describir un caso clínico de una adolescente con amenorrea primaria en la cual se documentó la presencia de hiperprolactinemia asociada a aracnoidocele sellar y hacer una revisión de la literatura.

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 16 años referida a la consulta externa de endocrinología para evaluación por amenorrea primaria. Antecedente de pubarquia y telarquia a la edad de 12 años. Prueba progestacional negativa, sangramiento genital inducido a los 15 años con una combinación de estrógenos-progesterona. Cefaleas frecuentes con predominancia en área temporal y periorbitaria izquierda. Desarrollo y crecimiento sin alteraciones. Rendimiento intelectual normal. Al examen físico su peso y su talla estaban dentro del percentil 50 para su edad. Pubarquia, axilarquia y desarrollo mamario en etapa 5 de Tanner. Galactorrea bilateral. Olfación normal. Resto del examen físico dentro de los límites normales. Edad ósea compatible con la edad cronológica. Frotis vaginal funcional de tipo atrófico. Neumopelvigrafía (22-08-77): útero hipoplásico, ovarios normales. Cariotipo: 46XX. Los resultados de laboratorio fueron consistentes con hipogonadismo hipogonadotrópico, función tiroidea y adrenal normal y valores elevados de prolactina (Tabla I). Prueba de metopirona normal (Tabla II). Campimetría normal. La exploración radiológica de silla turca indicó anormalidad caracterizada por baloneamiento, adelgazamiento de la cortical, ligera inclinación del piso sellar hacia la línea media e izquierda. Neumoencefalografía (11-12-1978) compatible con quiste subaracnoideo intrasellar. Resonancia Magnética de cráneo confirmó aracnoidocele con una ocupación de 60% de la fosa sellar, glándula hipofisiaria lateralizada a la derecha de tamaño y contornos normales. El tratamiento con Bromocriptina (5mg/día) fue seguido de normalización en la concentración plasmática de prolactina y aparición de

menstruaciones espontáneas y regulares. Posteriormente la paciente logró embarazo espontáneo, el cual evolucionó sin complicaciones con parto eutócico y recién nacido sano.

Tabla I. Perfil hormonal basal

LH (mUI/mL)	4,5	Cortisol am (µg/dL)	8,0
FSH (mUI/mL)	4,4	Cortisol pm (µg/dL)	3,0
Estradiol (pg/mL)	25	T4L (µg/dL)	1,4
Prolactina (ng/mL)	100	TSH (µU/ml)	0,8

Tabla II. Prueba de Metopirona

	Basal	24 hs.	48 hs.
17-OH-esteroides (mg/24 hs)	6,0	15,9	26,3

DISCUSIÓN

El síndrome de silla turca vacía es una entidad anatómica en la cual la fosa hipofisiaria está aumentada y parcialmente ocupada por líquido cefalorraquídeo debido a una herniación de la aracnoides. Como consecuencia de esta alteración, la glándula hipófisis es desplazada y comprimida hacia el fondo y pared de la silla turca. Esta condición patológica puede ser causada por una debilidad del diafragma sellar y/o a un aumento en la presión intracraneal, la cual promueve la herniación de la membrana aracnoides dentro de la fosa hipofisiaria (silla vacía primaria) o puede ocurrir como consecuencia de una cirugía, radiación de lesiones vasculares o tumorales hipofisarias o posterior a la reducción de volumen de adenomas hipofisarios secundaria al tratamiento crónico de la hiperprolactinemia con Bromocriptina (silla vacía secundaria). Esta condición fue descrita originalmente por Busch en 1951 en adultos,^{4,8} sin embargo, en niños no es infrecuente.^{6,9-12}

El síndrome de STV ocurre particularmente en mujeres obesas (66,1%), hipertensas (59,1%), múltiparas^{3,4} y es con frecuencia asintomático, pero puede también asociarse con anormalidades oftalmológicas, neurológicas y endocrinas. La cefalea parece ser uno de los síntomas más frecuentes (73,2%), es de naturaleza no específica, frecuentemente diaria y principalmente tiene localización anterior.¹³ Los trastornos visuales y la rinorrea de líquido cefalorraquídeo son también frecuentes (34,2 % y 11,8% respectivamente).¹⁵ Trastornos mentales como ansiedad o desordenes distímicos con trastornos de conducta (compulsión oral) también han sido descritos en un 80,2%.¹⁶ La

prevalencia de SSTV en niños con disfunción neuroendocrina es de 5-18%.^{10,11,17}

