

# Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 2 Número 2: Junio 2004 ISSN: 1690-3110



Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo





**SOCIEDAD  
VENEZOLANA  
DE ENDOCRINOLOGÍA  
Y METABOLISMO**

**Junta Directiva SVEM**  
Período 2004-2006

*Presidente*

Dr. Franklin Ablan Candia

*Secretario*

Dr. Claudio Urosa

*Tesorera*

Dra. Ileana Malagola de Selle

*Vocales*

Dra. Anabel Mejías

Dr. Mario Briceño

Colegio Médico del Edo. Miranda,  
Av. El Golf, Urb. El Bosque.  
Caracas 1050 - Venezuela

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

**Publicación:**

La revista Venezolana  
de Endocrinología se publica  
cuatrimestralmente.

**Registro:**

ISSN: 1690-3110

**Depósito legal:**

pp.200202ME1390

Está indizada en el Índice de  
Revistas Venezolanas de Ciencia  
y Tecnología (REVENCYT)  
Código RVR034.

*Arte Digital:*

Electro Texto C.A. 0414-748.90.35

*Impresión:*

Editorial Venezolana C.A.

---

# REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

---

**Propósito**

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (RVEM) es el órgano de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM). La RVEM es un vehículo importante para dar a conocer los resultados de las investigaciones que se realizan en el área endocrinológica con el propósito de facilitar el trabajo de los endocrinólogos y especialistas afines, para así mejorar la calidad de vida de la población. La revista aparece en 3 números anuales y publica: **editoriales**, revisiones, **artículos originales**, casos clínicos, **temas de actualidad** (incluye comentarios de menor extensión que los artículos, narraciones de experiencias y acontecimientos nacionales y regionales, informes sobre el estado de proyectos y programas, resultados de reuniones, simposios y conferencias en los que participa la SVEM), **instantáneas**, que son resúmenes de artículos recién publicados en otras revistas destacadas y **cartas** dirigidas al editor con la intención de esclarecer, discutir o comentar de manera constructiva las ideas expuestas en la revista.

**Comité Editor**

*Editor-Director*

Dr. Jesús A. Osuna C.

*Editor de Producción*

M.Sc. Gabriela Arata-Bellabarba

*Editores Asociados*

Dra. Elsy Velázquez Maldonado

Dra. Mariela Paoli de Valeri

Dra. Lilia Uzcátegui de Saughi

*Secretaria*

Lic. Vanessa Villarroel

**Dirección**

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida - Venezuela. Fax: (58 274) 263.14.62; 271.0436. e-mail: josunac@cantv.net. arabella@icnet.com.ve

**Suscripción**

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

---

# REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

Volumen: 2 • Número: 2 • Junio 2004

---

## Contenido

### Editorial

#### Revisión

ACTUALIZACIÓN DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICA DEL RAQUITISMO.

Yajaira Zerpa de Miliani, Mariela Paoli-Valeri. 2

#### Casos Clínicos

TORMENTA TIROIDEA ASOCIADA A CETOACIDOSIS DIABÉTICA. Caso clínico  
Maríalexandra Maneiro Nieto, Nacary  
Sánchez Chacón, Luis Jaimes Orozco, Ana  
Rosa Moreno 10

TIROIDITIS AGUDA PRODUCIDA POR  
HAEMOPHILUS INFLUENZAE EN UN  
LACTANTE MENOR. Caso Clínico.

Mariela Sánchez, Mariela Paoli, Yajaira  
Monsalve, Raúl Rojas, Carlos Marín 14

#### La SVEM informa

RESÚMENES DE CONFERENCIAS  
PRESENTADAS EN EL IX CONGRESO  
VENEZOLANO DE LA SOCIEDAD  
VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y  
METABOLISMO. 18

Discurso del Doctor José Luis Cevallos G.  
como presidente honorario del IX CVSSEM. 33

**Instrucciones a los autores** 35

## Contents

### Editorial

#### Review article

RICKETS: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC UPDATE.

Yajaira Zerpa de Miliani, Mariela Paoli-Valeri. 2

#### Clinical cases

THYROID STORM ASSOCIATED WITH  
DIABETIC KETOACIDOSIS. **Clinical case**  
Maríalexandra Maneiro Nieto, Nacary  
Sánchez Chacón, Luis Jaimes Orozco, Ana  
Rosa Moreno 10

ACUTE THYROIDITIS PRODUCED BY  
HAEMOPHILUS INFLUENZAE IN AN  
INFANT. **Clinical case.**

Mariela Sánchez, Mariela Paoli, Yajaira  
Monsalve, Raúl Rojas, Carlos Marín 14

#### News from the Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

ABSTRACTS OF LECTURES PRESENTED  
AT THE IX VENEZUELAN CONGRESS OF  
THE VENEZUELAN SOCIETY ENDOCRINOLOGY AND METABOLISMO 18

Adress by Doctor José Luis Cevallos G.  
Honorary President of the IX Venezuelan  
Congress of the Venezuelan Society of  
Endocrinology and Metabolismo. 33

**Instructions to authors** 35

---

# Editorial

*Jesús Alfonso Osuna C.*

El IX Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo, celebrado en Caracas entre el 11 y el 15 de Mayo del 2004, fue un magnífico escenario en el cual se revisaron las patologías endocrino-metabólicas de mayor prevalencia en nuestro país, tanto en el área pediátrica como en los adultos. La diabetes mellitus, el síndrome metabólico, las dislipidemias y la obesidad fueron temas que ocuparon espacio preponderante, generando la mayor participación de los asistentes en discusiones que enriquecieron el conocimiento sobre los mismos. Un nutrido grupo de investigadores y especialistas clínicos, venezolanos, de diferentes países latinoamericanos, de norte América y de Europa, le dieron particular realce a este evento, el cual se cumplió dentro de un marco austero y con un elevado nivel científico. Setenta y nueve Trabajos Libres fueron presentados, en sesiones conjuntas de diabetes, lípidos y obesidad, contando ésta con el mayor número de participantes; además, tiroides; paratiroides, hueso y calcio; gonadas y reproducción; suprarrenales; hipófisis y neuroendocrinología, fueron otras de las áreas temáticas presentadas. Veintiocho participantes optaron por los premios que la S.V.E.M., otorga a los mejores trabajos científicos, resultando ganadores en las diferentes categorías los relacionados con diabetes, lípidos y obesidad. Debe destacarse el hecho de que tanto los trabajos galardonados, como muchos otros que no fueron favorecidos en la selección final, se ocuparon de la evaluación de factores de riesgo para la diabetes mellitus, dislipidemias, obesidad y enfermedad aterosclerótica. Otros centraron su atención en aspectos epidemiológicos de la diabetes mellitus, de la obesidad y de enfermedades de la glándula tiroides.

Las conferencias plenarias y los diferentes simposios abarcaron los más variados temas. Se hizo particular énfasis en la fisiopatología de los trastornos endocrino-metabólicos, particularmente de las dislipidemias, del síndrome metabólico y de la disfunción endotelial. Se presentaron evidencias experimentales y clínicas sobre el papel que juegan los ácidos grasos libres como mecanismo generador de la resistencia insulínica en los obesos. La hormona de crecimiento fue objeto de magníficas revisiones sustentadas en experiencias clínicas. Se revisaron y actualizaron criterios para el diagnóstico de diferentes alteraciones endocrino-metabólicas. La

diabetes mellitus de nuevo fue objeto de la mayor atención en este congreso, tanto en sus aspectos epidemiológicos, predicción y prevención, así como su manejo actual y sobre lo que nos depara el futuro en relación con su tratamiento.

Comentarios especiales merecen los Talleres sobre factores de riesgo y sobre experiencias nacionales en diabetes y síndrome de Cushing y casos interactivos presentados en este Congreso, los cuales suscitaban extraordinario interés por parte de la audiencia. Este hecho debe tomarse en cuenta para que en futuros eventos esas sesiones se realicen en horarios que permitan una mayor participación y la más amplia discusión sobre los problemas presentados. De la misma manera nos permitimos sugerir que se estudie una modalidad distinta para la presentación de los Trabajos Libres (Posters). Se deberían asignar horario y espacio adecuados para facilitar una mejor evaluación de las experiencias presentadas.

En la Asamblea Plenaria de la S.V.E.M., fue electa la Junta Directiva para el período 2004-2006, la cual quedó integrada por el Doctor Franklin Ablan Candia como Presidente; el Doctor Claudio Urosa, Secretario; la Doctora Ileana Malagola de Selle, Tesorera; y como Vocales la Doctora Ana Bell Mejías y el Doctor Mario Briceño.

En este número de la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo aparecen los resúmenes de algunas de las conferencias presentadas en el IX Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo. Presentamos también el texto completo del discurso pronunciado por el Doctor José Luis Cevallos, Presidente Honorario de este IX Congreso Venezolano de Endocrinología y Metabolismo.

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo, es instrumento para el encuentro permanente de los miembros de la S.V.E.M. Es además un importante medio para comunicarnos con la comunidad científica venezolana y de otras latitudes, a través de nuestros trabajos en el área de la endocrinología y de las enfermedades metabólicas. Es motivo de beneplácito informar sobre el registro de nuestra revista en el Índice de Revistas Venezolanas de Ciencia y Tecnología (REVENCYT), con el código RVRO34. Además, podemos consultar nuestra revista en el sitio web <http://revencyt.funmrd.gov.ve>.

# ACTUALIZACIÓN DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICA DEL RAQUITISMO. Revisión

**Yajaira Zerpa de Miliani, Mariela Paoli-Valeri.**

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

## RESUMEN

Aunque el raquitismo es considerado como una enfermedad de rara incidencia en los Estados Unidos y Europa, aún continúa siendo un problema en muchas otras partes del mundo, ubicándose entre las cinco principales causas de enfermedad en la infancia en algunos países subdesarrollados. La principal causa de raquitismo es un nivel inadecuado de vitamina D, a partir de una escasa ingesta nutricional o por baja exposición a la luz solar. Por otra parte la reaparición del raquitismo en algunos países es una consecuencia no deseada de la admirable iniciativa de salud de promover la lactancia materna exclusiva, la cual, si no se acompaña del suplemento adecuado de vitamina D, genera bajos niveles de la misma y en consecuencia el raquitismo, el cual podría presentarse como una epidemia. El objeto de la presente revisión de la literatura es hacer énfasis en algunos aspectos como la fisiología de la mineralización de la matriz osteoide, importancia de la vitamina D, clasificación actual del raquitismo, las manifestaciones clínicas y los hallazgos radiológicos del mismo, así como los procedimientos diagnósticos y los posibles tratamientos de dicha enfermedad.

Se concluye que, en la actualidad, el raquitismo es una patología de baja incidencia, que puede adquirirse por muy variadas causas; por tal motivo en ciertas circunstancias los niños y adolescentes deben recibir suplementos de Vitamina D, para asegurarles el desarrollo y la configuración adecuada del sistema esquelético.

**Palabras Clave:** Raquitismo, fisiopatología, prevención.

## ABSTRACT

Although rarely seen in the United States and Europe, rickets is still a problem in many parts of the world. It is currently ranked among the top five childhood diseases in developing countries. Inadequate vitamin D-from dietary sources or sunlight-has long been thought to be the cause of rickets. On the other hand, the resurgence of rickets may be an unintended consequence on an admirable health initiative: the promotion of human milk feeding. Nevertheless, unless this change is accompanied by provision of vitamin D supplementation to replace that currently derived from formula, an epidemic of rickets could be possible. For this reason we have made a revision of the available literature emphasizing in some aspects of the physiology of the mineralizing matrix of bone, vitamin D importance, rickets classification, clinical spectrum, radiological aspects, diagnosis and management of the disease.

Conclusions: Currently, rickets is a disease with a very low incidence, which can be acquired by several reasons, in some circumstances children and adolescents should receive vitamin D supplements to guarantee a well developed and configurated skeleton system.

**Key Words:** Rickets, physiopathology, prevention.

## INTRODUCCIÓN

El raquitismo representó en el siglo XIX la enfermedad más frecuente en países industrializados<sup>1</sup>. Sin embargo, a finales de los años

70 se presentaron evidencias de que el raquitismo por deficiencia de vitamina D estaba resurgiendo, debido quizás a la exigencia del cumplimiento de la lactancia materna como alimento exclusivo y a la

Recibido: Enero 2003; aceptado Noviembre 2003.

**Dirigir correspondencia a:** Dra. Yajaira Zerpa de Miliani: Unidad de Endocrinología, IAHULA, Mérida-Venezuela. zerpay@hotmail.com  
Teléfono/fax: 02742631462.



poca exposición al sol que tienen los niños en algunos países. En un estudio realizado en Carolina del Norte por Kreiter y col, se presentaron 30 casos de niños con raquitismo bien documentado ocurridos en la década pasada<sup>2</sup>. Gracias a las medidas profilácticas, el raquitismo por déficit de vitamina D prácticamente se ha erradicado en los países industrializados, pero no ha ocurrido lo mismo en algunos países del tercer mundo, a pesar de existir en muchos de ellos condiciones suficientes para una correcta exposición a la luz solar<sup>3</sup>.

El término raquitismo se emplea para definir el fracaso de la mineralización del hueso en crecimiento, por lo que se presenta en el niño; una situación similar en el hueso maduro del adulto, se conoce como osteomalacia. La pobre mineralización de las trabéculas óseas, ocasiona una menor proporción de tejido mineralizado con relación al tejido no mineralizado u osteoide<sup>4</sup>, es decir, se forma tejido osteoide en exceso. A diferencia de la osteomalacia, la osteoporosis es el resultado de la desmineralización con el proceso de calcificación intacto, es decir remoción del mineral del hueso maduro<sup>5</sup>.

#### **MINERALIZACIÓN DE LA MATRIZ OSTEOIDE**

El hueso es un tejido dinámico, profusamente vascularizado e inervado, en continua remodelación, que desempeña una función estructural y de depósito mineral. Desde el punto de vista estructural, el hueso es un tejido conectivo mineralizado que básicamente adopta dos variedades: hueso cortical o compacto y hueso trabecular. Ambos tipos de hueso se componen de células, matriz orgánica o sustancia osteoide y sustancia mineral<sup>6</sup>.

El sistema esquelético se forma y se reforma continuamente en todas las edades, contiene una abundante matriz, que rodea y separa distintos tipos de células; esta matriz se encuentra formada en un 25% por agua, un 25% por proteínas y un 50% por sales minerales. Las células a las que rodea son las osteogénicas, los osteoblastos, los osteocitos y los osteoclastos<sup>7</sup>.

El crecimiento óseo se produce por una calcificación progresiva y ordenada del cartilago de crecimiento; en el raquitismo, se produce una calcificación anormal de dicho cartilago. Las células cartilaginosas presentan una disposición organizada en diferentes capas: zona proliferativa y zona hipertrófica con los estratos de maduración, de degeneración y de calcificación en contacto con los vasos arteriolas. En el raquitismo existe una penetración vascular insuficiente e irregular en dicha zona; la cantidad inadecuada de calcio y fósforo provoca una

osificación deficiente de la zona, que es sustituida por tejido osteoide. El resultado final es una línea de demarcación irregular y desdibujada. Consecuentemente en esta zona aparecen deformidades, se comprime y ensancha. Situación similar ocurre en el tejido óseo subperióstico, donde se produce la resorción ósea, pero es sustituido por tejido osteoide. Si este proceso continua, la diáfisis pierde rigidez y da lugar, especialmente en los huesos largos, a incurvaciones y deformidades pudiéndose producir fracturas<sup>8</sup>.

#### **IMPORTANCIA DE LA VITAMINA D**

La vitamina D es una hormona esteroidea liposoluble, que es capaz de modular la homeostasis del calcio de manera directa o a través de sus efectos en la diferenciación y el desarrollo de los diversos sistemas celulares de regulación del calcio. Cuando la piel está expuesta a la luz ultravioleta, puede formarse vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) de manera endógena, a partir del 7-dehidrocolesterol. La otra fuente importante de vitamina D es la alimentación, que aporta las dos formas isoméricas del ergocalciferol o vitamina D<sub>2</sub>. Estas dos formas tienen la misma función endógena<sup>9</sup>.

El metabolismo de la vitamina D empieza con una secuencia de pasos en los que las moléculas precursoras son convertidas en la forma fisiológicamente activa. Tras la acción de la luz ultravioleta para convertir el 7-dehidrocolesterol en vitamina D<sub>3</sub> en la piel, esta molécula circula hasta el hígado en donde es hidroxilada en su carbono 25, para producir la principal prohormona circulante, la 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (calcifediol o 25(OH)D<sub>3</sub>). Este paso es catalizado por la enzima 25-hidroxilasa, situada en los microsomas hepáticos. La 25(OH)D<sub>3</sub> es transportada ligada a una alfa globulina<sup>4</sup>. El siguiente paso en el metabolismo de la VD es la 1- -hidroxilación de la 25(OH)D<sub>3</sub> para formar 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (calcitriol), que es la forma fisiológicamente activa de la vitamina D. La hidroxilación en este primer carbono es el paso limitante en la producción de la forma biológicamente activa. La enzima hidroxilasa que cataliza esta reacción está situada en las mitocondrias de las células tubulares renales y es activada por la paratohormona (PTH). Aunque la PTH es la molécula que principalmente controla la función de la 1- -hidroxilasa, las concentraciones séricas de fosfato, de calcio ionizado y de la propia 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> también regulan su actividad<sup>6</sup>.

Los principales órganos diana de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> son los riñones, el intestino y el hueso. En el riñón, esta vitamina aumenta la reabsorción tubular proximal

de fosfato. En el intestino induce la producción de la proteína esencial transportadora de calcio, que se encarga del transporte activo de calcio desde el lumen intestinal. Cuando las concentraciones de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  aumentan, o cuando se administra ésta en forma exógena, el primer efecto es un aumento en la absorción de calcio intestinal, que produce luego un aumento de las concentraciones de calcio en suero<sup>8</sup>.

El hueso es el principal tejido diana de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , sin embargo, su función fisiológica en este tejido no se conoce bien. A partir de los estudios realizados con monocitos y macrófagos, se cree que la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  fomenta la diferenciación en osteoclastos a partir de sus células precursoras, y a dosis farmacológicas puede inducir una resorción ósea acelerada al aumentar la actividad y el número de estos osteoclastos. Dado que no se ha demostrado que existan receptores de la vitamina D en el citoplasma de los osteoclastos, pero sí se ha demostrado su presencia en los osteoblastos, es probable que el mecanismo a través del cual la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  modula la fisiología ósea, sea por un efecto sobre los osteoblastos<sup>6,9</sup>.

El déficit de vitamina D, cualquiera sea su etiología, provoca una disminución en la absorción de calcio y fósforo. El descenso en plasma de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  produce un aumento de la PTH que, a su vez, estimulará la acción en el túbulo renal de la enzima 1- $\alpha$ -hidroxilasa de la  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , incrementándose de esta forma los niveles de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . La disminución inicial de calcio en sangre puede ocasionar también un aumento de la PTH que, a su vez, provocará resorción ósea y, por tanto, salida de calcio y fósforo para compensar la hipocalcemia; de forma paralela, la acción de la PTH provoca una falta de reabsorción de fósforo en el túbulo renal, lo que ocasiona hipofosfatemia. El incremento de la actividad osteoblástica en respuesta a la resorción de hueso por las células osteoclasticas se expresa bioquímicamente por un aumento de las fosfatasa alcalinas<sup>8,9</sup>.

### CLASIFICACIÓN DEL RAQUITISMO

Se han propuesto diferentes clasificaciones<sup>8,10,11</sup>, sin embargo, se considera útil y práctica la que toma en cuenta la respuesta o relación con la vitamina D, y lo clasifica en raquitismo por déficit de vitamina D o sus metabolitos, raquitismo dependiente de la vitamina D y raquitismo resistente a la vitamina D (Tabla I).

El raquitismo por déficit de vitamina D o de sus metabolitos cursa generalmente con reducción en los niveles de calcio y fósforo, aumento sérico de la PTH, una disminución de la  $25(\text{OH})\text{D}_3$ , y normalidad o

### TABLA I. Clasificación del Raquitismo

I. Raquitismo por déficit de la vitamina D o sus metabolitos:	
a. Endógeno:	Falta de exposición a la luz Raquitismo congénito Alteración de los metabolitos: antiepilépticos Osteodistrofia renal Hipoparatiroidismo
b. Exógeno:	Falta de aporte Malabsorción de vitamina D Procesos colestáticos crónicos
II. Raquitismo dependiente de la vitamina D:	
	Tipo I Tipo II
III. Raquitismo resistentes a la vitamina D:	
	Hipofosfatemia familiar congénita Síndrome de Fanconi. Acidosis proximal de tipo II Hipofosfatemia oncogénica Deficiencia de fosfatos

disminución de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . El déficit de vitamina D puede ser de causa endógena o exógena. En el primer caso, el raquitismo se produce por la falta de producción endógena de vitamina D o de sus metabolitos activos, lo cual puede suceder por falta de exposición a la luz solar, en particular a los rayos ultravioletas<sup>12</sup>, lo cual sucede mas frecuentemente en los infantes de piel oscura, ya que ellos necesitan una mayor exposición al sol para asegurar una síntesis adecuada de vitamina D<sup>13,14</sup>; por un raquitismo congénito que se presenta en neonatos nacidos de madres con déficit de vitamina D, o secundario a enfermedades renales o a osteomalacia materna con déficit grave de vitamina D; por el uso de medicamentos como los anticonvulsivantes, que inducen el catabolismo de ambos metabolitos de la vitamina D,  $25(\text{OH})\text{D}_3$  y  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , apareciendo de esta forma una menor concentración de este último en el plasma; por la osteodistrofia renal, secundaria a una insuficiencia renal crónica, ya que cuando el filtrado glomerular disminuye por debajo de un 25% se produce hiperfosfatemia que, posteriormente, da lugar a hipocalcemia con hiperparatiroidismo secundario, aparte de una alteración en la conversión de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  en  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , presente en esta patología; finalmente, por una disminución de PTH, característica del hipoparatiroidismo, donde se produce hipocalcemia y disminución de la conversión de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  en  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , pues la activación de la 1- $\alpha$ -hidroxilasa depende de la PTH<sup>7</sup>. El déficit de vitamina D exógeno puede ser debido a una falta de aporte de esta vitamina en la dieta de los lactantes y



niños<sup>1,15,16</sup> sobre todo en los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna, la cual es carente de vitamina D<sup>14</sup>; a un cuadro de malabsorción de vitamina D, como sucede en las patologías crónicas del aparato digestivo como esteatorrea, fibrosis quística del páncreas, enfermedad celíaca, etc. y a procesos colestáticos crónicos por enfermedades hepatobiliares (hepatitis neonatal, atresia de las vías biliares, etc.), que a la larga producen falta de absorción de la vitamina D<sup>10</sup>.

El raquitismo dependiente de la vitamina D puede ser de tipo I y de tipo II. En el tipo I la causa es el déficit de la enzima 25(OH)D<sub>3</sub>-1-hidroxilasa y se caracteriza por producirse un raquitismo grave con hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperparatiroidismo, con los niveles de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> bajos; este es un rasgo raro de carácter autosómico recesivo, localizándose el gen responsable en el cromosoma 12q14. En el tipo II, la alteración parece encontrarse en los receptores de la vitamina, bien por un fallo en la unión de la vitamina D al receptor, por falta de afinidad del receptor, o bien por situaciones intermedias; es un trastorno raro causado por mutaciones en el receptor de la vitamina D que impiden la respuesta de transcripción a esta vitamina. Este rasgo autosómico recesivo se caracteriza por raquitismo grave, hipocalcemia, concentraciones normales de 25(OH)D<sub>3</sub> y aumento en las concentraciones circulantes de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub><sup>11</sup>. En el raquitismo resistente a la vitamina D, existe un defecto en la reabsorción tubular del fosfato o una falta de aporte del mismo, por lo que cursan fundamentalmente con hipofosfatemia. Entre las causas se describe la hipofosfatemia familiar congénita, patología de herencia dominante ligada al cromosoma X, cuyo mecanismo parece ser una falta de reabsorción del fosfato en el túbulo proximal, y posiblemente con una alteración en la conversión de 25(OH)D<sub>3</sub> a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>; aunque poco frecuente, este trastorno es la causa predominante del raquitismo en la infancia<sup>17</sup>. También en el Síndrome de Fanconi se produce raquitismo, asociado con defectos múltiples del túbulo renal proximal que causan aminoaciduria, glucosuria renal y fosfaturia causante de hipofosfatemia; este síndrome se presenta con los errores innatos del metabolismo transmitidos genéticamente (cistinosis, intolerancia a la fructosa y glucogenosis) y con algunas enfermedades adquiridas, incluyendo exposición a toxinas ambientales. En la acidosis proximal de tipo II se produce una acidosis metabólica hiperclorémica debido a la incapacidad para formar una orina suficientemente ácida, con frecuencia se acompaña de hipercaliuria e hipercalciuria la cual origina una hipocalcemia

transitoria, que conlleva a un hiperparatiroidismo secundario, con disminución de la reabsorción tubular de fosfato, que a su vez originará hipofosfatemia; los niños afectados con esta patología frecuentemente presentan un retraso del crecimiento y raquitismo u osteopenia<sup>18</sup>. La hipofosfatemia onco-génica asociada ocasionalmente con tumores de origen mesenquimatoso, puede dar origen a un raquitismo<sup>19</sup>, así como en los casos de hiperalimentación parenteral y aporte insuficiente de fosfato<sup>8</sup>.

Es de hacer notar que existen ciertos grupos étnicos donde la deficiencia de vitamina D es más frecuente, como son las poblaciones afro-americanas y las asiáticas<sup>14,20</sup>. Se ha demostrado que en Inglaterra hasta un 85% de personas de origen asiático tenían una concentración de vitamina D menor de 8 ng/ml, mientras que estos niveles estaban presentes en apenas 3,3% de los pobladores no asiáticos<sup>20,21</sup>. Estudiando este grupo asiático, Shaw y cols<sup>20</sup> reportaron que presentaban una predisposición genética, dada por un metabolismo alterado de la vitamina D que conlleva a una disminución de 25OHD<sub>3</sub>.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

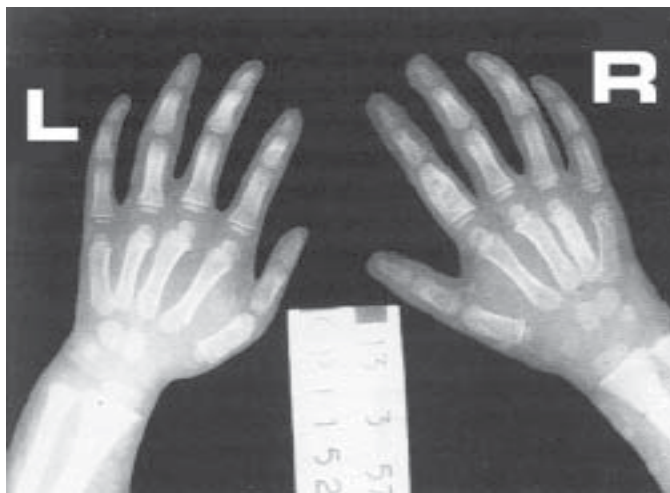
Las manifestaciones clínicas del raquitismo aunque varían dependiendo de la causa subyacente, están fundamentalmente relacionadas al dolor y deformidad esquelética, fracturas patológicas, deformidad de las epífisis y trastornos en el crecimiento. Cuando se presenta la hipocalcemia podría ser sintomática y en algunos niños, especialmente aquellos con deficiencia de vitamina D, la debilidad muscular y la hipotonía podrían ser prominentes<sup>8,9,10</sup>.

En el raquitismo, la primera manifestación suele ser el craneotabes, aunque también pueden aparecer en forma precoz el ensanchamiento de las articulaciones condro-costales (rosario raquítico), y los rodetes en muñecas, reflejo de las epífisis ensanchadas de cubito y radio. En la inspección facial puede observarse un paladar ojival, especialmente si el niño succiona su dedo. Se provocan trastornos en la dentición como la erupción de los dientes en forma anómala y en orden incorrecto además del retraso en la dentición. Se puede encontrar escoliosis, lordosis y cifosis en diferentes grados. Las diáfisis del fémur, la tibia y el peroné, debido al cada vez más blando hueso cortical, presentan incurvación anterior o lateral. En estadios avanzados pueden producirse fracturas en tallo verde. Todas estas lesiones pueden desembocar en una talla baja, llamada enanismo raquítico. Ligamentos y músculos se ven afectados por una

laxitud e hipotonía, lo que hace que las estructuras óseas sean más fácilmente deformables. Las deformidades óseas que ocurren antes de los 4 años pueden corregirse, pero si el raquitismo persiste hasta una mayor edad las deformidades serán permanentes<sup>11</sup>.

### HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Las alteraciones radiológicas en el raquitismo, son más evidentes en la placa de crecimiento epifisario, la cual está aumentada en grosor, en forma de copa y revela unos bordes diafisarios borrosos, debido a la disminución de la calcificación de la zona hipertrófica y la mineralización inadecuada del hueso esponjoso. Por esta razón, la radiografía de muñeca se considera el mejor método para establecer un diagnóstico precoz, dado que en los estadios iniciales se producen cambios característicos en el cúbito y radio. La distancia desde el extremo distal del cúbito y el radio, hasta los huesos del metacarpo está aumentada, ya que la metáfisis raquíctica agrandada y no calcificada no se visualiza radiológicamente<sup>8,9,10</sup> (Ver Foto 1).



### DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico del raquitismo deben tenerse presente los antecedentes de un aporte inadecuado de vitamina D y la observación clínica. Dado que en la actualidad se ha notado un incremento de la enfermedad, especialmente debido a un aumento paralelo de la lactancia materna<sup>1</sup>, se recomienda investigarlo en lactantes que, además de recibir esta alimentación, no hayan recibido los suplementos adecuados ni una exposición suficiente al sol, principalmente en época de invierno<sup>16</sup>. Es importante seguir una metodología que permita el diagnóstico, ya que no todos los raquitismos son dependientes de una incorrecta absorción o producción de vitamina D. Es fundamental determinar la

concentración plasmática de calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas y PTH. En algunos casos, será necesario determinar también los niveles sanguíneos de 25(OH)D<sub>3</sub> y 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, así como efectuar pruebas de funcionalismo renal<sup>8,22</sup>. En la tabla II se puede observar un cuadro comparativo de los resultados de estas pruebas según la causa del raquitismo. En el caso de las fosfatasas alcalinas, podrían encontrarse elevadas en la mayoría de los casos de raquitismo y osteomalacia pues reflejan la actividad osteoblástica en el hueso, sin embargo, la capacidad de biosíntesis de la matriz ósea no se estima de una manera confiable solamente midiendo los niveles de dicha enzima<sup>4</sup>.

**TABLA II. Diagnóstico diferencial del raquitismo**

Tipo de Fosfaturia Raquitismo	25(OH)D	1,25(OH) <sub>2</sub> D	PTH	Ca	Fosfate.	Fosfatu.
Déficit de vitamina D	D	N D	A	D	D	A
Dependientes vitamina D						
Tipo I	N	D	A	D	D	A
Tipo II	N	A				
Resistentes a vitamina D	N	N D	N A	N	D	A N

D: Disminuida - N: Normal - A: Aumentada

Tomado de Pombo M. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ra. edición, 2002<sup>8</sup>

### TRATAMIENTO

Para el tratamiento del raquitismo por deficiencia de vitamina D, tanto la luz natural como la artificial son efectivas terapéuticamente, pero es preferible la administración oral de vitamina D. En los niños se siguen esquemas relativamente fijos que consisten en dosis de 2000 a 5000 UI/día (0,05-0,125 mg) de vitamina D<sub>2</sub> por vía oral durante 6 a 12 semanas. La normalización de las fosfatasas alcalinas y la mejoría de las alteraciones óseas se suele notar a partir de la 2da a 4ta semana del inicio del tratamiento. Posteriormente se debe continuar con 400 UI (0,02 mg) diarias. Los suplementos de calcio pueden ser de 500 a 1000 mg/día o se estiman cálculos de 30 mg/kg/día; de igual forma se debe recomendar una dieta rica en calcio. En los raquitismos con déficit de fósforo, debe suplementarse éste en dosis orales fraccionadas de 0,4 a 4 g/día (repartidas en 4 dosis) de acuerdo a la respuesta del paciente, y además administrar vitamina D o bien 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en dosis de 0,5 ug/día. En ciertos casos, como el raquitismo dependiente de vitamina D tipo I, será necesario realizar el tratamiento con 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, el cual es muy deficiente en esta patología; en el tipo II, puede

**TABLA III. Tratamiento del raquitismo en niños**

Trastornos	Calcio (mg)	Vitamina D2 (U)	Fósforo(mg)	1,25 (OH)2 D (ug)
Déficit vit. D nutricional	30/kg/día	1000-2000/día		
Déficit calcio nutricional	30/kg/día ó 500 mg/día			
Raquitismo Tipo I				Hasta 3/día inicial luego 0,25-1,0/día
Raquitismo Tipo II				Hasta 35/día (variable)
Malabsorción de Vitamina D3		5000-10000/día		
Déficit de Fósforo nutricional	Suplemento basado en kg.		20-25/kg/día	
Hipofosfatemia ligada al X			500/día	0,5/día
Inducido por anticonvulsivantes		400/día		

Metabolismo óseo y enfermedad metabólica ósea. En Beaty J; Orthopaedic Knowledge Update. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Edición en español,1999.

ser suficiente administrar solamente calcio, pero en la mayoría de los casos se necesitan dosis muy altas de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, para vencer la resistencia a su acción (Ver tabla III)<sup>9</sup>.

El tratamiento de la enfermedad con vitamina D y recomendaciones dietéticas que favorezcan el aporte de calcio en forma de productos lácteos normaliza los parámetros analíticos y hace desaparecer el dolor de extremidades en el plazo de varias semanas. En ocasiones, si se hace un diagnóstico tardío, las deformaciones graves requerirán corrección quirúrgica. En un estudio reciente Bonet y cols<sup>23</sup> presentan los casos de 2 mujeres adolescentes de 12 y 13 años que consultaron al pediatra por dolor de extremidades inferiores de varios meses de evolución, procedentes de Paquistán y residentes en España desde hacía 2 años. La exploración física fue normal, a excepción de genu valgo y deambulación dificultosa. El análisis sanguíneo mostró en ambos casos: calcio total disminuido, fosfatasas alcalinas y parathormona muy elevadas, 25(OH)D<sub>3</sub> disminuida con 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dentro de la normalidad y marcadores de resorción ósea elevados. Se practicó densitometría ósea con valores dentro de la osteopenia. En su hábito dietético destacaba la ingesta escasa de productos lácteos (leche acompañando al té), ambas vestían indumentaria propia de su país de origen y la exposición solar era muy limitada. El tratamiento con vitamina D y cambios dietéticos consiguió al cabo de un mes mejorar la clínica y los parámetros analíticos. Igualmente Narchi y col<sup>24</sup> demuestran que niños y adolescentes asiáticos y norafricanos que se trasladan a vivir en países desarrollados con climas más fríos presentan un mayor riesgo para desarrollar raquitismo atribuible a una baja ingesta de vitamina D, menor exposición al sol y piel más pigmentada, además de una posible incapacidad genética para sintetizar el colecalciferol o para convertirlo en su metabolito más activo; en este estudio reportaron 21

pacientes con raquitismo sintomático diagnosticado en adolescentes procedentes de Arabia Saudita que recibían atención primaria gratuita en su Institución Hospitalaria; de estos pacientes, 12 niños presentaron tetania por hipocalcemia, otros presentaron dolor y deformidades en extremos distales de las extremidades y debilidad muscular, además de trastornos bioquímicos que permitieron precisar el diagnóstico: elevación de las fosfatasas alcalinas, concentración sérica de calcio y 25(OH)D<sub>3</sub> reducidas y la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> elevada, la PTH fue evaluada en apenas 7 pacientes y estuvo elevada en todos ellos y la evaluación radiológica fue muy sugestiva de raquitismo en el 44 % de los pacientes estudiados. La evaluación dietética reveló que la ingesta diaria de calcio en todos los pacientes se encontraba por debajo de los 1200 mg recomendados para este grupo etáreo y consumían bebidas carbonatadas diariamente las cuales por su alto contenido en fósforo predisponen a la hipocalcemia<sup>25</sup>, con una exposición al sol aproximada de apenas 15 minutos por día. Las manifestaciones de tetania fueron rápidamente controladas con infusiones de calcio endovenosa, se inició una terapia con vitamina D intramuscular seguida de una sustitución oral de calcio y vitamina D, esto conllevó a una normalización de los signos clínicos, bioquímicos y radiológicos del raquitismo. Aunque en los países africanos los niños con insuficiente aporte de calcio en la alimentación son los que desarrollan raquitismo, en este caso se asocia más a una deficiencia de vitamina D pues las concentraciones de la misma estuvieron muy reducidas en todos los pacientes.

#### PREVENCIÓN DEL RAQUITISMO

Es deber del pediatra, informar a los padres de los niños con lactancia materna de las excelencias de la misma, pero también de la necesidad de incluir en la dieta suplementos de vitamina D, sobretudo en



poblaciones donde no es posible una exposición al sol en forma regular. En vista de que en los Estados Unidos continúan siendo reportados casos de raquitismo por inadecuada ingesta de Vitamina D, la Academia Nacional de Ciencias (NAS) y la Academia Americana de Pediatría buscando prevenir esta deficiencia, recomiendan una ingesta diaria y adecuada de vitamina D, lo cual corresponde a 200 U por día a los siguientes grupos de pacientes<sup>26,27</sup>:

- a. Niños con lactancia materna que no reciban además un mínimo de 500 ml de leche maternizada enriquecida con vitamina D diariamente.
- b. Niños sin lactancia materna que ingieran menos de 500 ml de leche maternizada enriquecida con vitamina D diariamente.
- c. Niños y adolescentes quienes no tengan la posibilidad de exponerse diariamente al sol, no ingieran más de 500 ml de leche completa enriquecida con vitamina D diariamente o que no ingieran suplementos vitamínicos que contengan un mínimo de 200 U de Vitamina D.