El SSTV puede asociarse con síntomas neuroendocrinos como hipopituitarismo,^{14,18} hiperprolactinemia,^{14,15,19,20} deficiente secreción de hormona de crecimiento,^{12,14,21} disfunción hipotálamo-hipófisis-tiroides,¹⁸ diabetes insípida central,¹⁴ hipopituitarismo hipotalámico, precocidad o retardo puberal^{11,12}. En una serie de 71 casos de SSTV, Bianconcini y cols. observaron endocrinopatías aisladas o múltiple en el 50,7% de los pacientes, los cuales mostraron hiperprolactinemia (14%), hipopituitarismo (10,4%), hipogonadismo (7%), diabetes insípida (2,8%), hipersecreción de ACTH (1,4%), deficiencia de hormona de crecimiento (15,4%), y adenomas hipofisarios (8,4%).¹⁶ Hiperfunción del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, adrenal y hormona de crecimiento también han sido descritas en el SSTV.¹⁵

Estudios dinámicos de la secreción de prolactina con TRH y domperidone en el SSTV han demostrado hiperrespuesta de TSH e hiporespuesta de PRL posterior a estos estímulos farmacológicos, por lo que se ha sugerido que en sujetos con SSTV e hiperprolactinemia, el tono dopaminérgico está aumentado sobre la célula tirotrópica y reducido en el lactotrofo.²² Contrario a estos resultados, Cannavo y cols. mostraron que la respuesta de TSH al estímulo con TRH suele ser subnormal en pacientes eutiroideos con TSH normal, lo cual no tiene significado clínico patológico.¹⁸

A pesar de que las alteraciones endocrinas son frecuentes, la correlación entre el tamaño de la fosa hipofisaria, tipo y extensión de la herniación y el grado de disfunción hipotálamo hipofisaria es poco aparente,²³ sin embargo, la presencia de deficiencias hormonales múltiples y los trastornos de la pubertad son más frecuente en los sujetos con aracnoidocele total.¹²

En el caso clínico descrito, la paciente inició y completó el desarrollo de sus caracteres sexuales secundarios normalmente, lo que indica que a pesar de tener una concentración elevada de prolactina, su función ovárica no estuvo totalmente suprimida. La hiperprolactinemia relacionada al aracnoidocele sellar podría estar relacionada con una disminución del tono dopaminérgico inhibitorio como ha sido previamente sugerido²¹ o alternativamente, podría ser secundaria a una compresión parcial del tallo hipofisario. El aracnoidocele sellar presente en la infancia o adolescencia suele ser primario por un aumento de la presión intracraneal o una debilidad congénita del diafragma sellar. En el caso descrito no se conoce la causa de esta condición patológica.