## CONCLUSIÓN

El raquitismo es una patología considerada de baja incidencia en la actualidad, los niños y adolescentes pueden adquirirla por muy variadas causas, sin embargo las principales continúan siendo el déficit de vitamina D de origen nutricional o la pobre exposición al sol; en dichos aspectos juegan un rol fundamental ciertos elementos culturales y educativos responsables del repunte de dicha patología observada en algunos países. Por todo esto debe enfatizarse que si bien es cierto que la lactancia materna es el alimento ideal, hay ciertas circunstancias como las descritas en esta revisión donde los pacientes deben recibir suplementos de vitamina D que aseguren el desarrollo y la configuración adecuada del sistema esquelético.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Welch T, Bergstrom W, Tsang R. Vitamin D-deficient rickets: The reemergence of a once-conquered disease. *J Pediatr* 2000;137:143-145.
2. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN. Nutritional rickets in African-American breast-fed infants. *J Pediatr* 2000;137:153-157.
3. McCaffree J. Rickets on the rise. *Journal of the American Dietetic Association* (Internet site). Disponible en: <http://www.findarticles.com>. Accesado 01 Jan 2001.
4. Goldring R, Krane S, Avioli L. Disorders of calcification: Osteomalacia and Rickets. In: Degroot L, Jameson L; *Endocrinology*. Saunders Company, USA 2001:1223-1227.
5. Johnston CC Jr, Slemenda CW, Melton LJ. Clinical use of none densitometry. *N Engl J Med* 1991;324:1105-1109.

6. Prieto S. Fisiología del hueso. En: J.A.F. Tresguerres *Fisiología Humana*. Mc Graw Hill. Interamericana de España, Segunda Edición; 1999: 994-1004.
7. Favus MJ. *Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism*. 4th ed, Lippincott ;1999: 215-217.
8. Villa E, Pérez S. Raquitismos. En Pombo M; *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. 3ra. edición McGraw-Hill Interamericana de España, 2002; 657-665.
9. Einhorn T, Gill S. Metabolismo óseo y enfermedad metabólica ósea. En Beatty J; *Orthopaedic Knowledge Update*. American Academy of Orthopaedic Surgeons. edición en español, 1999; 8-12.
10. Chesney RW. Metabolic Bone Disease. In: *Nelson Textbook of Pediatric*. 16 th Edition Interamericana - McGraw-Hill, USA 2000: 2132-2138.
11. Root A, Diamond F, Mimouni F. Parathyroid and vitamin D - Related Disorders in children and Adolescents. In: Sperling M; *Pediatric Endocrinology*. Saunders Company, Pittsburgh, USA. 1996: 493-499.
12. Rodríguez J.S, Ríos I, Uzcátegui L.R. Enfermedades menos frecuentes del metabolismo mineral y óseo en la adolescencia. Raquitismo y osteomalacia. *Rev. Esp. Enf. Metab. Óseas*. 1999; 8:26-34.
13. Zlotkin S, Blumsohn A. Vitamin D concentrations in Asian children living in England. *BMJ* (Internet site). Disponible en: <http://www.findarticles.com>. Accesado 22 May 1999.
14. Rowe PM. Why is rickets resurgent in the USA?. *Lancet* 2001; 357:1100.
15. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr* 1985;107:372-376.
16. Bishop N. Rickets today-children still need milk and sunshine. *N Engl J Med*. 1999; 341: 602-603.
17. Lyles KW, Drezner MK. Parathyroid hormone effects on serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in patients with X-linked dominant hypophosphatemic rickets: Evidence for abnormal 25-hydroxyvitamin D-1 hydroxylase activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:368.
18. Gregory M, Schwartz G. Diagnosis and treatment of renal tubular disorders. *Semin Nefrol*, 1998; 18:317-329.
19. Kenneth B, Zahradnik R, Larsson T, Kenneth E, Toshitsugu S, Imanishi Y, Takehisa Y, Hampson G, Koshiyama H, Ljunggren O, Koichi O, Miyauchi A, Econs M, Lavigne J, Jüppner H. Fibroblast Growth Factor 23 in Oncogenic Osteomalacia and X-Linked Hypophosphatemia. *N Engl J Med* 2003;348: 1656-1666.
20. Shaw NJ, Pal BR; Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch Dis Child* 2002; 86:147-149.
21. Shaunak S, Colston K, Ang L, Dalta S. Vitamin D defi-

- ciency in adult British Hindu Asians: a family disorder . *BMJ* 1985;291:1166-1168.
22. Hutchinson TN, Bell NA; Osteomalacia and Rickets, *Semin Nephrol* 1992; 12:127-145
  23. Bonet M, Segura N, Besora R, Herrero S, Esteban E . Raquitismo en inmigrantes asiáticos en período puberal. *An Esp Pediatr* 2002;57:264-267.
  24. Narchi H, El Jamil M, Kulailat N. Symptomatic rickets in adolescence. *Arch Dis Child* 2001;84:501-503.
  25. Mazariegos E, Guerrero F, Rodriguez M, et al. Consumption of soft drinks with phosphoric acid as a risk factor for the development of hypocalcemia in children: a case- control study. *J Pediatr* 1995; 126:940-942 .
  26. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board , Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Vitamin D. In : *Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride* . Washington, DC: National Academy Press; 1997:250-287.
  27. Gartner L, Greer F. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency: New Guidelines for Vitamin D Intake. *Pediatrics* 2003; 111: 908-910.



# TORMENTA TIROIDEA ASOCIADA A CETOACIDOSIS DIABETICA. Caso clínico

**Maríalexandra Maneiro Nieto<sup>1</sup>, Nacary Sánchez Chacón\*, Luis Jaimes Orozco<sup>2</sup>, Ana Rosa Moreno<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Médico Residente del Servicio de Pediatría, <sup>2</sup>Médico Endocrinólogo. <sup>3</sup>Médico Pediatra. Hospital Patrocinio Peñuela Ruiz. San Cristóbal-Táchira, Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentación de un caso clínico de coexistencia de tirotoxicosis y cetoacidosis diabética en infancia

**Métodos:** Además de la historia clínica, se realizaron estudios para evaluar su condición endocrino-metabólica: niveles séricos de hormonas tiroideas, hematología, electrolitos y gases arteriales, captación de <sup>131</sup>I y gammagrafía tiroidea.

**Resultados:** Escolar femenina de 10 años de edad, ingresó en malas condiciones generales, taquipneica, deshidratada con historia de pérdida de 10 Kg. en el último mes. Antecedente de hipertiroidismo desde los 5 años de edad, razón por la cual recibe metimazol en forma irregular desde hace dos años. En el examen clínico se constató deshidratación y síntomas/signos sugestivos de tirotoxicosis. El análisis de laboratorio reportó niveles séricos de T3L y T4L anormalmente elevados, hiperglucemia en ayunas (712 mg/dL); cetonuria (+++++) e hipokalemia. Con los hallazgos clínicos y bioquímicos se hizo el diagnóstico de enfermedad de Graves, tormenta tiroidea, diabetes mellitus-1 complicada con cetoacidosis diabética. Se corrigió el desequilibrio hidroelectrolítico y se inició insulino terapia horaria, además de corticoesteroides y antagonistas β-adrenérgicos. Corregida la cetoacidosis y normalizada la función tiroidea, se administraron 11mCi de yodo radioactivo. La paciente evolucionó satisfactoriamente y fue dada de alta para control ambulatorio.

**Conclusiones:** En el presente caso se reporta la rara coexistencia de dos entidades clínicas de etiología autoinmune en la infancia y se hace revisión de la literatura.

**Palabras clave:** Cetoacidosis diabética, tormenta tiroidea.

## ABSTRACT

**Objective:** To present a clinical report of the coexistence of tirotoxicosis and diabetic ketoacidosis in childhood.

**Methods:** Besides the clinical history, different studies were performed in order to evaluate her endocrine and metabolic conditions: thyroid hormone serum levels, hematology, serum electrolytes and arterial blood gases. Thyroid gammagraphy and radioiodine uptake of the thyroid gland were performed.

**Results:** A 10-year-old school-girl, admitted in poor general conditions, with a weight loss of 10 kg in the last month. With a previous history of hyperthyroidism since she was 5 years old, receiving irregular treatment with methimazole in the last two years. Dehydration, and thyrotoxicosis were evident on clinical examination. Laboratory measurements reported serum free-T3 and free-T4 levels abnormally high; fasting hyperglucemia (712 mg/dL); excessive urine ketone bodies, and hypokalemia. Based on clinical and biochemical features the admission diagnosis were Graves disease, thyroid storm, and type 1-diabetes mellitus, complicated with diabetic ketoacidosis. Dehydration and electrolyte disorder were corrected, and insulin hourly regimen was initiated, plus corticosteroids and β-adrenergic antagonists. Once the ketoacidosis and the thyroid function were normalized, 11mCi of radioiodine was administered. Hyperthyroidism was controlled, and the patient was discharged in good control, to be followed in the outpatient clinic.

**Conclusions:** We report a patient with the coexistence of two clinical entities of rare presentation in childhood, both of them with a autoimmune substratum; we review the existence of similar cases in the literature.

**Key words:** Diabetic ketoacidosis, thyroid storm.

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades de la glándula tiroidea son afecciones endocrinológicas con alta prevalencia. El bocio es muy frecuente en la edad pediátrica y en la

adolescencia, pudiendo estar asociado con alteraciones funcionales de la glándula tiroidea, algunas de ellas con un componente autoinmune, como el hipotirodismo causado por la tiroiditis de

Hashimoto, o el hipertiroidismo por enfermedad de Graves, este último poco frecuente en la infancia y en la adolescencia<sup>1,2</sup>. El hipertiroidismo resulta de la secreción excesiva de hormonas tiroidea por la glándula tiroides las cuales ocasionan diversas manifestaciones clínicas hipermetabólicas. La tirotoxicosis es la expresión clínica del exceso de hormonas tiroideas, de origen endógeno o exógeno. Una complicación aguda de la tirotoxicosis que puede poner en riesgo la vida del paciente es la tormenta tiroidea o crisis tirotóxica, la cual se caracteriza por manifestaciones hipermetabólicas severas.

Se ha observado la coexistencia de la enfermedad de Graves con diabetes mellitus tipo 1 cuya patogenia también tiene un substrato autoinmune. Los individuos con esta alteración metabólica tienen una predisposición genética para este tipo de patologías. El objetivo de este trabajo es reportar el caso de una escolar con el antecedente de hipertiroidismo, quien presentó las manifestaciones clínicas de una tormenta tiroidea junto con un cuadro de cetoacidosis diabética, caso clínico a propósito del cual se hace una revisión en la literatura médica de la asociación de estas dos entidades en la infancia.

### CASO CLINICO

Escolar femenina de 10 años de edad, conocida en la consulta de Endocrinología por hipertiroidismo desde la edad de 5 años, bajo tratamiento irregular con metimazol desde hace 2 años. Consultó a la sala de emergencia por pérdida de 10 Kg. en el último mes y decaimiento general. A su ingreso se observó paciente en malas condiciones generales, con signos de toxicosis y deshidratación severa. El análisis de laboratorio de ingreso confirmó el diagnóstico de tirotoxicosis, hiperglucemia, hipokalemia, cetonuria y acidosis metabólica. Recibió tratamiento con insulina cristalina horaria, corrección hidroelectrolítica, corticoesteroides, propranolol y metimazol, con lo cual se obtuvo una notable mejoría de su cuadro clínico. Posteriormente se administró terapia con <sup>131</sup>I, después de lo cual la paciente egresó por mejoría y posterior control ambulatorio. Al examen físico de ingreso se observó paciente en malas condiciones generales, somnolienta, alternando con períodos de agitación. Signos vitales: TA: 130/90 mmHg (sistólica: percentil 90; diastólica: percentil 97); frecuencia cardíaca: 160 latidos/minuto; frecuencia respiratoria: 36 respiraciones/minuto. Peso: 29 Kg; talla: 1,56m (percentil 95); piel caliente, palidez cutáneo mucosa. Exoftalmos moderado. Bocio difuso grado III, no doloroso. Abdomen excavado, doloroso a la palpación de epigastrio.

Neurológico: labilidad emocional. Glasgow 15 puntos. Sin otras alteraciones importantes. No evidencia de focos infecciosos. A las 48 horas de su ingreso se agravó su estado general y se exacerbaron los síntomas y signos iniciales: apareció tremor distal grueso, lenguaje entrecortado y profundizó el estupor. Con los hallazgos clínicos y de laboratorio se planteó el diagnóstico de cetoacidosis diabética y tirotoxicosis con tormenta tiroidea. El tratamiento incluyó la corrección del desequilibrio hidroelectrolítico y nutrición parenteral parcial; insulino terapia horaria con insulina cristalina y posteriormente combinación con insulina semilenta, corticoesteroides por vía parenteral y bloqueador β-adrenérgico (propranolol). Seis horas después de iniciado el tratamiento mejoró su estado de consciencia y progresivamente se corrigió la acidosis metabólica con descenso de la frecuencia cardíaca y presión arterial, sin embargo, estos permanecieron en niveles anormalmente elevados para su edad. Siete días después de lograrse la estabilización hemodinámica y metabólica, se administró una dosis única de 11 mCi de <sup>131</sup>I. En las siguientes 48 horas se comenzó a observar mejoría desde el punto de vista clínico y paraclínico en relación con la función de la glándula tiroides, sin aparentes efectos adversos del radioyodo. En controles sucesivos se comprobó la mejoría hasta normalización de las diferentes variables metabólicas y hemodinámicas, ganancia progresiva de peso corporal y corrección progresiva de los niveles plasmáticos de tiroxina y TSH. La paciente egresó por mejoría con tratamiento ambulatorio con insulina NPH (1 U/kg/día) y propranolol 2 mg/kg/día.

Resultados de estudios realizados: Hb 10,6 g/dL. Hto: 38%; leucocitos: 7800/mm<sup>3</sup>, segmentados:72%, linfocitos: 28%. plaquetas:287.000/mm<sup>3</sup>. Glucemia en ayunas 712 mg/dL. Úrea 18 mg/dL; creatinina: 0,6 mg/dL, K: 1,29 mmol/L; Na: 141 mmo/L Cetonuria (++++); T3L: 7,06 pg/mL (1,5-4 pg/mL); T4L: 5,11 ng/dL (0,7-2,0 ng/dL); TSH: 0,114 mUI/mL(0.03-4,5 mUI/mL. Gases arteriales: acidosis metabólica. Anticuerpos antitiroglobulina 1:80 dil., antiperoxidasa: 7728 UI (VN:<35UI). Gammagrafía tiroidea: glándula aumentada de volumen a predominio del lóbulo derecho, polos inferiores intratorácicos. Distribución homogénea del radiofármaco. Captación de <sup>131</sup>I a las 24horas: 71%. Radiografía de tórax normal. ECG: taquicardia sinusal. Edad ósea: 14 años.

### DISCUSIÓN

El hipertiroidismo es un trastorno raro en la infancia. La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo en niños y adolescentes y

representa un 10 a 15% de todas las enfermedades de la glándula tiroidea en la niñez. Su incidencia aumenta con la edad, con una frecuencia máxima en la adolescencia y predominio en el sexo femenino (4-5 veces más alta en las niñas que en los varones)<sup>1,2</sup>. La enfermedad de Graves es una enfermedad autoinmune que resulta de la producción de inmunoglobulinas dirigidas contra antígenos tiroideos, tales como el receptor de membrana de la TSH, la tiroglobulina o la peroxidasa tiroidea. Las evidencias sugieren que el receptor de TSH es uno de los autoantígenos más importantes en la patogenia de la enfermedad de Graves. Estas inmunoglobulinas simulan el efecto de la hormona TSH sobre las células tiroideas, estimulando la producción autónoma de tiroxina y triyodotironina<sup>3-5</sup>.

Una complicación aguda de la tirotoxicosis que puede poner en riesgo la vida del paciente es la tormenta tiroidea o crisis tirotóxica, la cual se caracteriza por manifestaciones hipermetabólicas severas, con fiebre, taquiarritmias, sudoración profusa, diarrea, vómito, delirio, confusión mental hasta llegar al coma<sup>6,7</sup>. Esta complicación es frecuente en pacientes con hipertiroidismo de larga data, desnutridos y mal controlados. El diagnóstico se fundamenta en las manifestaciones clínicas exageradas de la tirotoxicosis, con niveles anormalmente elevados de triyodotironina y tiroxina<sup>7-9</sup>. La causa de la tormenta tiroidea parece ser la liberación abrupta en el torrente circulatorio de hormonas tiroideas. Sin embargo, su etiopatogenia no está claramente dilucidada.

La paciente de esta presentación tiene el antecedente de hipertiroidismo desde los 5 años de edad, bajo tratamiento irregular con metimazol en los dos últimos años anteriores a su ingreso. Dada la sintomatología y los hallazgos clínicos y de laboratorio, se concluyó en los diagnósticos de hipertiroidismo, crisis tirotóxica o tormenta tiroidea asociada a diabetes mellitus tipo 1 debutando con una cetoacidosis diabética.

Es bien conocida la coexistencia de la enfermedad de Graves con diabetes mellitus tipo 1 siendo común entre ambas una patogenia autoinmune. Los individuos con esta última alteración metabólica tienen una predisposición genética para desarrollar otras enfermedades de tipo autoinmune como la tiroiditis de Hashimoto o la enfermedad de Addison<sup>10</sup>. lo cual es reconocido como el síndrome poliglandular autoinmune tipo II<sup>11</sup>.

La cetocidosis diabética es una complicación usual de la diabetes mellitus tipo 1 y no es infrecuente que el debut de la enfermedad ocurra de esta manera<sup>12</sup>. En adultos se ha comprobado que la cetoacidosis

diabética puede actuar como desencadenante de una tormenta tiroidea<sup>7,9</sup>; la situación opuesta también ha sido reportada, es decir, la asociación de tirotoxicosis con cetoacidosis diabética, mejorando esta última una vez controlada la alteración tiroidea<sup>13</sup>.

Actualmente la tormenta tiroidea es considerada como una complicación rara de la tirotoxicosis, al mejorar los cuidados pre y postoperatorios de la cirugía del hipertiroidismo, momento en el cual ocurriría su mayor incidencia<sup>14</sup>. Además, la descompensación aguda de la tirotoxicosis es precipitada por otras patologías como infecciones bacterianas, trauma o tromboembolismo pulmonar. Es más frecuente en ancianos que en adultos jóvenes y muy rara en niños y adolescentes. Son muy pocos los pacientes reportados en la literatura en estos grupos de edad. Uno de ellos es el caso de una niña diabética con crisis tirotóxica reportado en España por Giralt-Muiña y colaboradores<sup>15</sup>. Otros casos en el grupo pediátrico son los reportados como complicación de tirotoxicosis mal controlada o secundaria a trauma quirúrgico<sup>16,17</sup>.

La importancia de nuestro caso es la rara coexistencia de una tormenta tiroidea con una cetoacidosis diabética en la infancia. En nuestra paciente pareciera como si la tirotoxicosis y la tormenta tiroidea en particular fueran los precipitantes de la cetoacidosis diabética, partiendo del supuesto de la existencia de una diabetes no diagnosticada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Dallas JS, Foley TP Jr. Thyromegaly. En Lifshiltz F (ed). *Pediatric Endocrinology*, 3er. Ed. New York. Marcel Dekker 1996: pp 383-391.
2. Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:109-1126.
3. Weetman AP. Autoimmune Thyroid Disease. En: LJ De Groot, JL Jameson (eds). *Endocrinology (Vol 2)*. WB Saunders Co, Philadelphia, 2001, pp 1409-1448.
4. McIver B, Morris JC. The Pathogenesis of GravesT Disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:73-89.
5. Burman KD, Baker JR. Immune mechanisms in Graves disease. *Endocr Rev* 1985;6:183-232.
6. Chiovato L, Barberino G, Bartley GB. GraveTs Disease. En: LJ De Groot, JL Jameson (eds). *Endocrinology (Vol 2)*. WB Saunders Co, Philadelphia, 2001, p 1441-1449.
7. Burch HB, Wartofsky L. Life-Threatening Thyrotoxicosis: Thyroid Storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993;22:263-278.
8. Tietgens ST, Leinung MC. Thyroid Storm. *Med Clin North Am* 1995;79:169-184.
9. Díez, JJ, Gómez-Pan A, Iglesias P. Crisis tirotóxica. *Rev. Clín. Esp.* 1999;199:294-301.
10. Dinneen SF, Rizza RA. Classification and Diagnosis of

- Diabetes Mellitus. En: LJ De Groot, JL Jameson (eds). Endocrinology (Vol 2). WB Saunders Co, Philadelphia, 2001, p.756-
11. Schatz DA, Winter WE. Autoimmune polyglandular syndrome II: clinical syndrome and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:339-352.
  12. Kitabchi AE, Wall BM. Diabetic Ketoacidosis. *Med Clin North Am* 1995;79:9-38.
  13. Bhattacharyya A, Wiles PG. Diabetic ketoacidosis precipitated by thyrotoxicosis. *Postgrad Med J* 1999;75:291-293.
  14. Wartofsky L. Treatment Options for Hyperthyroidism. *Hosp Pract* 1996;31:69-84.
  15. Giralt-Muiña P, C Sánchez de Rojas I, Galiano Fernández E, Anaya Barea F, Martes de la Plata MA. Nota Clínica, Hipertiroidismo asociado a Diabetes Juvenil. *An. Esp. Pediatr.* 1996;44:504-506. Abreviatura
  16. Galburda M, Rosman NP, Haddow JE. Thyroid storm in a 11-year-old boy managed by propranolol. referencia
  17. Lawles ST, Reeves G, Bowen JR. The development of thyroid storm in a child with McCune-Albright syndrome after orthopedic surgery. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1992;146:1099-1101.

# TIROIDITIS AGUDA PRODUCIDA POR HAEMOPHILUS INFLUENZA EN UN LACTANTE MENOR. Caso Clínico.

*Mariela Sánchez, Mariela Paoli, Yajaira Monsalve, \*Raúl Rojas, \*Carlos Marín*

Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina. \*Unidad de Cirugía Pediátrica, Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes-Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela

## RESUMEN

**Objetivo:** Presentar el caso poco frecuente de un lactante mayor con una tiroiditis aguda causada por un microorganismo inusual como es el *Haemophilus influenzae*.

**Métodos:** Se resume la historia clínica, se dan los resultados de exámenes de laboratorio y ecografía, así como el manejo realizado. Se hace una revisión de la literatura.

**Resultados:** Se trata de lactante mayor masculino de 17 meses de edad quien se presentó con fiebre, afectación del estado general y tumoración dolorosa fluctuante en región anterior del cuello, con signos de flogosis, sin adenomegalias laterocervicales. La hematología reportó leucocitosis ( $17.000 \times \text{mm}^3$ ) con neutrofilia marcada (segmentados 88%, linfocitos 7% y monocitos 3%) y elevación de la eritrosedimentación globular (VSG de 48 mm). Función tiroidea conservada. En la ecografía tiroidea se observó lóbulo tiroideo izquierdo aumentado de tamaño con imagen hipoecogénica (colección semilíquida - absceso) y se diagnosticó una tiroiditis aguda supurativa. Se realizó drenaje quirúrgico, cultivo y antibiograma y se indicó antibióticoterapia a base de oxacilina, considerando los microorganismos más frecuentemente hallados en esta patología. El paciente presentó una evolución desfavorable por lo que, de acuerdo a cultivo y antibiograma, que demostró crecimiento de *Haemophilus influenzae*, se indicó ceftriaxona con buena respuesta. Se descartó la presencia de defectos anatómicos predisponentes de la enfermedad.

**Conclusión:** La tiroiditis aguda es una patología que se puede presentar en niños de corta edad y además puede ser producida por microorganismos distintos a los descritos comúnmente en la literatura. Se debe iniciar terapia con antibióticos de amplio espectro, mientras se espera el resultado del cultivo y antibiograma de la secreción para precisar el agente etiológico y los antibióticos específicos. Se debe descartar la presencia de anomalías congénitas predisponentes en todos los casos, así como su corrección quirúrgica, para evitar residuos.

**Palabras Claves:** Lactantes, tiroiditis aguda

## ABSTRACT

**Objective:** To report an uncommon case of an infant with acute thyroiditis caused by an unusual microorganism as *Haemophilus influenzae*.

**Methods:** Data from clinical history, laboratory tests, ultrasonographic findings and management performed are summarized. The literature is reviewed.

**Results:** A 17 months old male infant with fever, poor general conditions and a tender cystic mass in the neck region, without regional lymphadenopathies, was admitted. Leukocytosis with marked shift to the left (neutrophilous 88%, lymphocytes 7% and monocytes 3%) and elevated sedimentation rate (VSG: 48 mm) was found. Thyroid function studies were normal. Ultrasonography showed an abscess in the left thyroid lobe, and an acute suppurative thyroiditis was diagnosed. Surgical drainage and culture of the neck mass content was performed. Therapy with oxacilin was initiated, according to the most common organisms found in this pathology, but the evolution was not satisfactory. *Haemophilus influenzae* was identified in the culture and the antimicrobial was changed for ceftriaxone, showing better response. Underlying anatomic defects of the disease were excluded.

**Conclusion:** Acute suppurative thyroiditis could occur in infants. It could be caused for unusual organisms. A broad spectrum antibiotic should be given before the organism is identified. The appropriate antimicrobial therapy is determined by the specific microorganism isolated. In order to prevent recurrence, anatomic congenital anomalies should be investigated and corrected, in all the cases.

**Key Words:** Infants, suppurative acute thyroiditis

## INTRODUCCIÓN

La tiroiditis aguda, también denominada tiroiditis aguda supurativa, tiroiditis bacteriana o piógena, es

un proceso infeccioso que puede ocurrir a cualquier edad, aunque es más frecuente en mujeres (53-65%) entre los 20 y 40 años de edad y muy raro en niños<sup>1,2</sup>.

Recibido: Septiembre 2003; aceptado Noviembre 2003.

Dirigir correspondencia a: paolimariela@hotmail.com



En general existe una resistencia de la glándula tiroidea a las infecciones bacterianas, atribuible a su posición anatómica, a la presencia de cápsula, la alta vascularización, el generoso drenaje linfático y el alto contenido en yodo<sup>3</sup>. La infección alcanza la tiroides bien por vía hematogena, en infecciones a distancia, o a través del sistema linfático como resultado de infecciones locales. Se han descrito como factores predisponentes la presencia de fistulas congénitas del seno piriforme principalmente y la persistencia del conducto tirogloso<sup>4</sup>. Los microorganismos más frecuentemente implicados en esta patología son los estafilococos y estreptococos y raramente se encuentran otros como el *Haemophilus influenzae*, la *Klebsiella pneumoniae*, la *Escherichia coli*, los hongos y los parásitos<sup>3-5</sup>. Se presenta el caso poco frecuente de un lactante mayor con una tiroiditis aguda causada por un microorganismo inusual como es el *Haemophilus influenzae*.

### CASO CLINICO

Se trata de lactante mayor masculino de 17 meses de edad, quien consultó por tumoración dolorosa en región anterior del cuello, acompañada de afectación del estado general y fiebre de 3 días de evolución. Al examen físico aparenta regulares condiciones generales, febril (39°C), con tumoración palpable en región anterior del cuello, dolorosa, de consistencia blanda, fluctuante, de aproximadamente 5 x 3 cm de tamaño, localizada en lóbulo izquierdo de la glándula tiroidea, con signos de flogosis y sin adenomegalias cervicales palpables. La hematología reportó leucocitosis con desviación a la izquierda y una velocidad de sedimentación globular incrementada a la primera hora; perfil de función

**TABLA I: Resultados de Laboratorio**

Hematología	Función Tiroidea
Leuc: 17.000/mm <sup>3</sup>	TSH: 1,4 mUI/ml
Seg: 88%	T4L: 0,5 ng/dl
Linf: 7%	T3L: 2,3 pg/ml
Mon: 3%	
VSG: 1 Hr: 48mm	

tiroidea dentro de valores normales (Tabla I). En la ecografía de cuello se observó lóbulo tiroideo izquierdo incrementado de tamaño con una colección semilíquida localizada en la porción anterosuperior del mismo lóbulo. Con estos datos, se diagnosticó una tiroiditis aguda supurativa y se procedió a realizar drenaje quirúrgico, obteniéndose 7 cc de secreción purulenta; se indicó antibioticoterapia a base de Oxacilina, considerando los microorga-

nismos más frecuentemente hallados en esta patología, sin embargo la evolución no fue satisfactoria. El cultivo de la secreción reportó el aislamiento puro y abundante de un cocobacilo gram negativo que creció exclusivamente en agar chocolate poli vitex y que fue identificado como *Haemophilus influenzae*. El antibiograma reportó sensibilidad a Cefotaxime, Ceftriaxona, Amoxicilina-Ác.Clavulánico, Cotrimoxazol y Ampicilina y resistencia a la Azitromicina. En consecuencia, el antibiótico fue sustituido por Ceftriaxona, observándose mejoría y resolución del proceso en el transcurso de 10 días. Se descartó la presencia de fistula congénita del seno piriforme izquierdo o persistencia del conducto tirogloso, mediante la realización de tomografía axial computarizada y ultrasonografía.

### DISCUSIÓN

La presentación clínica de la tiroiditis aguda es dramática y debe hacerse el diagnóstico diferencial con otros desórdenes tiroideos dolorosos como tiroiditis granulomatosa subaguda, hemorragia intranodular o crecimiento rápido de un carcinoma tiroideo con necrosis central; éstas entidades usualmente no van acompañadas de fiebre ni de otras manifestaciones de toxicidad bacteriana<sup>6-7</sup>. En el caso que se presenta, se debe destacar la corta edad del paciente, de apenas 17 meses, en quienes es muy raro observar esta patología; mostró manifestaciones clínicas claras de la enfermedad, como es la afectación del estado general, la fiebre y la tumoración dolorosa en parte anterior del cuello, de consistencia blanda, fluctuante y con signos de flogosis, por lo que el diagnóstico de tiroiditis aguda no fue difícil.

En la tiroiditis aguda es típico encontrar una elevación moderada de leucocitos con desviación a la izquierda, con una velocidad de sedimentación globular aumentada. Los pacientes son generalmente eutiroideos, con niveles séricos de levotiroxina y tirotropina normales, aunque se han descrito elevaciones transitorias de las hormonas tiroideas debido a la liberación de las mismas por el proceso inflamatorio que ocurre en la glándula. La captación de yodo radiactivo es usualmente normal, a menos que exista una afectación extensa y difusa de la tiroides; en la gammagrafía se demuestra que la zona afectada es hipocaptante, reflejo de la actividad disminuida de la misma, con captación normal en el resto de la glándula. El ultrasonido puede ser de ayuda en la detección del absceso, sin embargo un resultado negativo no excluye el diagnóstico; puede ser necesario un seguimiento con ultrasonido para

determinar la evolución del proceso y el momento ideal para realizar el drenaje quirúrgico, de ser necesario<sup>8</sup>. En el caso clínico descrito, los exámenes paraclínicos fueron típicos de una tiroiditis aguda supurativa, acorde con la literatura, incluyendo leucocitosis, eritrosedimentación elevada, eufunción tiroidea y la presencia de colección semilíquida, característica de un absceso, observada en el ultrasonido.

La presencia de un trayecto fistuloso congénito entre el seno piriforme izquierdo y el lóbulo tiroideo ipsilateral, se describe como el principal factor predisponente de tiroiditis aguda supurativa, lo cual explica que en el 85% de los pacientes afectados con esta patología, el absceso se encuentre ubicado en el lóbulo izquierdo de la tiroides<sup>9-12</sup>. Esta alteración congénita es también una causa de recidiva de tiroiditis por lo que debe descartarse en estos casos. Chi y cols<sup>12</sup> en su estudio realizado en 15 pacientes entre 1,5 y 9,8 años de edad, encontraron que el 33,3% (5 pacientes) tenía una fistula del seno piriforme izquierdo; asimismo, Chang y cols<sup>13</sup> reportaron que el 80% (8 de 10) de sus niños presentaron dicha fistula, de los cuales el 45% (5 pacientes) tuvieron recurrencia de la tiroiditis antes de la cirugía. Las anomalías congénitas branquiales, como es esta fistula del seno piriforme, y otras como la persistencia del conducto tirogloso, se pueden descubrir mediante la realización de tomografía computarizada, esofagograma baritado, ultrasonido y endoscopia<sup>14,15</sup> y de encontrarse, debe realizarse la apropiada corrección quirúrgica para evitar las recidivas<sup>13</sup>. En el caso que se presenta, el lóbulo tiroideo izquierdo fue el afectado, acorde a lo descrito en la literatura, sin embargo, en los estudios imagenológicos practicados, no se detectó la presencia de anomalías congénitas predisponentes del proceso.

Las bacterias gram positivas, como el estafilococo *aureus* y las especies de estreptococos son los microorganismos que con mayor frecuencia causan las tiroiditis agudas, aunque también se han descrito agentes anaerobios, y raramente bacterias gram negativas como el *Haemophilus influenzae*, la *Klebsiella pneumoniae* y las enterobacterias<sup>16</sup>. Así, Chang y cols<sup>13</sup> describen los hallazgos en el cultivo de la secreción de 6 niños con tiroiditis supurada aguda y reportan que el 45% tenían infección por especies de estreptococos, un 41% por microorganismos anaerobios y el 83% presentaban infecciones mixtas. Berger y cols<sup>11</sup> en su estudio retrospectivo de 85 casos de infecciones tiroideas con cultivos positivos, reportan apenas 2 casos por *Haemophilus influenzae* como agente etiológico; de manera similar, Rich y cols<sup>17</sup> describen dos casos de tiroiditis aguda por

*Haemophilus influenzae*, de un grupo de 60 pacientes pediátricos. La selección apropiada de la terapia puede ser guiada por el cultivo de la lesión, sin embargo, mientras tenemos el resultado del mismo, la recomendación actual, en vista de la variedad de los agentes etiológicos posibles, es el uso de un antimicrobiano de amplio espectro, o una combinación de los mismos<sup>12</sup>. En este sentido, Chang y cols<sup>13</sup> recomiendan de primera elección la amoxicilina-ác.clavulánico. Tradicionalmente se han utilizado las penicilinas resistentes a la penicilinasasa (β lactamasa), tales como oxacilina, cloxacilina o flucloxacilina, por su acción específica contra estafilococos. En el caso descrito, se inició terapia con este último grupo de agentes, sin embargo la respuesta fue desfavorable, encontrándose en el cultivo uno de los agentes etiológicos menos frecuentes, como es el *Haemophilus influenzae*, sensible a la ceftriaxona. Además de la administración parenteral de antibióticos, durante la hospitalización se debe evaluar la necesidad de realizar drenaje del absceso, el cual está indicado cuando hay fluctuación del mismo y en ocasiones, es preferible que sea de tipo quirúrgico. En algunos casos, se debe realizar extirpación del área afectada. Un retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede resultar en ruptura del absceso con bacteremia y sepsis. En el caso que se presenta, fue necesario realizar el drenaje quirúrgico, ya que se encontró una zona fluctuante; desde que se inició la antibioticoterapia apropiada la evolución fue satisfactoria.

## CONCLUSIÓN

La tiroiditis aguda es una patología que se puede presentar en niños de corta edad y además puede ser producida por microorganismos distintos a los descritos comúnmente en la literatura. Se debe iniciar terapia con antibióticos de amplio espectro mientras se espera el resultado del cultivo y antibiograma de la secreción para precisar el agente etiológico y los antibióticos específicos. Para evitar recidivas, se debe descartar la presencia de anomalías congénitas predisponentes, así como su corrección quirúrgica, en todos los casos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moffa F, Lanfranco G, Volante M, Papotti M, Nano M. La tiroidite acuta supurativa. Presentazione di un caso e revisione della letteratura. *Minerva Chi* 1996; 51: 745-749.
2. Giron J, Guerrero F, Téllez F. Tiroiditis. *Medicine* 2000; 8: 895-902.
3. Guell R. Tiroiditis. Enfermedad de tiroides en niños y adolescentes. *Permayer Publication*. Mallorca, España, 1998: 107-116.

4. Singer P. Thyroiditis acute, subacute and chronic. *Med Clin North Am* 1991; 75: 61-78
5. Jeng L, Lin J, Chen M. Acute suppurative thyroiditis; a ten year review in a taiwanese hospital. *Scan J Infect Dis* 1994; 26: 297-300.
6. Foley T. Disorders of the thyroid in children. In: Sperling M. *Pediatric Endocrinology*. First Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania, USA, 1996: 171-194.
7. Friedman N, Spelman D. Subacute thyroiditis presenting as pyrexia of unknown origin in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1352-1353.
8. Foley T, Malvaux P, Blizzard R. Thyroid Disease. In: Kappy M, Blizzard R, Migeon C. *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*. Fourth Edition, Charles C Thomas Publisher, Springfield, Illinois, USA. 1994: 457-533.
9. Bass J, Muirhead S. Radiological case of the month. Pyriform sinus fistula to the left lobe of the thyroid. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154:523-524.
10. Szabo M, Allen D. Thyroiditis. Differentiation of acute suppurative and subacute. Case report and review of the literature. *Clin Ped* 1989; 28: 171-174.
11. Berger S, Zonszein J, Villamena P, Mittman N. Infectious disease of the thyroid gland. *Rev Infect Dis* 1983; 5:108-122.
12. Chi H, Lee Y, Chiu N, Huang F, Huang C, Lee K, Shih S, Shih B. Acute suppurative thyroiditis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 384-387.
13. Chang P, Tsai W, Lee P, Hsiao P, Huang L, Lee J, Peng S, Li Y. Clinical characteristics and management of acute suppurative thyroiditis in children. *J Formos Med Assoc* 2002; 101: 468-471.
14. Stone M, Link D, Egelhoff J, Myer C. A new role for computed tomography in the diagnosis and treatment of pyriform sinus fistula. *Am J Otolaryngol* 2000; 21: 323-325.
15. Bar-Ziv J, Slashy B, Sichel J, Lieberman A, Katz R. Branchial pouch sinus tract from the pyriform fossa causing acute suppurative thyroiditis, neck abscess, or both: CT appearance and the use of air as a contrast agent. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 1569-1572.
16. Brook I. Microbiology and management of acute suppurative thyroiditis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67:447-451.
17. Rich E, Mendelman M. Acute suppurative thyroiditis in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 936-940

## A LA LUZ DE LOS NUEVOS AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS: REVISIÓN DE LA ULTIMA DATA

*Lilia R Uzcátegui de Saughi*

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario. Mérida- Venezuela

El campo de la endocrinología se ha ampliado dramáticamente en los últimos 40 años, debido al conocimiento creciente sobre la etiología, el diagnóstico y la terapéutica de las enfermedades endocrinas. La osteoporosis se define como una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por la disminución de la masa ósea y el deterioro de la microarquitectura, lo cual se traduce en fragilidad ósea, con aumento del riesgo a sufrir fracturas. Recientemente, el Instituto Nacional de salud de los EUA convocó a una reunión de consenso (NIH Consensus Statement) para aclarar factores asociados con la prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis, definiendo la osteoporosis como una enfermedad esquelética caracterizada por el compromiso de la fortaleza que predispone a las personas al aumento del riesgo de fracturas. La fortaleza ósea primariamente está reflejada por la integridad de la densidad ósea y la calidad ósea. La densidad ósea se expresa en gramos de mineral por área o volumen y se determina en cada individuo por el pico de masa ósea y la cantidad de pérdida de la misma. La calidad ósea se refiere a la arquitectura del hueso, al recambio óseo, al daño acumulado o microfracturas y a la mineralización.