En conclusión, el SSTV en la edad prepuberal puede estar asociado con hiperprolactinemia y amenorrea primaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- McDonogh PG. Amenorrea- Etiologic approach to diagnosis. In Modern Trends in infertility and conception control. Chapter 4. Edited by Wallach EE and Kempers RD. The Williams & Wilkins Co, Baltimore, USA, 1979, pp: 119-133
- Brismar K. Prolactin secretion in the empty sella syndrome, in prolactinomas and in acromegaly. *Acta Med Scand* 1981;209:397-405.
- Neelon FA, Goree JA, Lebowitz HE. The primary empty sella: clinical and radiographic characteristics and endocrine function. *Medicine* 1973;52:73-92.
- Kaufman B. The empty sella turcica – a manifestation of the intrasellar subarachnoid space. *Radiology* 1969;90:931-941.
- Shulman DI, Martinez CR, Bercu BB, Root AW. Hypothalamic-pituitary dysfunction in primary empty sella in childhood. *J Pediatr* 1986;108:540-544.
- Rapaport R, Logroño R. Primary empty sella syndrome in childhood: association with precocious puberty. *Clin Pediatr* 1991;30:466-471.
- Paulose KP, Usha R. Empty sella syndrome presenting as galactorrhoea. *J Assoc Physicians India* 2000;48:1205-1207.
- Busch W. Die morphologie der sella turcica und ihre Beziehungen zur Hypophyse. *Arch pathol Anat* 1951;320:437-458.
- Ammar A, Al-Sultan A, Al Mulhim F, Al Asan AY. Empty sella syndrome: does it exist in children ?. *J Neurosurg* 1999;91:960-963.
- Akcurin S, Ocal G, Berberoglu M, Memioglu N. Association of empty sella and neuroendocrine disorders in childhood. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37:347-51.
- Cacciari E, Zucchini S, Ambrosetto P, Tani G, Carla G, Cicognani A, Pirazzoli P, Sganga T, Bálsamo A, Casio A. Empty sella in children and adolescents with possible hypothalamic-pituitary disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:767-771.
- Zucchini S, Ambrosetto P, Carla G, Tani G, Frnzoni E, Cacciari E. Primary empty sella: differences and similarities between children and adults. *Acta Paediatr* 1995;84:1382-1385.
- Catarci T, Fiacco F, Bozazo L, Pati M, Magiar AV, Cerbo R. Empty sella and headache. *Headache* 1994;34:583-586.
- Sastre J, Herranz de la Morena L, Megia A, Lopez Guzmán A, Gómez-Pan A, Pallardo Sánchez LF. Primary empty sella turcica: clinical, radiological and hormonal evaluation. *Rev Clin Esp* 1992;191:481-484.
- Gallardo E, Schachter D, Caceres E, Becker P, Colin E, Martinez C, Henriquez C. The empty sella: results of treatment in 76 cases and high frequency of endocrine and neurological disturbances. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:529-533.

16. Bianconcini G, Bragagni G, Bianconcini M. Primary empty syndrome. Observations on 71 cases. *Resenti Prog Med* 1999;90:73-80.
17. Gsponer J, De Tribolet N, Déruaz JP, Janzer R, Uské A, Mirimanoff RO, Reymond MJ, Rey F, Temler E, Gaillard RC, Gomez F. Diagnosis, treatment, and outcome of pituitary tumors and other abnormal intrasellar masses. *Medicine* 1999;78:236-269.
18. Cannavo S, Curto L, Venturino M, Almoto B, Narbone MC, Rao R, Trimarchi F. Abnormalities of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with primary empty sella. *J Endocrinol Invest* 2002;25:236-239.
19. Gharib H, Frey HM, Laws ER Jr, Randall RV, Scheithauer BW. Coexistent primary empty sella syndrome and hyperprolactinemia. *Arch Intern Med* 1983;143:1383-1386.
20. Futterweit W. Galactorrhoea, amenorrhoea, hyperprolactinemia and pseudotumor cerebri in a patient with primary empty sella syndrome: case report with review of the literature. *Mt Sinai J Med* 1982;49:514-518.
21. Gasperi M, Aimaretti G, Cecconi E, Colao A, Di Osma C, Cannavo S, Baffoni C, Cosottini M, Curto L, Trimarchi F, Lombardi G, Grasso L, Ghigo E, Martino E. Impairment of GH secretion in adults with primary empty sella. *J Endocrinol Invest* 2002;25:329-333.
22. Valenci P, Combes ME, Pret G, Attali JR. TSH and prolactin responses to thyrotropin releasing hormone (TRH) and domperidone in patients with empty sella syndrome. *J Endocrinol Invest* 1996;19:293-297.
23. Uberti EC, Teodori V, Trasforini G, Tamarozzi R, Margutti A, Bianconi M, Rossi R, Ambrosio MR, Pansini R. The empty sella syndrome. Clinical, radiological and endocrinology analysis in 20 cases. *Minerva Endocrinol* 1989;14:1-18.

Postgrados Universitarios Nacionales en Endocrinología y Metabolismo

Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"
Responsable: Dra. Ilgora Pizzolante de Aguilera

Hospital Universitario de Caracas
Responsable: Dra. Ruth Mangupli

Hospital Universitario de Los Andes
Responsable: Dra. Lilia Uzcategui

Presidentes de los Capítulos

CENTRO - OCCIDENTAL
Dr. Mario Briceño

GUAYANA
Dra. María Suniaga

MARACAIBO
Dra. Ana Herrera de L.