La masa ósea aumenta durante la infancia y adolescencia hasta lograr un máximo en la tercera década. A partir de entonces se mantiene relativamente constante hasta los 40 años y luego comienza a declinar en ambos sexos. La pérdida ósea es más rápida en las mujeres que en los hombres y se acelera en los años posteriores a la menopausia.

### **Modalidades de Tratamiento**

Varios fármacos disponibles en las últimas décadas han probado su eficacia en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, evidenciado por la reducción de la tasa de fracturas y el aumento de

la masa ósea, idealmente estas drogas deberían aumentar la fortaleza y la calidad ósea., por otra parte sabemos que la evaluación de los efectos de estos fármacos en la masa ósea y en riesgo de fractura toma años esto ha conducido a la realización de los estudios controlados de varias drogas anti-osteoporóticas tomando como punto final la reducción en la tasa de fractura en un tiempo de 1 a 3 años. Es necesario considerar otros factores de riesgo asociados (cardiovasculares, oncológicos en especial el riesgo de cáncer de mama) y el cumplimiento del paciente que pueden actuar como condicionantes de la elección terapéutica.

Los nuevos enfoques incluirán el perfeccionamiento de los fármacos existentes, sobre todo en lo que se refiere a su tolerancia y a la posología y a medida que se avance en el entendimiento de los mecanismos reguladores de la remodelación ósea se encontrarán nuevos blancos terapéuticos de la enfermedad, a largo plazo la información aportada por la genética ósea podrá utilizarse para adaptar mejor los tratamientos farmacológicos a cada individuo.

### **CALCIO Y VITAMINA D**

La administración de suplementos de calcio constituye una de las intervenciones farmacológicas de mayor importancia en el manejo de la osteoporosis. Se han publicado varios estudios controlados que han demostrado que las dosis farmacológicas de calcio disminuyen la pérdida ósea trabecular y cortical. Esto se debe probablemente al incremento de calcio sérico y a la consecuente disminución en los niveles de hormona paratiroidea (PTH) y por ende de la resorción ósea. Estudios clínicos aleatorios han demostrado que la ingesta adecuada de calcio en la dieta o en suplementos, aumenta la densidad



mineral ósea (DMO) y reduce la tasa de fracturas. El tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D en la osteoporosis es controversial, algunos de los estudios han encontrado aumento de la masa ósea y reducción en la tasa de fracturas. Dos metaanálisis reciente reporta cambios en la DMO siendo mayores los aportados por la forma hidroxilada de la vitamina D.

La vitamina D y el calcio, en combinación están aceptados como tratamiento de base en la osteoporosis y particularmente en pacientes ancianos. Las dosis recomendadas son 400 a 1000 IU/día de vitamina D y un suplemento de calcio de 1000 a 1500 mg/día, así mismo la vitamina D; tiene efectos adicionales en pacientes ancianos ya que incrementa la fuerza muscular y esto puede disminuir el número de caídas y por ende la posibilidad de fracturas.

### **BISFOSFONATOS**

Son compuestos sintéticos no hormonales, análogos del pirofosfato, caracterizados por la gran avidez por los cristales de hidroxiapatita y por inhibir tanto la formación, agregación y disolución de estos cristales. Su afinidad al tejido mineral óseo es la base de su utilidad como antirresortivo.

El principal sitio de acción son los osteoclasto Ejercen un efecto celular, inhibiendo la formación y reclutamiento de los osteoclastos, por un mecanismo que impide su diferenciación, disminuyen la adhesión de los osteoclastos a la matriz ósea, aumentan la apoptosis de los osteoclastos. También inhiben el factor activador de osteoclastos y la liberación de interleukina 6 y actúan a nivel de los macrófagos inhibiendo su proliferación y función.

La potencia en la inhibición de la resorción ósea varía de unos a otros compuestos, aunque todos los bifosfonatos tienen propiedades farmacológicas semejantes.

Alendronato: un bifosfonato de 2° generación con múltiples estudios que han demostrado su efectividad en la osteoporosis en virtud de su capacidad de disminuir la resorción ósea y aumentar la densidad mineral ósea. Los estudios básicos con alendronato fueron el FIT con una reducción del 47 % a 57 % de todos los tipos de fracturas demostrando por primera vez en ancianas con fracturas previas de columna una reducción del índice de nuevas fracturas. En relación a la cadera se demostró en el FIT 1 y FIT 2 una reducción de la tasa de fracturas del 51 a 56 %. El

alendronato administrado en dosis diarias de 10 mg o una dosis semanal de 70 mg ha demostrado aumento de la densidad mineral ósea del 8.8 % en columna y 5.9 % en cuello de fémur a tres años. En datos a siete años con alendronato hablan de efectividad y seguridad de su uso en relación a prevención del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

El residronato, un bifosfonato de 3° generación, es uno de los bifosfonatos disponible recomendado en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusia: a través de 11 estudios en fase III, incluyendo 16 mil pacientes con osteoporosis han demostrado que a dosis de 5 mg/día aumenta la DMO y reduce la tasa de fracturas. En columna vertebral y cadera. El estudio VERT en pacientes osteoporóticas con fractura vertebral prevalente, se demuestra la eficacia del residronato en la reducción de riesgo de fracturas entre un 41 y 49 % dependiendo del estudio. El residronato a largo plazo presenta una recuperación ósea sostenida a lo largo del estudio de 7 años, con un aumento significativo en la DMO de 5.4 % en columna 1.6 % en cuello femoral y de 3.3 % en trocante femoral El residronato es un medicamento efectivo y bien tolerado para el tratamiento de la osteoporosis.

### **CALCITONINA**

Es una hormona polipeptídica de 32 aminoácidos que se produce en las células C parafoliculares de la tiroides. Sintéticamente existe la calcitonina porcina, humana y la de salmón. Con la introducción de la calcitonina intranasal (Miacalcin, Sandoz), los pacientes disponen de una alternativa con respecto al producto inyectable tradicional.

La calcitonina reduce la actividad osteoclástica in vitro actuando directamente sobre los receptores específicos de superficie de los osteoclastos. Como resultado de su efecto antiresortivo, la calcitonina produce aumento de la DMO, efecto este menor que el inducido por estrógenos o y los bifosfonatos. Varios estudios han demostrado que la administración de calcitonina nasa o parenteral reduce la velocidad de la pérdida ósea en pacientes con osteoporosis establecida, los mayores cambios ocurren sobre la DMO de columna vertebral, para el momento existen pocos estudios que evalúen los efectos de la calcitonina sobre el riesgo de fractura. Un estudio reciente prospectivo, multicéntrico, doble ciego, controlado, el estudio PROOF mostró una reducción del 37 % en nuevas fracturas vertebrales a las dosis de 200 UI nasal.



### **MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENO (SERM)**

Existe una nueva clase de fármacos conocidos con el acrónimo SERMs (Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógeno) los cuales son compuestos que tiene efectos agonista estrógenicos en uno o más tejidos y antagonismo en otros. Ellos interactúan con el receptor estrogénico por una vía diferente a los estrógenos resultando en efectos mixtos en diferentes tejidos. El raloxifeno es un SERMs de segunda generación que tiene un perfil de selectividad único, que lo hace adecuado para la prevención y tratamiento de complicaciones de la menopausia, como la osteoporosis, sin generar estímulo en el tejido mamario ni útero. El raloxifeno es el primer SERMs aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. El MORE, un estudio multicéntrico, controlado, doble ciego que incluyó 7.705 mujeres con osteoporosis con un promedio de edad de 66 años, a las que se les indicó raloxifeno en dosis de 60 y 120 mg/d, demostró un incremento de la DMO del 2,6 % en columna y de 2.6 % en cadera y una reducción en la tasa de fracturas vertebrales del 30 % a 50 % en mujeres con o sin fracturas, después de 3 años de tratamiento comparadas con el placebo. En mujeres sin fractura vertebral preexistente la tasa de fractura disminuyó en 2.3 %, no demostró efectos estadísticamente significativos en fracturas no vertebrales.

El raloxifeno puede ser una opción ideal para aquellas mujeres postmenopausicas a riesgo de osteoporosis o con enfermedad o con enfermedad establecidas, con riesgo familiar de cáncer de mama y que no deseen o no puedan recibir terapia de reemplazo hormonal.

### **TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH)**

Actualmente es un hecho ampliamente aceptado que el tratamiento sustitutivo con estrógenos después de la menopausia evita en forma eficaz la pérdida rápida de la masa ósea que aparece después de la supresión de la función ovárica. La TRH puede prevenir la pérdida de masa ósea en columna y en cuello de fémur, como lo demuestran múltiples metaanálisis como el ORAG, donde la TRH redujo 34 % la tasa de fracturas vertebrales y aumento el contenido mineral óseo. Sin embargo uno de los estudios que le ha dado más fortaleza a estos efectos de la TRH sobre la DMO y el riesgo de fracturas es el Women Health Initiative (WHI) demostrando una reducción de la tasa de fracturas

de un 34 % incluyendo fracturas de cadera, pero también mostró la asociación de la TRH con el incremento global del riesgo para eventos coronarios, enfermedad cardiovascular total, enfermedad tromboembólica y cáncer invasivo de mama, dichos hallazgos condujeron a la suspensión del brazo de TRH de este ensayo. Esto condujo a una modificación en los criterios para indicar la terapia hormonal, se aconsejan dosis más bajas que también tiene efectos sobre el hueso y se ha limitado el tiempo de cumplimiento de la misma en pacientes bien seleccionadas.

### **RANELATO DE ESTRONCIO**

Esta es una sal ácida bivalente que contiene dos átomos de estroncio por molécula, el ranelato de estroncio (SR) es capturado por mineral óseo. Los estudios in vitro y en animales establecieron que el RS estimula la formación osteoblástica e inhibe la resorción. En ratas el RS demostró que estimula la formación ósea aparentemente por aumento de la tasa de replicación de las células progenitoras ósea. Un estudio reciente en fase II evaluó la seguridad y el efecto dosis dependiente del SR en 353 mujeres con osteoporosis, con al menos una fractura vertebral y un T score < -2.4: las pacientes recibieron placebo o SR en una dosis 500, 1000 o 2000 mg/día por dos años. Luego de 12 y 24 meses, se encontró un aumento dosis dependiente en la DMO, con aumentos anuales del 2.9 % en el grupo con 500 mg y del 7.3 % en el grupo de 2000 mg. Dado que el estroncio tiene un mayor número de átomos que el calcio, los resultados en la DMO se sobreestiman. Todas las dosis probadas fueron bien toleradas y la dosis de 2000 mg presentó la mejor relación riesgo/beneficio.

El RS tiene un efecto dual sobre el hueso aumentando la formación y disminuyendo la resorción resultando en un rebalance del recambio óseo a favor de la formación, estimula la proliferación osteoblástica e inhibe la diferenciación osteoclástica. El nuevo hueso formado es normal, de buena calidad y mineralización, mejorando las propiedades biomecánicas del hueso y su fortaleza.

### **PARATOHORMONA**

La Hormona paratifoidea (PTH) es un péptido de cadena simple que contiene 84 aminoácidos, con una secuencia estructural bien definida, siendo el residuo amino terminal 1-34 esencial para su acción. La función fisiológica de la PTH es mantener los niveles de calcio. Efectos que ejercen directamente en las células blanco o través

de la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>. Las evidencias sugieren que la PTH tiene una acción dual sobre el hueso. Sus efectos sobre la resorción predominan en estado que cursen con altas dosis de PTH en forma continua, pero el efecto anabólico se presenta cuando la administración es pulsátil.

La PTH produce aumento del hueso trabecular y esponjosos, pero sus mayores efectos se han visto en columna vertebral. Pequeños pero claros efectos se han notado en la superficie endostal del hueso cortical.

La PTH humana recombinante administrada en dosis diarias subcutáneas ha sido evaluada en mujeres postmenopausicas con fractura vertebral, administrándole dosis de 20 ug a 40 ug de PTH recombinante experimentando una reducción en la incidencia de una nueva fractura vertebral de 53 a 54 % y del 65 a 69 % en fracturas no vertebrales en 21 meses de tratamiento. Otros estudios también han demostrado un aumento significativo de DMO predominantemente en columna y una reducción de la incidencia de fracturas vertebrales, particularmente cuando se ha combinado la terapia de PTH con otros agentes que reducen la resorción ósea.

La PTH parece ser una buena opción especialmente para los casos severos de osteoporosis que no responden a otros agentes o en aquellos pacientes que no toleran los efectos colaterales de estos fármacos. Los pacientes que reciben PTH deben tener un seguimiento estricto por el riesgo de hipercalcemia, es un tratamiento costoso, es importante considerar la posible combinación con bifosfonatos como alternativa futura en el manejo de la osteoporosis.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*,2001;285(6):785-796.
3. Akesson K. New approaches to pharmacological treatment of osteoporosis. *Boletin of The World Health Organization*, 2003, 81 (9):657-663.
4. Cranney A, Guyatt G, Griddith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. *End Rev* 2002; 23: 570-578.
5. Marcus R, Wong M, Heath H and Stock J. Antiresorptive Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Comparison of Study Designs and Outcomes in large Clinical Trial With Fracture as an Endpoint. *End Rev* 2002; 23: 16-37.
6. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and Cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308:1081-1082.
7. RogerMJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J and Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88:2961-2974.
8. Tonino RP Skeletal benefits of alendronato 7 years treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85:3109-3115.
9. RengisterJY, Minne HW, Sorenses OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I and Eastell R Randomized Trial of the Effects of Residronate on Vertebral Fractures (VERT) in Women with Established Postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;11: 83-91.
10. Silverman SL. Chesnut CIII, Andriano et al for the PROOF Study Group Salmon Calcitonin reduces risk of vertebral fractures in established osteoporosis and has continuous efficacy with prolonged treatment. Accrued 5 years worldwide data of the PROOF Study. *Bone* 1998; (suppl):S 174.1108.
11. Ettinger B, Black DM, Mitla BH et al. For The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treatment with raloxifene: results from a 3-years randomized clinical trial *JAMA* 1999;282:637-645.
12. Writing Group for Women Health Initiative Investigators Risk and Benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:231-238.
13. Meunier PJ, Rouz C, Ortolani S. Strontium ranelate reduces the vertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis (abstract): *Osteoporosis Int* 2002;13:520-522.
14. Parfitt AM. Parathyroid hormone and periosteal bone expansion. *J Bone Miner Res*; 2002; 17: 1741-1744.
15. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, Bologneses MA, Fox J, Metcalfe AJ, Lindsay R. Efficacy and Safety of Human parathyroid Hormone-(1-81) in Increased Bone Mineral Density in postmenopausal Osteoporosis. *J Clin End Metab*,2003; 88:5212-5220.
16. Rittmaster RJ, Bolognese M, Ettinger MP, Hodsman AB, Kendler DL, Rosen CJ. Enhanced of Bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronato. *J Clin Endocrinol Metab*,2000; 85:2129-2134.

# DESÓRDENES POR DEFICIENCIA DE YODO (DDY) EN VENEZUELA

**Dr. José Esteban Torres Suárez**

Médico Endocrinólogo-Nutrólogo Ex Director Técnico del Instituto Nacional de Nutrición, Expresidente de CONYFLUSAL Ministerio de Salud y Desarrollo Social.

## CONCEPTOS

Las enfermedades tiroideas pueden ser de etiología genética o ambiental, los DDY caen en este grupo de influencia ambiental, ecológica, son regiones en las que no existe yodo en la tierra por diversas causas geoquímicas: glaciación, lluvias, vientos. Regiones extensas de la corteza terrestre han sido empobrecidas en su contenido natural de yodo y consecuentemente, los alimentos producidos localmente son deficientes en yodo, vale decir todo lo que nazca y crezca no contiene yodo, incluyendo a los animales de cría doméstica y el ganado produce menos carne y leche.

El niño o joven no puede educarse, aprender, ni adiestrarse para el trabajo, por lo tanto no son incorporados al trabajo, la comunidad se resiente en su desarrollo económico, social y cultural. En esta forma vemos que los Desórdenes por Deficiencia de Yodo, no es solamente el bocio endémico, con que se denomina el problema, ya que el bocio es una consecuencia (estética), pero el problema grave es la distorsión del desarrollo cerebral, al no poder la tiroides sintetizar las hormonas tiroideas, estrictamente necesarias para la diferenciación celular y desarrollo del cerebro, en la que ese retardo mental, va desde el extremo máximo (cretinismo) hasta estados o gradientes menores de repitientes escolares, atrasados escolares, deserción escolar que no dejan de ser por supuesto importante. Recordemos que el 80% del cerebro se desarrolla desde el momento de la concepción del individuo hasta los dos años y medio, todo lo que suceda durante ese momento biológico en forma negativa repercutirá inexorablemente.

El bocio puede resultar el iceberg, la consecuencia más divulgada de la deficiencia de yodo, pero no debe estimarse como la más importante. Otros de los desórdenes causados por la deficiencia de este micronutriente son el cretinismo, retardo mental, problemas para la fertilidad, abortos, menor vigor (astenia) en jóvenes y adultos y retraso en el crecimiento y desarrollo de los niños, los cuales atentan en contra del estado de salud de las perso-

nas y por ende contra el desarrollo socioeconómico de la comunidad.

## DESARROLLO SOCIOECONÓMICO

Los DDY deben ser considerados en toda su magnitud especialmente desde el punto de vista socioeconómico, cuando en una comunidad no tiene suficiente yodo en su medio ambiente, repercute en negativo que los seres humanos no puedan hacer la biosíntesis de suficientes cantidades de hormonas tiroideas, siendo nefasto para el individuo todo el proceso de vida, desde su concepción, crecimiento y desarrollo. En otras palabras, estas deficiencias de yodo se traducen en severas e importantes alteraciones de la salud. Este hecho debe ser considerado en toda su magnitud, especialmente desde el punto de vista socioeconómico, ya que el individuo estará total o parcialmente perdido como recurso humano para el desarrollo, lo cual es particularmente grave en un país como Venezuela, cuya población presenta una estructura por edades con alto porcentaje menor a los 18 años, etapa biológica de maduración donde se es más sensible a la enfermedad.

En el momento actual existen suficientes evidencias que demuestran, primero que el impacto social por Deficiencia de Yodo es muy grande y que su prevención debe resultar en una mejor calidad de vida y de la productividad, así como la capacidad de educación de niños y adultos; y segundo que estos desórdenes pueden ser prevenidos exitosamente, mediante la corrección de la deficiencia de yodo, a través de programas adecuadamente implementados.

La carencia de yodo afecta el desarrollo socioeconómico por dos vías:

1. Individuos con déficit intelectual, biológico y de energía física, con dificultades para el aprendizaje, no motivados y por lo tanto no rinden en el trabajo y la producción es precaria.
2. La agricultura es afectada en estas áreas y la cría de animales domésticos y su producción se resiente.

## EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia de yodo es reconocida actualmente como la principal causa de discapacidad humana (retardo mental) que puede ser prevenida. Hasta fines de la década pasada, se estimaba en más de 800 millones la población mundial a riesgo. En Latinoamérica, fue definido como Problema de Salud Pública en 17 países, estimándose en 60 millones la población en riesgo.

Entre los importantes logros de las últimas décadas en la lucha contra la Deficiencia de Yodo como problema de Salud Pública, deben destacarse: la Resolución N° 39.31 de la Asamblea Mundial de la Salud, la cual recomienda a los países miembros priorizar en la atención de enfermedades causadas por la Deficiencia de Yodo; el Plan global Estratégico para la Prevención y Control de los Desórdenes por Deficiencia de Yodo aprobado por las Naciones Unidas; la Cumbre Mundial por la Infancia, realizada en 1990, en nueva York y aprobada por los representantes de los gobiernos que estableció como meta para su eliminación el año 2000.

La carencia de yodo ha constituido un importante problema de salud pública en Venezuela, particularmente en la región andina. Hasta hace pocos años el bocio fue considerado como la consecuencia más divulgada del déficit de este micronutriente, sin embargo con la luz aportada por los nuevos conocimientos y el enfoque del papel que ejercen las hormonas tiroideas en el crecimiento y desarrollo del niño, especialmente en el área neurológica, muy a tempranas edades se acepta que esta deficiencia es la causa prevenible más importante de retardo mental en el mundo.

La encuesta nacional de bocio efectuada en 1996 por el Instituto Nacional de Nutrición en 420.207 niños reveló que un 13.4% presentó bocio, siendo la zona andina la más afectada, con 32.6% de escolares con bocio. Ese mismo año se dicta el Decreto Presidencial N° 657 que obliga a la yodación de la sal destinada al consumo humano y animal.

El Instituto Nacional de Nutrición dentro de un compromiso subregional andino actualiza el diagnóstico y así durante los años 1993, 1994 y 1995 se realiza la encuesta escolar de prevalencia de los DDY en 14.074 escolares de los Estados Mérida, Trujillo y Táchira, en la cual no sólo se toma como indicador la palpación de la glándula tiroidea, sino también la determinación del yodo urinario.

Se encontraron porcentajes de prevalencia de bocio de 64.6; 59 y 65.9 por ciento; así como porcentajes de localidades con baja yoduria de 59.4; 26.98; y 18.86; respectivamente en los Estados citados.

En 1996, se investigó en 4 municipios del Estado Lara a 1435 escolares, hallándose una prevalencia de 48.4% de bocio en 38.5% de las localidades anunciadas con baja yoduria.

## VIGILANCIA Y CONTROL EPIDEMIOLÓGICO

### Intervención:

Se han realizado muchas actividades para el cumplimiento de los objetivos trazados, originalmente, desde el año 1994, con el equipo técnico del Programa Nacional de Control y Eliminación de los Desórdenes por Deficiencias de Yodo (PRONACEDY), tanto en el ámbito central como regional y posteriormente cuando se creó la comisión Interinstitucional de Control de Yodo y Flúor en la Sal (CONYFLUSAL), al crearse la Oficina de CONYFLUSAL-PRONACEDY con el apoyo de la Presidencia del Instituto y del Ministro de Salud. Los cuatro renglones más importantes son:

- A. Investigación, Vigilancia y control Epidemiológico de los DDY
- B. Plan de Educación, Comunicación y Educación de la Salud
- C. Plan de Orientación, Adiestramiento de personal y mejoramiento de las normativas para combatir los DDY, a través de talleres dirigidos al personal de salud y a los técnicos que trabajan con la industria salinera, para el control de calidad de los laboratorios de las empresas y el sector oficial, estandarización y control de métodos y técnicas, para lo cual siempre se contó con la valiosa colaboración de UNICEF y OPS.
- D. Operativos de control de sales marginales en coordinación con las Direcciones Regionales de Higiene de los alimentos del Ministerio de Salud y las Unidades de Nutrición dependientes del INN, destacando el apoyo económico que para este fin la Cámara Venezolana de Industriales de la Sal (CAVINSAL).

En 1997, se practicó un monitoreo de yodurias en las 25 localidades de los estados andinos que presentaron las yodurias más bajas en las encuestas escolares de los años 1993, 1994 y 1995, teniendo como resultado que todas las medianas de yoduria estuvieran por encima de 100 ug/l, es decir hubo mejoras.



En 1998 el Instituto Nacional de nutrición llevó a cabo el Estudio Nacional de los DDY y de 136 localidades analizadas, un 95% (n=130) mostraron valores de mediana de yodurias a 100 ug l/lit. En tres localidades del Estado Trujillo, las medianas fueron de 69, 70 y 84 ug l/lit (riesgo leve). La encuesta de consumo de sal en hogares, que forma parte de este mismo Estudio Nacional, dio a conocer que en 8820 hogares de 140 parroquias del país la prevalencia del consumo de sal yodada fue de 94%.

En 1999, se culminó la investigación Tiroides Móvil promovida por el Comité de Expertos en DDY (ICCIDD) apoyadas por Laboratorios MERCK y con la participación activa del INN. Este Estudio de realizó en 12 Escuelas de Táchira, Mérida y Trujillo y en una escuela de Carabobo y la mediana de yodurias siempre estuvo por encima de 100 ug l/lit.

Todos estos esfuerzos que resumimos a grandes rasgos, dieron sus frutos cuando a fines del año 1998 en las evaluaciones que se presentaban en las Reuniones Anuales Internacionales del Programa Subregional Andino de Micronutrientes, las agencias internacionales que nos asesoraban nos informaron que por los indicadores que presentábamos, Venezuela había cumplido con los requisitos para poder solicitar la Declaración como "País virtualmente libre de los DDY como problema de salud pública". En efecto, así se solicitó y entre el 8 y 12 de noviembre de 1999, a petición del Ministerio de Salud y Desarrollo Social, un grupo de expertos desarrolló en nuestro país la evaluación externa con una metodología y exigencia analítica -parámetros previamente establecidos- concluyéndose que Venezuela llenaba los requisitos para ser declarado "País virtualmente libre de los DDY como problema de salud pública".

#### STATUS DE LOS DDY 2004

En función de una actualización del status de los DDY en Venezuela se hace indispensable transcribir:

1. Los Capítulos VIII y IX del Informe de la Evaluación Externa al "Programa Nacional de Control y Eliminación de Desórdenes por Deficiencias de Yodo" efectuada del 8 al 12 de noviembre de 1999 por UNICEF, OPS ICCIDD y OMS, cuya publicación se debe a UNICEF, Venezuela en agosto del año 2000.
2. Informe dirigido al Dr. Eduardo Pretell, en abril del año 2003, a propósito del Congreso

Latinoamericano de Tiroides, 2003.

3. Cuadro sobre resultados de los indicadores de DDY en los Estados Andinos desde el año 2000 al 2004 - Dosificación de yodo en Sal comestible y dosificación de yodo en orina.
4. Declaración de la Problemática de los Desórdenes por Deficiencias de Yodo, San Cristóbal, Estado Táchira, Año 2003 cuyo punto 3 se resalta a continuación:

#### LA SITUACIÓN ACTUAL

"Se observa con preocupación el deterioro en los niveles de yodación de la sal para el consumo humano a nivel de expendios, en muestras recogidas por el Instituto Nacional de Nutrición y reportadas por el Sistema de Vigilancia Alimentaria y Nutricional (SISVAN) con una franca tendencia al descenso, desde el año 2001 que presentaba un 43,5% de cumplimiento normativo con un 34% para el año 2002 y hasta el primer semestre del 2003, con un 13,4%.

Por primera vez (año 2003) el porcentaje de consumo de sal adecuadamente yodada en hogares de comunidades andinas de alto riesgo, ostenta valores muy por debajo del deseable 90%. Se evidenció un debilitamiento en la vigilancia y control externo de las plantas de procesamiento de sal como consecuencia de un limitado apoyo presupuestario para la ejecución de las actividades que mantengan la sostenibilidad y mejoramiento en el tiempo de la fortificación de la sal en este micronutriente".

Informe Técnico de la Evaluación Externa al "Programa Nacional de Control y Eliminación de Desórdenes por Deficiencias de Yodo" efectuada del 8 al 12 de noviembre de 1999 por UNICEF, OPS ICCIDD y OMS.

#### Capítulos VIII: Sostenibilidad del Programa

El INN, como Organismo Rector de las políticas de alimentación y nutrición, adscrito al Ministerio de Salud y Desarrollo Social (MSDS) ha asumido la responsabilidad de la eliminación de los DDY en el país, en concordancia a los compromisos adquiridos a nivel internacional para el logro de las metas regionales.

En este marco, el "Programa Nacional de Control y Eliminación de Desórdenes por Deficiencias de Yodo" ha desarrollado, en estos últimos años, acciones dirigidas a la investigación, el control, la vigilancia y el monitoreo de sal y yoduria. Para ello, se ha apoyado en una infraestructura institucional, legal, técnica, programática y financiera que le ha permitido garantizar un control sostenible de los DDY.



### **LAS CONDICIONES PARA IMPULSAR ESTE PROCESO SE HAN DADO A TRAVÉS DE LOS SIGUIENTES ASPECTOS**

- El Programa está adscrito a una Dirección Técnica a nivel central y a una red técnico-administrativa regional, que comprende 23 unidades de nutrición a nivel nacional y coordinadores regionales de DDY en los Estados Andinos y zonas aledañas a la Cordillera Andina y Estados productores de sal, confirmando una estructura organizativa donde las responsabilidades son compartidas hasta llegar al nivel regional y local.
- El Programa ha contado con una capacidad financiera proveniente del presupuesto ordinario del INN, que incluye sueldos y salarios del personal asignado de manera permanente. En el ámbito regional, cada unidad de nutrición aporta recursos para el personal a su cargo a través de las unidades administrativas. Así mismo, se cuenta con los recursos técnicos que provienen de los organismos internacionales: UNICEF, Programa Subregional Andino de Control de Deficiencias de Micronutrientes, OPS-OMS.
- El Plan de Acción se ha desarrollado en coordinación con el sector oficial, el privado, organismos internacionales, sociedad civil, ONG's y comunidades organizadas.
- El desarrollo de acciones educativas y de comunicación en forma masiva ha generado conocimiento hasta el punto que los consumidores prefieren la utilización de la sal yodada en la preparación de las comidas, así mismo, la comunidad organizada ha asumido el compromiso activo en el proceso de control y vigilancia de los DDY.
- Desde la emisión del Decreto de la obligatoriedad de la yodación de la sal, el Estado venezolano ha venido produciendo un marco legal, contenido en varias normas y resoluciones tendientes a garantizar el cumplimiento de la calidad del producto. Asimismo, existe un proceso de control y vigilancia con los diferentes sectores involucrados a través de la coordinación intersectorial.
- La industria salinera tiene el compromiso, la

responsabilidad y el recurso técnico de mantener la yodación efectiva de la sal, incluyendo la producción, el control de calidad interna y el monitoreo. Asimismo, garantiza el abastecimiento de yodo para la yodación de la sal asumiendo el costo.

- Los laboratorios con que cuenta el Programa para el control de la yodación de la sal están ubicados a nivel central y en la región andina. Esto ha permitido mantener el monitoreo de la sal.
- La asistencia técnica a los laboratorios a fin de garantizar la estandarización en métodos y técnicas de análisis en la yodación de la sal y el estudio interlaboratorio, fortalece el sistema de monitoreo, evaluación y vigilancia epidemiológica.

### **Capítulos IX: Evaluación Externa Conclusiones y Recomendaciones**

Entre el 8 y 12 de noviembre de 1999, expertos internacionales pertenecientes al Consejo Internacional para el Control de Desórdenes por Deficiencia de Yodo (ICCIDD), UNICEF, OPS-OMS, el Programa Nacional de Prevención de Deficiencias por Micronutrientes de Perú (PREDEMI) y el Centro Nacional de Alimentación y Nutrición de Perú (CENAN), visitaron a Venezuela para evaluar los progresos alcanzados por el Programa Nacional para el Control y Eliminación de Desórdenes por Deficiencias de Yodo (PRONACEDY).

Reuniones con autoridades de Salud y Nutrición, Educación, Empresa Privada, técnicos del Programa y visitas a diferentes zonas del país, permitieron a este Comité evaluar los progresos hechos por Venezuela en el Control y eliminación de este problema de salud pública que afecta el desarrollo físico y mental de la población.

### **CONCLUSIONES**

La deficiencia de Yodo está virtualmente eliminada en Venezuela y las perspectivas para su sostenibilidad son muy buenas si el Programa mantiene su situación actual con reforzamiento de algunas actividades.

## OSTEOPOROSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

**Dra. Matilde García de Blanco**

Servicio de Endocrinología de Niños y Adolescentes Hospital de Niños "J M de Los Ríos". Centro Médico de Caracas. Caracas. Venezuela

Durante mucho tiempo se ha considerado a la osteoporosis como una afección de los ancianos, sin embargo actualmente se sabe que su predisposición comienza en la niñez y la adolescencia; por lo tanto los abordajes racionales para prevenir la enfermedad deben comenzar en este período de la vida<sup>1</sup>.

El crecimiento y la mineralización del esqueleto es un proceso continuo y dinámico que tiene lugar durante la infancia, pubertad y adolescencia e implica la participación de múltiples factores hormonales y nutricionales. Los primeros años de la vida y la fase de desarrollo puberal son las épocas de mayor intensidad de aposición de sales minerales en el esqueleto, aunque una vez finalizado el crecimiento, la mineralización continúa hasta la edad de 20 a 25 años, alcanzándose en este momento los valores máximos de contenido mineral óseo (CMO). A partir de los 40 a 50 años el depósito de minerales disminuye gradualmente, especialmente en las mujeres en relación con la menopausia.<sup>2</sup> El conocimiento de valores normales del contenido mineral óseo en la población pediátrica es importante para identificar el riesgo de osteopenia y de fractura osteoporótica en etapas más tardías de la vida. Los valores normales pueden variar de un área geográfica a otra y están influenciados por factores genéticos, raciales, ambientales, nutricionales y hormonales. Según valores aportados por la Organización Mundial de la Salud, para adultos se considera osteopenia cuando los valores de densidad mineral ósea se encuentren entre 1,5 y 2,5 DE con relación a la media y osteoporosis cuando los valores están por debajo de 2,5 DE.<sup>3</sup> No existen actualmente patrones de referencia que nos permitan valorar adecuadamente la densidad mineral ósea en niños que sean portadores de ciertas enfermedades crónicas, no obstante se están desarrollando una serie de modelos que puedan medir el contenido mineral óseo en las enfermedades pediátricas.<sup>4</sup>

Todas las patologías que produzcan alteraciones en los mecanismos reguladores o anomalías en la síntesis de la matriz ósea pueden producir condiciones de osteopenia u osteoporosis en niños o adolescentes.

Las patologías que más frecuentemente cursan con osteopenia u osteoporosis pueden clasificarse en:

### Primaria

- a) Posmenopáusica
- b) Senil

### Secundaria

- a) **Genéticos:** existen numerosos síndromes genéticos que cursan con problemas del colágeno como: Marfan, osteogénesis imperfecta, síndrome de Ehlers-Danlos, así como enfermedades metabólicas como la homocistinuria que pueden cursar con masa ósea disminuida, producida por causas multifactoriales como anomalías estructurales del colágeno, problemas nutricionales, inmovilización entre otros.<sup>5,6</sup>
- b) **Trastornos Nutricionales:** todas aquellas patologías que incidan sobre la nutrición pueden concomitantemente presentar osteopenia u osteoporosis. Tales como malabsorción intestinal, anorexia nervosa, ciertas patologías que ameriten dietas especiales.<sup>7,8</sup>
- c) **Fármacos:** el uso prolongado de algunos anticonvulsivantes y citostáticos y todos los corticosteroides, principalmente estos últimos, ya que de forma particular y multifactorial inciden en la adquisición y mantenimiento de la masa ósea.<sup>9,10,11</sup>
- d) **Patologías Endocrinológicas:** hipogonadismo, amenorrea, síndrome de Turner, Klinefelter, pubertad retardada, déficit de hormona de crecimiento, diabetes mellitus, hipertiroidismo, hipercortisolismo, hiperparatiroidismo.
- e) Trastornos de la vitamina D.<sup>12,13,14</sup>
- f) **Otras Patologías:** Enfermedades Reumáticas, hepatopatías crónicas, enfermedades metabólicas, Insuficiencia renal crónica<sup>15,16</sup>
- g) **Estilo de Vida:** bailarinas, deportistas, sedentarismo, abuso de alcohol y cigarrillo<sup>17,18</sup>
- h) **Idiopática:** la osteoporosis idiopática del adolescente.<sup>19</sup>

El principal objetivo del tratamiento es la prevención con aporte adecuado de nutrientes, calcio y vitamina D, actividad física y control de la patología subyacente. Uso de agentes antiresortivos. (Bisfosfonatos).<sup>20,21,22</sup>