MÉRIDA
Dra. Mariela Paoli

CENTRAL
Dra. Evelin Hurtado

ORIENTE
Dr. Freddy Frontado

Arbitros que han colaborado con la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Dr. Walter Bishop

Dr. Humberto Nucete

Directorio Miembros de la S.E.V.M.

C A R A C A S

ABLAN FRANKLIN: ablan@cantv.net
 ANGELINO DE BLANCO MARÍA C.
 AREVALO LIZARRAGA GASTÓN: gstn@cantv.net
 AYALA LUIS ARTURO*: ayalalui@ve.net
 AYALA LANDA JESÚS: jesusayalal@hotmail.com
 BALDONEDO ROSAMARY
 BLATLE PEDRO*: pereamboina@yahoo.com
 BELLORIN EZEQUIEL*: 2843812 - 2852111 - 2096222
 BORGES MARIETTA: inespro@ccs.internet.ve
 BOSH VIRGILIO: 2660360 - 2671921
 BRAJKOWICZ IMPERIA: vamilo@cantv.net
 BRICEÑO MARIA LÓURDES: malour75@hotmail.com
 BRUTTINI ORNELLA: doctor56@cantv.net
 CAMEJO MANUEL: zula05@cantv.net
 CARNEVALI TULIO: carnevali@tutopia.com
 CAMPOS MARÍA ELENA: 6067689
 CARNEIRO FLOR*: 2614260 - 2761382 - 6050624
 CARRILLO EDUARDO: ecarrillo_m@hotmail.com
 CEDEÑO JORGE: jcedeno@cantv.net
 CEVALLOS JOSÉ LUIS: cevalloj@hotmail.com
 CONTRERAS ZOILINDA: ircl@telcel.net.ve
 CHACIN ALVAREZ LUIS F.: chacinluis@hotmail.com
 DEL CORRAL PEDRO*: 9876891
 DELLA-FERA GERARDINO: 9990114 - 9990181
 ENDARA ANA: germanico@hotmail.com
 FEBRES FREDDY: ffebres@cantv.net
 FERNMAYOR RAMÓN: genesis3@telcel.net.ve
 FIGUEROA VILLAGRAN LUIS: 7531245
 GAFARO LOIDA: loidadevalera@cantv.net
 GARCÍA BLANCO MATILDE: matildegbc@cantv.net
 GARCIA CELSA
 GONZÁLEZ BEATRIZ
 GRUBER DE BUSTOS ELIZABETH: bustos@cantv.net
 GUNCZLER GROSS PETTER: petergunczler@hotmail.com
 INSAUSTI ALEXIS: caymed@cantv.net
 IZQUIERDO MELANIA*: izquierm@telcel.net.ve
 JAKUBOWICZ DANIELA: jak@ccs.internet.ve
 LANES ROBERTO: lanes@telcel.net.ve
 LÓPEZ TULIO: lopezuzcategui@cantv.net
 LÓPEZ HERRERA LISANDRO: 5735980 - 5970100 - 5710211
 LICHA MINERVA: minerva_licha@hotmail.com
 MANEIRO PEDRO
 MALAGOLA ILEANA: imalagola@hotmail.com
 MANGUPLI RUTH: mangupli@reacciun.ve
 MARANTE DANIEL: mardan@cantv.net
 MARCANO MARLENE
 MERINO GISELA: giselamer@hotmail.com
 MEJIAS ANABEL: anabelmd@cantv.net
 MOLINA ALBARRAN RUSTY: rustyenid@yahoo.com
 NIEVES BERTI HERNAN: hnieves@telcel.net.ve
 OBREGÓN OSWALDO: oswaldobregon@hotmail.com