La enfermedad osteoporótica del adulto con su elevada morbi-mortalidad, ha llevado a resaltar la importancia que tiene la adquisición de una masa ósea adecuada en las primeras décadas de la vida y ha puesto en evidencia la necesidad de conocer las patologías, los agentes farmacológicos y otros factores que pudiesen producir una inadecuada mineralización ósea.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fassler C y Bonjour JP. Osteoporosis como problema pediátrico 1995. *Pediatr Clin North Am*; 42:811-824.
- Yeste D, Del Río L, Gómez I, Gusinye M and Carrascosa A. Apparent volumetric Bone mineral density in children and adolescents. 1998. *Horm Res*; 50:60(Abstract)
- World Health Organization: Assessment of fracture and its application to scddning for potmenopausal osteoporosis. 1994 Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 843:1-129
- Ellis KJ, Shypailo RJ, Hardin DS, Pérez MD, Motil KJ, Wong WW Abrams SA. Z-score prediction model for assessment of bone mineral content in pediatric diseases 2001. *J Bone Miner Res*; 16:1658-1664.
- Stuart M. Efficacy and safety of alendronate for the tratment of osteoporosis in diffuse connective diseases in children 2002 *Clin Pediatr* 41:362-363
- Giampietro PF, Peterson M, Schneider R, Davis JG, Raggio C, Myers E, Burke SW, Boachie-Adjei O, Mueller CM. Assessment of bone mineral density in adults and children with Marfan syndrome. 2003 *Osteoporos Int*. 14:559-563.
- Gronowitz E, Garemo M, Lindblad A, Mellstrom D, Strandvik B. Decreased bone mineral density in normal-growing patients with cystic fibrosis 2003 *Acta Paediatr*. 92:688-93.
- Harpavat M, Keljo DJ. Perspectives on osteoporosis in pediatric inflammatory bowel disease. : 2003 *Curr Gastroenterol Rep*. 2:225-32.
- Verrotti A, Greco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. . 2002 *Epilepsia*;43:1488-92
- Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. 2002 *Neurology* 58:1348-53.
- Bianchi ML. Glucorticoids and bone: some general remarks and some special observations in pediatric patients. . 2002 *Calcif Tissue Int*;70:384-90.-Ward KA Adams JE, Mughal MZ. Exercise and its effect on the skeleton in childhood.2001 *Paediatrics* 9:9-12
- Mora S, Weber G, Guarneri MP, Nizzoli G, Pasolini D, Chiumello G. Effect of estrogen replacement therapy on bone mineral content in girls with Turner syndrome. 1992 *Obstet Gynecol*. 79:747-51.
- Leger J, Czernichow P, Garabedian M, Brauner R, Rappaport R. Severe osteopenia in young children with hyperthyroidism. 2 cases] 1986 *Arch Fr Pediatr*. 43:123-5.
- Soejima K, Landing BH Osteoporosis in juvenile-onset diabetes mellitus: morphometric and comparative studies. : 1986 *Pediatr Pathol*.;6:289-99.
- Cimaz R. Osteoporosis in childhood rheumatic diseases: prevention and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Jul;16(3):397-409.
- Leonard MB, Zemel BS Current concepts in pediatric bone disease. *Pediatr Clin North Am*. 2002 Feb;49(1):143-73..
- Maugars YM, Berthelot JM, Forestier R, Mammari N, Lalonde S, Venisse JL, Prost AM. Follow-up of bone mineral density in 27 cases of anorexia nervosa. 1996 *Eur J Endocrinol*.5:591-7.
- Zanker CL, Gannon L, Cooke CB, Gee KL, Oldroyd B, Truscott JG Differences in bone density, body composition, physical activity, and diet between child gymnasts and untrained children 7-8 years of age 2003 *J Bone Miner Res*.;18:1043-50.
- Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors, and prevention *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001 Jul-Aug;14(7):833-59..
- Steelman J, Zeitler P. Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single-day intravenous pamidronate infusions. 2003 *J Pediatr*. 142:417-23
- Batch JA, Couper JJ, Rodda C, Cowell CT, Zacharin M Use of bisphosphonate therapy for osteoporosis in childhood and adolescence. 2003 *J Paediatr Child Health*. 39:88-92.  
Kone Paut I, Gennari JM, Retornaz K, Jouve JL, Bollini G. Biphosphonates in children: present and future] 2002 *Arch Pediatr*. 9:836-42
- Allgrove J. Use of bisphosphonates in children and adolescents. 2002 *J Pediatr Endocrinol Metab*.;15 Suppl 3:921-8.

# SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS EN NIÑAS Y ADOLESCENTES

**Dra. Nora Maulino Cardona**

Servicio de Endocrinología de Niños y Adolescentes. Hospital de Niños "J M de Los Ríos". Caracas.

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es la causa más común de hiperandrogenismo en mujeres jóvenes con una incidencia aproximada de 3% tanto en adolescentes como en adultas<sup>1,2</sup>

Se caracteriza por la disfunción ovárica.

Los criterios diagnósticos de acuerdo al Consenso de Róterdam 2003 son los siguientes:

1. Oligo o anovulación
2. Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo
3. Ovarios poliquísticos

Exclusión de otras etiologías (hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretantes de andrógenos, síndrome de Cushing)

Para su diagnóstico es necesario se cumplan al menos dos de los tres criterios enumerados anteriormente<sup>3</sup>

A pesar de ser una de las endocrinopatías más comunes, su etiopatogenia todavía no está bien aclarada. La heterogeneidad en los hallazgos clínicos y bioquímicos, la ausencia de criterios diagnósticos uniformes; han sido factores que han creado confusión sobre la fisiopatología del síndrome, existiendo en la actualidad "diferentes teorías", con muchos aspectos todavía sujetos a especulación. Se han planteado varias posibilidades: Defecto primario en la función hipotálamo-hipofisaria, en la actividad ovárica, en la acción de la insulina, y en el metabolismo del cortisol, sin embargo, ninguna de estas teorías por sí sola explica las múltiples alteraciones asociadas con el síndrome<sup>4,5</sup> Varios estudios han evidenciado que existen bases genéticas en la etiopatogenia del problema<sup>6,7</sup>. Se pudiera considerar al síndrome como producto de un círculo vicioso, el cual puede iniciarse por múltiples sitios de entrada, conduciendo a hiperandrogenismo y anovulación<sup>4</sup>, presentando como alteración de base un desorden en la esteroidogénesis ovárica y adrenal.

El antecedente de pubarquia precoz y el Retardo de Crecimiento intrauterino se consideran factores predisponentes para su desarrollo<sup>8,9</sup>

Se ha asociado con 40 % de disminución de la sensibilidad insulínica<sup>10,11</sup>. Asimismo existen

evidencias de disfunción de la célula  $\beta$ <sup>11,12</sup> presentando estas pacientes mayor riesgo de desarrollar diabetes, enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico.

La clínica es heterogénea, 2/3 presentan manifestaciones cutáneas como hirsutismo, acné o alopecia; 2/3 tienen anovulación y la mitad sufren de obesidad. El hiperandrogenismo ovárico funcional se detecta en 80% de las pacientes, hiperandrogenismo adrenal funcional en 50%, ovarios poliquísticos en 50%, elevación de LH en 50 % e hiperinsulinemia en "un número significativo" de pacientes.<sup>13</sup>

Para el tratamiento se han usado numerosos medicamentos: contraceptivos orales, sensibilizantes a la insulina como metformin y antiandrogénos como la flutamida. Son necesarias además medidas para la modificación del estilo de vida (adecuados hábitos de alimentación y ejercicio).

<sup>14,15,16,17,18,19</sup>

El síndrome de ovarios poliquístico, es un cuadro que produce múltiples alteraciones patológicas y puede producir trastornos psicológicos en las adolescentes, además por todas sus consecuencias (infertilidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares entre otras) es una patología que en lo posible debe ser prevenida, ejerciendo un seguimiento estrecho de la población con alto riesgo, realizar un diagnóstico precoz e instaurar tratamiento específico con la finalidad de producir la remisión clínica y minimizar las consecuencias a largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rosenfield RL, Lucky AW. Acne, hirsutism, and alopecia in adolescent girl 1993. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22:507-532.
2. McClamrock D, Adashi EY. Polycystic ovarian syndrome and associated hirsutism in the adolescent 1992. *Adol Ped Gynecol*,5:231-241
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*;81:19-25



4. Tsilchorozidou T, Overton C and Conway GS The pathophysiology of polyquistic ovary syndrome 2004 *Clinical Endocrinology* 60:1-17
5. Strauss JFIII and Dunaif A. Molecular Mysteries of Polycystic Ovary Syndrome 1999 *Mol Endo* 13:800-805
6. Legro RS, Driscoll D, Strauss III, Fox J and Dunaif A Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome 1998 *Proc Natl Acad Sci USA* 95:14956-14960
7. Battaglia C, Regmani G, Mancini Flughetti L, Flamigni C and Venturoli S Polycystic ovaries in childhood: a common finding in daughters of PCOS patients. A pilot study 2002 *Human Reproduction* 17:771-776
8. Ibañes L, DiMartino-Nardi J, Potau N, and Saenger P. Premature Adrenarche-Normal variant or Fore-runner of adult disease? 2000 *Endocrine Reviews* 21:671-696
9. Ibañes L, Potau N, Francois N and de Zegher F. Precous Pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: Relation to reduced fetal growth 1998 *J Clin Endocrinol Metab* 83:3558-3562
10. Palmert MR, Gordon C, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ and Dunaif A. screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. 2002 *J Clin Endocrinol Metab* 87:1017-1023
11. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. 1997 *Endocr Rev* 18: 774-800
12. Dunaif A, Finegood DT:  $\beta$ -Cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. 1996 *J Clin Endocrinol Metab* 81: 942-947
13. Bloongarden ZT Polycystic ovary syndrome in adolescence Medscape Conference Coverage, based on selected session at the: 11<sup>th</sup> Annual Meeting and Clinical Congress of the American Association of Clinical Endocrinologist disponible en [http://www.medscape.com/viewprogram/91912\\_pnt](http://www.medscape.com/viewprogram/91912_pnt)
14. Arslanian SA, Lewy VD and Danadian K. Glucose Intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and  $\beta$ -Cell dysfunction and risk of cardiovascular disease 2001 *J Clin Endocrinol Metab*.86:66-71
15. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ and JE Nestler. Controversies in endocrinology. A modern medical quandary: Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and oral contraceptive pills. 2003 *J Clin Endocrinol Metab* 88:1927-1932
16. Ibañes L, Valls C, Potau N, Marcos MV and de Zegher F Sensitization to insulin in adolescent girls to normalize hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia and hyperinsulinism after precous pubarche 2000 *J Clin Endocrinol Metab* 85:3526-3530
17. Ibañes L, Valls C, Potau N, Ferrer A, Ong K, Dunger D and de Zegher F. Additive effects of insulin-sensitizing and anti-androgen treatment in young, nonobese women with hyperinsulinism, hyperandrogenism, dyslipidemia and anovulation 2002 *J Clin Endocrinol Metab* 87:2870-2874
18. Ibañes L, Potau N, Marcos MV and De Zegher F. treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: Effect of flutamide 2000 *J Clin Endocrinol Metab* 85:3251-3255
19. Schoerer B. early diagnosis, presenting complaints, and management of hyperandrogenism in adolescents. 2001. *Current Women's Health Reports*, 1:124-130



## “EL ROL DE LA MEDICINA NUCLEAR EN EL DIAGNÓSTICO Y TERAPIA DE TUMORES NEUROENDOCRINOS” RADIOFÁRMACOS Y CIRUGÍA RADIOGUIADA

**Dra. Aisa Manzo**

e-mail: ainsaman@cantv.net

Algunos radionucleidos han sido usados para detectar tumores neuroendocrinos y sus metástasis, tales como la metayodo-becil-guanidina (MIBG) marcada con  $I^{131}$  ó  $I^{123}$ , análogos de la somatostatina como el octreotide marcado con  $In^{111}$  y el DMSA pentavalente /  $Tc^{99m}$ , con los cuales se obtienen imágenes planares y tomográficas (SPECT, que es la tomografía por emisión monofotónica) y más recientemente se han usado nuevos productos como el NEOTECT marcado con  $Tc^{99m}$ , el Vapreotide (RC 160) y el F18-FDG y  $C^{11}$  marcado con 5-HTP, usando la tomografía por emisión de positrones (PET).

Estas modalidades se basan en diferentes mecanismos de captación celular y aportan valores de sensibilidad diagnóstica en algunos casos hasta de 100%, como el octreotide /  $In^{111}$  en gastrinomas e insulinomas ó tumores de células pequeñas de pulmón.

Recientemente se han realizado esfuerzos y ya hay trabajos reportados en la literatura, que demuestran la ventaja de marcar el octreotide con  $Tc^{99m}$ , en lugar de marcarlo con  $In^{111}$ , ya que éste es más costoso, tiene menor disponibilidad y es menos versátil que el  $Tc^{99m}$ .

En cuanto a la posibilidad de realizar radioterapia metabólica en estos tumores, ya hay experiencia en el uso de MIBG /  $I^{131}$ , como tratamiento paliativo en feocromocitomas malignos metastásicos ó en Neuroblastomas inoperables, con resultados bastante interesantes en cuanto al control de síntomas, llegando hasta 60% en algunos casos e incluso reportes de sobrevida a 5 años de 78% en pacientes con carcinoide tratados con  $M^{IBG}$  /  $I^{131}$  solamente, claro está que las series son pequeñas, esto en parte a la baja incidencia de este tipo de tumores y a la aún más baja incidencia de pacientes considerados inoperables, candidatos para esta forma de terapia.

Existen otros radiofármacos de recién uso terapéutico, como el DTPAOC marcado con  $In^{111}$ , el DOTATOC marcado con  $Y^{90}$  y el DOTA-Ianreotide también marcado con  $Y-90$ , los cuales constituyen nuevas armas terapéuticas a tener en cuenta.

Otro aspecto fascinante y que constituye un aporte indudable de la Medicina Nuclear al tratamiento de los tumores lo constituye la cirugía radioguiada, la cual podemos definir como la localización específica de sitios de tumor radiomarcado u otras estructuras blanco mediante el uso de una sonda detectora de radiación gamma en forma intraoperatoria.

La sonda permite determinar:

- Depósitos tumorales pequeños
- Depósitos tumorales ocultos
- Ganglios linfáticos
- Extensión del tumor primario

Los primeros trabajos reportados fueron en 1953 cuando Sherman usó  $Au^{198}$  coloidal para realizar una linfografía isotópica, luego en 1977 Cabañas realiza el primer Ganglio Centinela en cáncer de pene y posteriormente son reportados en 1993, por Alex y Krag usando radiofármacos en la detección del Ganglio Centinela en Ca de Mama,

Existe experiencia reportada de este tipo de cirugía en Feocromocitomas inyectando Octreotide /  $In^{111}$  y en recurrencias de carcinoma medular de tiroides, logrando localizar más sitios de metástasis y lesiones más pequeñas que las reportadas por métodos tradicionales.

Todas estas técnicas tanto diagnósticas como alternativas terapéuticas constituyen un ejemplo del aporte de la Medicina Nuclear en cuanto al manejo de los Tumores Neuroendocrinos.

# INSULINA INFLAMATORIA: SUSTRATO DEL SINDROME METABOLICO

*Dr. Miguel A Contreras Z.*

Internista Adjunto del Servicio de Endocrinología. Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño", IVSS. Caracas

Actualmente consideramos al Complejo Síndrome Metabólico-Diabetes Mellitus-Complicaciones Macrovasculares como trastornos del Sistema de Inmunidad Innata. Como recordaremos, dicho sistema es el más antiguo filogenéticamente, no requiere de memoria inmunológica y abarca un amplio número de noxas o agresores.

Dentro de este sistema tenemos un desencadenante, conocido como Señal Primaria, un Sistema Mensajero: los radicales libres y un transcriptor de genes de inflamación: el factor nuclear kappa beta. La señal primaria puede estar representada por factores tan distintos como una bacteria, las moléculas de LDL Oxidada, los productos de glicosilación final o la angiotensina. En relación con el sistema vascular, y específicamente el endotelio, el factor nuclear kappa beta dirige la secuencia de señales que originaran disfunción endotelial y finalmente, arteriosclerosis.

Es conocido el papel de la hiperinsulinemia como factor de riesgo cardiovascular, pero, en personas sanas, la insulina actúa como agente vasodilatador y anti-arteriosclerosis. ¿Cuál es la razón de esta dualidad? Dentro de la señal de la insulina tenemos el receptor que activa el complejo IRS produciendo fosforilación de los residuos de tirosina y que pone en acción el complejo fosfatidil-inositol 3 cinasa (PI3K). Este proceso determina la fusión de los GLUT4 a la membrana celular permitiendo la entrada de la glucosa y además, la activación de la señal AKT productora de óxido nítrico, uno de los vasodilatadores más potentes que se conocen. Cuando se activa el sistema de inmunidad innata y entra en acción el

factor nuclear kappa beta se fosforilan los residuos de serina del IRS y se desactiva el complejo PI3K. En esta situación, la insulina, pasa a activar el complejo MAP Cinasa, proliferador por excelencia y fundamental en la transcripción de la Endotelina y el PAI 1.

No solo la insulina presenta esta dualidad. La leptina, que actúa como sensor de los depósitos de energía corporales tiene un papel vasodilatador y de protección vascular al compartir con la insulina la cascada IRS-PI3K-AKT. Al bloquearse dicho sistema se repite la situación planteada anteriormente. Aun más, a nivel hipotalámico, insulina y leptina comparten esta señal, lo cual determina disminución de peso y activación del sistema simpático. El proceso inflamatorio determina resistencia selectiva a la leptina, con restricción de la señal que permite el control del peso, pero, potenciación de la señal hipertensora simpática.

La interacción de la cascada IRS-PI3K con los transcritores inflamatorios tiene además un papel fundamental en las alteraciones propias del perfil lipídico y de la actividad de los macrófagos, característica de la Diabetes Mellitus y el Síndrome Metabólico.

Como conclusión tenemos, que solo al desactivar el entorno inflamatorio del sistema de la inmunidad innata, se restituye el papel fisiológico de la insulina (y por consiguiente de la leptina), logrando detener así la sucesión de eventos que determinarían la evolución del Síndrome Metabólico a la Diabetes y a las complicaciones macrovasculares.

# TALLER EXPERIENCIA NACIONAL DE DIABETES.NEFROPATÍA DIABÉTICA

**Dr. Raul Carlini B.**

Sociedad Venezolana de Nefrología. e-mail: rcarlini@telcel.net.ve

La incidencia de la nefropatía diabética en Venezuela es desconocida, sin embargo constituye la primera causa de insuficiencia renal crónica en el país con una incidencia de 10.9 pacientes por millón de habitantes. Igualmente la diabetes representa la primera causa de ingreso de pacientes a diálisis crónica (33.3%).

Con la finalidad de conocer la magnitud de esta entidad y solidificar los programas de prevención el Programa de Enfermedades Renales del MSDS esta elaborando un sistema de registro nacional, además esta creando un programa de “pesquisa para la nefropatía diabética” el cual será aplicado principalmente a nivel de atención primaria.