ELSY ORAA*: elsyoraa@hotmail.com
 OLIVO UDIS ANGEL
 ORLEANS ADRIÁN: orleans@cantv.net
 OSORIO OTTO
 OVIEDO DE CASTILLO MIRIAN: 4061402
 PALACIOS FIORELLA
 PADUA ARNOBIO: 5099276 - 5020808
 PADUA ALBERTO: 5760203 - 5711713
 PLATA BETTY: bettyplatab@hotmail.com
 PALACIOS ANSELMO: palans@cantv.net
 PALERMO COROMOTO
 PAOLILLO MARIO: 9990128 - 9990111 - Fax:9917341
 PÉREZ CASTRILLO RAÚL: 2621923 - 2761111
 PÉREZ MONTEVERDE ARMANDO: perlan@telcel.net.ve
 PIERLUISSI RAIZA: joira@telcel.net.ve
 PIERLUISSI JOSÉ
 PIZZOLANTE ILGORA: ilgorapizzolante@cantv.net
 PIZZI LA VEGLIA RITA: pizzir@camelot.rst.ucv.ve
 PINZÓN ADOLFO: 2710978
 POSADA BELKIS: 4421243
 RUBIO DE RODRÍGUEZ EMMA: jrodriguezr@telcel.net.ve
 ROJAS CARMEN: crojas_m@hotmail.com
 RUIZ RODRÍGUEZ MIGUEL: mruiz@cantv.net
 SANTAELLA CARMEN*: 6067689
 SANZ DE SALAVERRIA NANCY: fad1@telcel.net.ve
 SILVA DE CASANOVA MARÍA INÉS: cas338@telcel.net.ve
 TORRES SUAREZ JOSÉ: jestebantorres@cantv.net
 TERAN DAVILA JOSÉ*
 UROSA CLAUDIO: claudiurosa@hotmail.com
 YOLANDA SALAZAR: 6628202 - 6067403
 VEHIONACCE HUGO: 4061402
 VERA JORGE: 5760849
 VILLAHERMOSA MARÍA LUISA*: 4729286
 VILLEGAS PLAZA JOSEFINA: 9877257 - 9811201
 ZISMAN ELIAS: zisman@cantv.net
 ALIENDRES RICARDO*: Fax: 2812867662
 CHIQUE GERMAN: gchique@hotmail.com
 FRONTADO FREDY: freddyfrontado@cantv.net
 HERNANDEZ GUADALUPE: (0281) 2676578
 JARAMILLO ROSA ELENA
 MUÑOZ LUIS: (0281) 2861110 - 2863911
 CELTA APONTE NICOLAS: ncel15@hotmail.com
 ESPINOSA ANTONIO: (0243) 2456011 - 2002100 Ext. :127
 GARCÍA DE MILLER GLORIA VIRGINIA: gvgarcia@telcel.net.ve
 LEÓN ISAURA: isaule@cantv.net
 MARQUEZ LEOPOLDO
 OSORIO JORGE: (0243) 2458565
 SÁNCHEZ LEÓN: (0243) 245852 - 2334909
 SALAS JAVIER*: javsalas@telcel.net.ve
 SIMOZA ESTRELLA: simozaae@cantv.net
 GONZALEZ YISEL: yiselig@cantv.net

BARINAS

SCHWARZENBERG AMILCAR: *amilcarschw@cantv.net*

BOLIVAR

AUDEMARD ISABEL: (0286) 9223105 - 9231764
 AVENDAÑO NILDA
 CASANOVA ELIZABETH: (0285) 6328411 - 6325304 Fax: 28944
 SUNIAGA DE DAZA MARÍA: *unidadcima@cantv.net*
 MORA FRANCESCA: (0285) 6324782 - 6328411
 JAHN EDUARDO: (0285) 6320533 - 6328902 Ext. 62
 ZAMBRANO OLIVIERI ROSARIO

CARABOBO

ACOSTA NUÑEZ MANUEL: (0241) 8219193
 COLINA BRACHO LEÓN: *leonybego@hotmail.com*
 COLINA PINEDA WILMER: *wilmercolina13@hotmail.com*
 CORTEZ ALFREDO: (0241) 8216260 - 8216062 - 8234911
 CALLEGARI CARLOS: (0241) 8666243
 GRAS DE YANEZ VIANNY: (0241) 8666258 - 8666259
 MARTÍNEZ DE HURTADO EVELIN: *jesushurtad1@cantv.net*
 MONTOYA VIRGILIO: (0241) 8573512 - 8570104
 OÑATE GÓMEZ NANCY* (0241) 8666258 - 8666259
 RIERA FRANCISCO: *rierafrancisco@hotmail.com*
 SABATINO ENRRICO: (0241) 8220137 - 8234133 - 8238063 - 8216062
 SAMPEDRO MIGUEL: *msampedror@telcel.net.ve*
 URBINA DE VILLEGAS RITA: (0241) 8216062 - 8228258 - 8224133

FALCON

ACOSTA ARNALDO: *aa@unefm.edu.ve*
 DORANTE MILAGROS*: (0268) 2510727
 NASILIO ALEX: *anapu@cantv.net*

LARA

BOADA JOSÉ
 BRAVO MILVA: (0251) 539390 - 539590
 BRICEÑO MARIO: *fliabriceno@telcel.net.ve*
 CASTILLO DUGARTE ALFONSO: *diabetes@iname.com*
 CASTILLO NAVARRETE ALFONSO: *diabete@iname.com*
 GUERRERO LOURDES: *lourdesjosefina@hotmail.com*
 GUZMÁN MARYVONNE: *maryvonne67@hotmail.com*
 YUSTIZ PABLO: *payrli@cantv.net*

MERIDA

ARATA BELLABARBA GABRIELA*: *arabella@icnet.com*
 BERMUDEZ ANDRES *abermudezb@cantv.net*
 BISHOP WALTER: (0274) 2403116 - 401111 Fax: 2403115
 GOMEZ ELSY MARIELA *etmago91@hotmail.com*
 GOMEZ ROALD: *roaldg@hotmail.com*
 GUILLEN DE MENDOZA SOAIRA: *soa4446@cantv.net*
 DENISE MAMÁN: (0274) 2631462
 MARIN DE LÓPEZ GLADIS*: (0274) 2403118 - 2401111 Ext. 3118
 MOLINA CARMEN ZORAIDA* *yayamol@cantv.net*
 NUCETE M. HUMBERTO JOSÉ: (0274) 2637452 - 2634425 - 2636879
 OROPEZA MANUEL: *caeoropeza@cantv.net*
 OSUNA CEVALLOS JESÚS ALFONSO: *josunac@cantv.net*
 PAOLI BRICEÑO ARTURO: (0274) 2634330
 PAOLI DE VALERI MARIELA: *paolimariela@hotmail.com*
 TORTOLERO INGRID*
 UZCATEGUI LILIA *uzcateguilr@hotmail.com*
 VELÁZQUEZ ELSY: *elsym@yahoo.com*
 VILCHEZ MARTÍNEZ JESÚS A: (0274) 2403116 - 2401111 Ext. 3117
 VALECILLOS MILAGROS: (0274) 2443879
 ZERPA YAJAIRA: *zerpay@hotmail.com*

MONAGAS

VALVERDE BENITO: (0291) 6410610

NUEVA ESPARTA

JAIMES BEAUFOND NANCY
 MARTÍNEZ SERRANO LUIS: (0295) 2636897

SUCRE

TOLEDO TOMAS: *tomastoledo@hotmail.com*

TACHIRA

FARIAS DE BELLO REINA*
 GONZÁLEZ SAÚL: *saulgonzalezg@hotmail.com*
 LUIS ERNESTO JAIMES*: *jaimes@cantv.net*
 MÉNDEZ MORA ALBERTO
 MOLINA QUINTERO PABLO RAMÓN
 MORALES GARCÍA LUIS
 OLIVARES MEDINA AMÉRICA: (0276) 3443217
 SÁNCHEZ GUSTAVO
 ZAMBRANO RITA: *ritaeneidaz@yahoo.com*

TRUJILLO

PLAZA FRANCISCO ESTEBAN: *estebanp@cantv.net*

ZULIA

ALVAREZ NAVA FRANCISCO*: *f.marfan@iaamnet.com*
fulvareznava@yahoo.com
 BLITZ IZZI: *iblitzz@telcel.net.ve*
 BRACHO ENOCH: (0261) 7987361 - 7986561 - 7987980
 FONSECA CHACON EVELINA: *tiocarloschacon@hotmail.com*
 GUTIÉRREZ MELVIN*: *melvin_gutierrez@hotmail.com*
 HERRERA ANA: *anaherrera83@hotmail.com*
 HOMEZ DELGADO BELINDA: *belindahomez@hotmail.com*
 MONTERO MORAN JULIO: *juliomontero@cantv.net*

* Miembros asociados