Factores de riesgo para el desarrollo de la nefropatía diabética

- Duración de diabetes
- Hiperglicemia
- Hipertensión arterial
- Hiperlipidemia
- Proteinuria

Habido de fumar

Guía para la prevención de la nefropatía diabética

Hemoglobina glicosilada: <7%

Presión arterial sistólica: < 125 mmHg

Presión arterial diastólica:< 75 mmHg

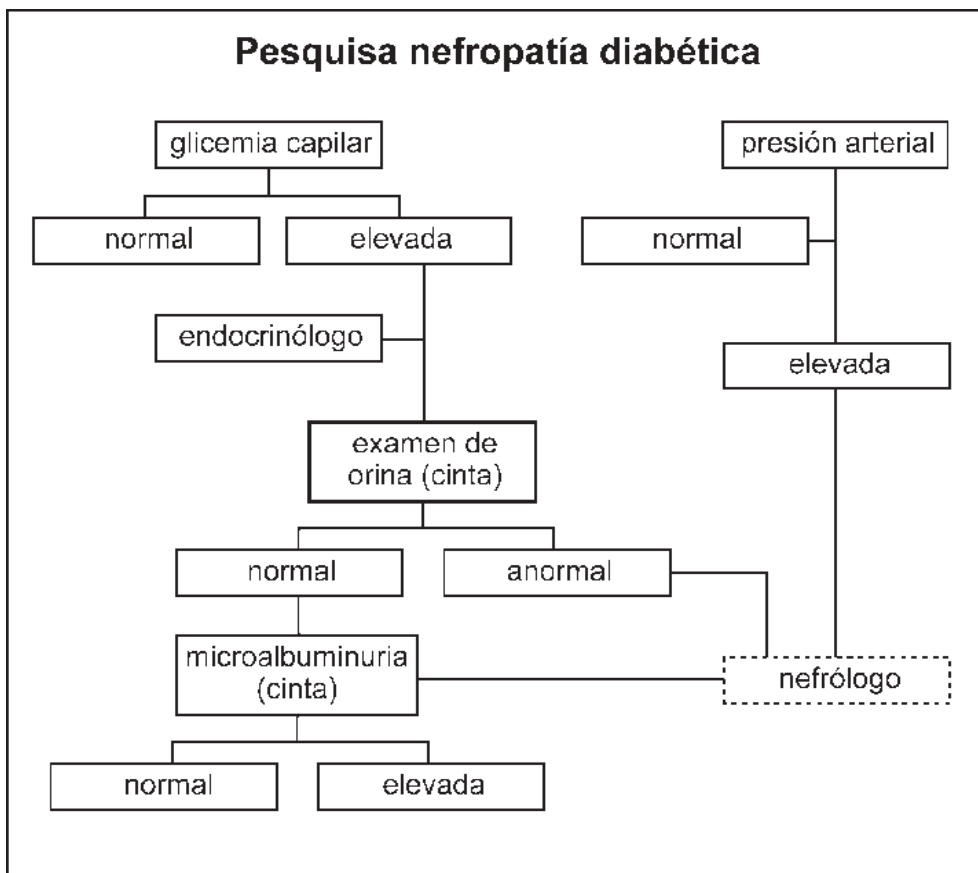
LDL colesterol:< 115mg/dl

Ingesta de proteínas: < 0.8 gr/Kg/día

Otras medidas: mantener peso adecuado, dejar de fumar, realizar actividad física regularmente, ingesta de alcohol moderada.

Tratamiento:

Uso de inhibidores de la enzima de la convertasa, bloqueantes de los receptores de angiotensina II o la combinación de ambos.



## DISCURSO DE JOSÉ LUIS CEVALLOS G. COMO PRESIDENTE HONORARIO DEL IX CONGRESO VENEZOLANO DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Señoras y señores...

Como es de rigor y de genuino sentimiento, deseo expresar a la Junta Directiva de la SVEM, en las personas de su Presidenta, Ilgora Pizzolante, Secretaria: Elsy Velásquez, Tesorera: Iliana Malagola y Vocales: Ruth de Mangupli y Evelyn de Hurtado, mi mas profunda gratitud por la designación de que he sido objeto, así como mi reconocimiento a la extraordinaria labor realizada durante su gestión.

Quiero referirme en esta oportunidad y en primer término, a las vivencias que en mis 40 años de graduado de médico y 36 de Internista egresado de nuestra querida UCV, así como de 33 años de Endocrinólogo formado en la renombrada Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard; años en los cuales me he dedicado a la docencia de post grado en ambas especialidades, a la investigación en patología tiroidea y al laboratorio endocrinológico, en la F. de Medicina de la UCV, al igual que al ejercicio profesional; además de haber obtenido el doctorado en Ciencias médicas, mención Endocrinología de la UCV el pasado año, lo cual traigo a colación porque tuve el honor de haber sido tutoriado por dos maestros, inicialmente el lamentablemente desaparecido Dr. Eduardo Coll García, y luego de su deceso, por el Dr. Virgilio Bosh. Vivencias repito que he tenido la oportunidad de palpar y disfrutar en relación con un aspecto de la especialidad, que luego se ha extendido a todas las demás del campo médico. Sabido es que existen y han existido en el mundo científico dos magnitudes extremas, que han limitado nuestra realidad cognoscitiva y nuestro afán de conocimientos trascendentes, me refiero al *Macro* y al *Microcosmos*. En el primero, muy alejado por cierto de nuestro diario quehacer como médicos, se han hecho grandes avances, desde haber podido dimensionar el universo en términos de años luz, hasta establecer su inicio y haber esculcado cuanto tiempo atrás fue el Big Bang, así como descubrir novedosos sistemas planetarios y las galaxias mas extremas; no avizorándose hasta el presente sin embargo, o tros medios espectrales o vehiculares, que nos permitan llegar a ellos.

Otra situación muy distinta y de avanzada, ha ocurrido en lo relativo al Microcosmos, donde a manera de ejemplo, la física atómica y subatómica, ha permitido a los científicos, detectar, aislar y medir una partícula subatómica tan fugaz, elusiva y rara como lo es el Neutrino, que no tiene carga ni masa y que viaja a la velocidad de la luz.

Pero centrémonos en algo mas cercano a nuestra profesión y diario quehacer, también dentro del microcosmos, pero esta vez no el fisico sino el biológico, me refiero a nuestras familiares hormonas y sus respectivos receptores celulares, segundos y terceros mensajeros intracelulares, etc.

Se trata de los inusitados e increíbles avances, que en escala logarítmica se han suscitado en el área analítica, es decir en la parte del Método científico opuesta a la Síntesis, descrita por

Francis Bacon en el siglo XVII, el cual consiste en deducir, separar, distinguir, descomponer en sus partes el todo, en fin de ir de lo complejo a lo simple, en analizar. En nuestro caso en el cuerpo humano, analizar es cuantificar bioquímicamente sus humores, los líquidos intra, extra e intercelulares y las excreciones y secreciones, endo, para y metacrininas

Y he aquí el avance experimentado en las cuatro décadas antes citadas, vividas por mi y por algunos de los que nos acompañan esta noche, avance que nos ha permitido saber que existen cientos de antes insospechados mensajeros y receptores en nuestro medio interno, que regulan con precisión matemática y armonía divina nuestros cuerpos.

Ahora bien, antes de la aparición de la biología molecular, y en paralelo a esta luego, vino el desarrollo de técnicas microanalíticas cuantitativas, que permitieron detectar concentraciones de compuestos cuatro órdenes de magnitud por debajo de las que eran familiares en los años cincuenta. Es decir que permitieron pasar de medir concentraciones de mg/dL ( $1 \times 10^{-3}$  g), a pg / dL ( $1 \times 10^{-12}$  g) e incluso, fg / dL ( $1 \times 10^{-15}$  g), sensibilidad que se aunaba a una gran especificidad, gracias a la conjunción de diversos métodos de Enlaces Proteicos Competitivos, inmunológicos y de trazadores radioactivos, enzimáticos o de quimioluminiscencia; los cuales llevaron las reacciones bioquímicas propias de ellos, a los límites de las constantes de afinidad (Km), de ley de acción de masas, optimizadas y magnificadas estas, mediante diluciones, temperaturas, pH, concentraciones iónicas y tiempos de incubación ideales, y empacadas en juegos de reactivos comerciales de amplia difusión.

Tuve la suerte y la oportunidad a mi retorno del norte, a principios de los años setenta, de hacer conocer y montar en el país las primeras técnicas de RIA y afines y recuerdo vívidamente que en una de esas charlas acerca de estas nuevas técnicas analíticas, en el S. de Endocrinología del H. Militar, el siempre bien recordado maestro de muchas generaciones de endocrinólogos, el Dr. Miguel Ruiz Guía, me preguntó con gran sagacidad, ¿Cuan seguro se estaba de medir mediante esas técnicas lo que se deseaba y no otras sustancias parecidas? Razón tenía el maestro, pues para ese entonces se trabajaba con anticuerpos policlonales y no monoclonales como es usual en la actualidad, lo cual aumentó mas aún la especificidad de estos métodos, permitiendo que los mismos, iniciadas por Berson y Yallow, -merecedores por ello del premio Nobel de Medicina- fueran y sigan siendo el ábrete sésamo de la endocrinología moderna.

Atisbemos ahora que nos depara el futuro inmediato en el campo analítico biológico y sus aplicaciones a la patología y su diagnóstico. Hasta ahora nos hemos conformado con indagar y medir una por una las diferentes hormonas, sus receptores, sus metabolitos y sus precursores, así como otros compuestos normales y patológicos existentes en nuestros

organismos, y tratar luego de armar racionalmente el rompecabezas que ellas y sus interacciones significan, en torno a una patología dada.

Están cobrando sin embargo, cada vez con mas fuerza otros enfoques, basados en el diagnóstico ultra precoz de las enfermedades y aún mas en la predicción de las mismas en un sujeto dado o en sus descendientes, a fin de alcanzar el desideratum de la medicina: La profilaxia. Este enfoque se aplica a las enfermedades que no tienen una fácil detección como lo puede ser la Diabetes Mellitus mediante una glucemia, o la Hipertensión arterial mediante un tensiómetro. Se trata de los métodos clínicos *Megaparamétricos*, los cuales comprenden la *Genómica*, la *Proteómica* y la *Metabonomía* y que se oponen a los métodos *Uniparamétricos* tradicionales, como los antes citados

Analicemos el primer término: *Megaparamétrico*, como su nombre lo indica en esta época de Megabites, Megapixels y hasta de Megaelecciones y Megafraude, significa en forma hiperbólica la medición de si bien no millones, si miles y hasta decenas de miles de parámetros bioquímicos simultáneamente mediante técnicas novedosas, con el fin de hallar posibles "Marcadores" o mejor dicho Indicadores de una patología dada en forma ultra precoz, como ya nos es familiar con la *Genómica*, donde estudios genéticos y de DNA del suero o del líquido amniótico de fetos in útero por ejemplo, permiten detectar y predecir la presencia de enfermedades congénitas y hereditarias con gran precisión y exactitud.

La *Proteómica* en cambio hace lo propio con la detección de muchas proteínas simultáneamente y la *Metabonomía*, mide muchos metabolitos de glúcidos y lípidos de bajo peso molecular, mediante Espectroscopia por Resonancia Magnética Nuclear (RMN), o por Espectrometría de masa en cascada, en el suero sanguíneo.

Esto ha permitido por ejemplo que se pueda identificar eficientemente, qué sujetos padecen enfermedad arterial coronaria en etapas preclínicas y con angiogramas normales aún, mediante un estudio por RMN con protones de 600 MHz, de miles de pequeñas moléculas de metabolitos de glúcidos, aminoácidos y ácidos grasos, con sólo comparar visualmente el gráfico espectral obtenido de ellos con el de los sujetos normales.

No obstante, estos análisis espectrales contienen mas de 32000 datos puntuales, siendo necesario reducirlos para poder interpretarlos, a cabalidad lo cual se logra mediante análisis estadísticos del tipo de Regresiones lineares discriminantes y de Proyecciones metodológicas multivariadas.

Análisis sucesivos de esta naturaleza en un mismo individuo, permitirán establecer además la "Trayectoria metabólica" del mismo, lo cual constituiría la aplicación mas trascendente de esta metodología, al poder observar cambios predictivos de una futura patología dada.

Hasta aquí he tratado de presentar un atisbo histórico y futurístico en el plano científico de la disciplina que nos une: la Endocrinología. No obstante, no quisiera dejar pasar la oportunidad sin hacer referencia igualmente y con el mismo enfoque de pasado y de futuro, a la existencia y vigencia de nuestra querida Sociedad.

Me refiero a que la SVEM está cercana a cumplir el cincuentenario de fundada, hecho ocurrido en 1957, por

nuestros apreciados maestros, Ruiz Guía, Pimentel Malausena, Rangel, Padua, Coll García, De Venanzi y Roche, entre otros. Sociedad que tiene sus fortalezas y debilidades como toda institución. Identificando entre las primeras y principales en escala nacional y de salud pública, la lucha sostenida a brazo partido por casi cuarenta años contra las EPDY, con grandes altibajos, logrando al fin que fructificara su empeño y que en el año 1999, fuese declarado el país "Libre virtualmente de EPDY", por la OPS-OMS, Unicef. Para ver que en los últimos años este esfuerzo se esté viniendo al suelo, debido a la errática dirección y estrangulamiento presupuestario a que se ha sometido el Instituto Nacional de Nutrición, gracias al desinterés e indiferencia de su Ministerio de adscripción: el de Salud y Desarrollo Social, cuyos recientes ministros ignoran que por cada año que un recién nacido padezca de hipotiroidismo por deficiencia de yodo, puede perder hasta el 30 % de su cociente intelectual. Por otra parte, la SVEM coordinó un enfoque multidisciplinario de la Diabetes Mellitus, y la publicación del Consenso coordinado por la actual junta directiva, plasmado en la reciente publicación dirigida a las autoridades de salud habla por si sólo.

En el orden interno otra fortaleza estimo, es que en la SVEM se ha acostumbrado durante los últimos treinta años, a que las sucesivas Juntas Directivas estén constituidas por las nuevas generaciones de endocrinólogos, cediéndole el paso a estos en forma totalmente desprendida y poco usual, lo cual ha permitido que se remocen sus cuadros, y en segundo término, que los sucesores hayan conservado las buenas iniciativas de sus predecesores, como lo han sido las Reuniones Ínterhospitalarias mensuales, las Jornadas primero, los Congresos bienales luego y la edición de un Boletín primero y de una Revista propia luego, gracias a la tenaz labor de Jesús Alfonso Osuna.

Debilidades diría yo si es que se pueden tipificar de tales, son las derivadas del bajo número de sus miembros, lo cual es debido en parte a lo escasos que son los cursos de especialización y lo limitado de su capacidad, como consecuencia tal vez, de que la Endocrinología, si bien es admirada y diré que hasta envidiada por muchos, está revestida de un halo de complejidad y dificultad tales, que la hace menos atractiva para la mayoría de los aspirantes a una especialización. A lo cual se aunan las exigencias académicas y de investigación que se requieren para ingresar a ella, amén del desánimo con ropaje de indiferencia que creo percibir, existe entre las nuevas generaciones de graduados hacia lo académico y científico, debido tal vez a la agobiante situación que se ha estado viviendo durante el último lustro en nuestro país.

Pero no quiero finalizar sin expresar mi optimismo para con un cercano futuro de progreso y de recuperación en todos los ámbitos de nuestro diario quehacer como profesionales, asociados y ciudadanos. Y apostar a la esperanza de que los enfoques futurísticos señalados puedan llegar a nuestras manos, para beneficio de nuestros pacientes.

Muchas gracias.

Caracas, 12 de mayo de 2004.



# 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 tendentes 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. 5<sup>th</sup> 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> Accesado 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).

# Avandia®

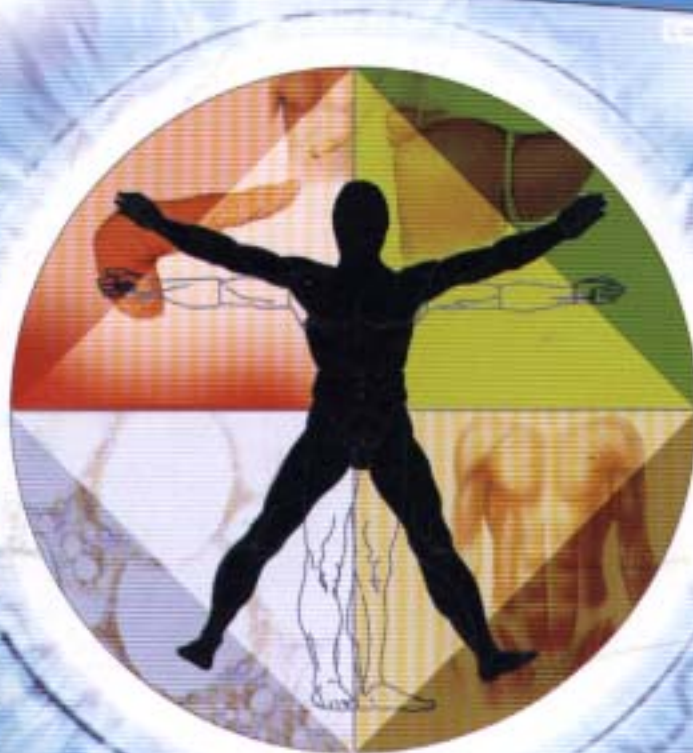
rosiglitazona

El primero en su clase

# Avandamet®

rosiglitazona/metformina

El Poder de 2 Sinergia en el control de la Diabetes Tipo 2



- ▶ Vence la resistencia a la insulina.<sup>1,13</sup>
- ▶ Exclusivo mecanismo de acción.<sup>2</sup>
- ▶ Mejora los componentes del síndrome metabólico.<sup>3-13</sup>
- ▶ Disminuye los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.<sup>3-13</sup>
- ▶ Avandamet mejora el control de la glucemia por períodos prolongados.<sup>4</sup>
- ▶ Buen perfil de seguridad y tolerabilidad.<sup>4</sup>
- ▶ Avandamet es de fácil dosificación, dos veces al día.

1) Shanks BA, DeFronzo RA. Metabolic and vascular benefits of insulin resistance. *Journal of Nuclear Cardiology*, vol. 13, number 3, pp.311-321, Jan 2001. 2) Avandia (rosiglitazone) Tablets, 8 mg. *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 42, number 1, pp.109-116, Jan 2002. 3) Avandia (rosiglitazone) Tablets, 4 mg. *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 42, number 1, pp.109-116, Jan 2002. 4) Avandia (rosiglitazone) Tablets, 4 mg. *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 42, number 1, pp.109-116, Jan 2002. 5) Avandia (rosiglitazone) Tablets, 4 mg. *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 42, number 1, pp.109-116, Jan 2002. 6) Avandia (rosiglitazone) Tablets, 4 mg. *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 42, number 1, pp.109-116, Jan 2002. 7) Avandia (rosiglitazone) Tablets, 4 mg. *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 42, number 1, pp.109-116, Jan 2002. 8) Avandia (rosiglitazone) Tablets, 4 mg. *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 42, number 1, pp.109-116, Jan 2002. 9) Avandia (rosiglitazone) Tablets, 4 mg. *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 42, number 1, pp.109-116, Jan 2002. 10) Avandia (rosiglitazone) Tablets, 4 mg. *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 42, number 1, pp.109-116, Jan 2002. 11) Avandia (rosiglitazone) Tablets, 4 mg. *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 42, number 1, pp.109-116, Jan 2002. 12) Avandia (rosiglitazone) Tablets, 4 mg. *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 42, number 1, pp.109-116, Jan 2002. 13) Avandia (rosiglitazone) Tablets, 4 mg. *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 42, number 1, pp.109-116, Jan 2002.



Para mayor información comuníquese con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Venezuela C.A.  
Teléfono: (0212) 945 21 22. Material revisado y aprobado por la Dirección Médica  
y el Farmacéutico patrocinante de GlaxoSmithKline Venezuela C.A.

