

Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 3 Número 1: Febrero 2005 ISSN: 1690-3110



Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo



1922



Diabetes

*Hormona
de Crecimiento*

Hemostasia

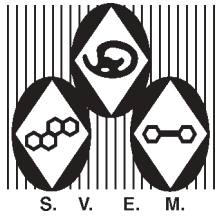
Dispositivos



**Ahora
en Venezuela**

2004

*Novo Nordisk Venezuela Casa de Representación, C.A.
Av. Orinoco, Torre D&D, piso PT-Sur.
Urbanización Las Mercedes, Caracas, Venezuela.
Tel.: (0212) 993.51.77 - www.novonordisk.com*



**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: svem50@cantv.net
www.svem.org

Publicación:

La revista Venezolana
de Endocrinología se publica
cuatrimestralmente.

Registro:

ISSN: 1690-3110

Depósito legal:

pp.200202ME1390

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

Arte Digital:

MID548 r.l. 0414-748.90.35 - (0274) 414.84.16

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@intercable.net.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: 3 • Número: 1 • Febrero 2005

Contenido

Editorial

SALUD Y DEMOCRACIA

Jesús A. Osuna C.

1

Revisión

SIGNIFICADO FUNCIONAL DE LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS EN EL HOMBRE NORMAL Y EN HOMBRES INFÉRTILES.

Roald Gómez-Pérez, Elia Dina Galo, Carlos Ortiz, Pilar González-Peramato, Gabriela Arata-Bellarbarba, Jesús Alfonso Osuna, Manuel Nistal, Javier Regadera.

2

TRATAMIENTO DE LOS PROLACTINOMAS Y TUMORES SECRETORES DE HORMONA DE CRECIMIENTO.

Ruth Mangupli

10

Trabajos Originales

UTILIDAD DE LA PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA PARA EL CÁLCULO DE LOS ÍNDICES DE SENSIBILIDAD A LA INSULINA Y SU IMPORTANCIA DIAGNÓSTICA EN EL SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS.

Elsy M Velázquez-Maldonado, Yajaira J Monsalve V, Vanesa Villarroel, Gabriela Arata-Bellarbarba.

17

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON RADIOYODO EN EL HIPERTIROIDISMO

Mariela Sánchez A, Yajaira Zerpa de Miliani, Mariela Paoli de Valeri, José Rafael Salinas, Gabriela Arata de Bellabarba.

25

Casos Clínicos

ECTOPIA TESTICULAR CRUZADA.

Carlos Marín Mata, Jesús Leal, Yoleida Jáuregui, Tibisay Rojas Abreu

32

METÁSTASIS PULMONAR MILIAR COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE CARCINOMA DE TIROIDES BIEN DIFERENCIADO EN NIÑOS.

Karol Federico, Johana Colmenares, Mariela Paoli, Ezio Valeri, José Rafael Salinas.

35

Instrucciones a los autores

40

Contents

Editorial

HEALTH AND DEMOCRACY

Jesús A. Osuna C.

1

Review

FUNCTION OF ANDROGEN RECEPTOR, IMMUNOEXPRESSION IN NORMAL AND INFERTILE MEN.

Roald Gómez-Pérez, Elia Dina Galo, Carlos Ortiz, Pilar González-Peramato, Gabriela Arata-Bellarbarba, Jesús Alfonso Osuna, Manuel Nistal, Javier Regadera.

2

MEDICAL TREATMENT OF PROLACTINOMAS AND GROWTH HORMONE(GH) SECRETING PITUITARY TUMORS.

Ruth Mangupli

10

Original works

UTILITY OF ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST (OGTT) TO OBTAINED INSULIN INDEXES AND THEIR USE FOR EARLY DETECTION OF INSULIN RESISTANCE IN PCOS.

Elsy M Velázquez-Maldonado, Yajaira J Monsalve V, Vanesa Villarroel, Gabriela Arata-Bellarbarba.

17

HYPERTHYROIDISM TREATMENT WITH ¹³¹I: EFFECT ON THYROID FUNCTION

Mariela Sánchez A, Yajaira Zerpa de Miliani, Mariela Paoli de Valeri, José Rafael Salinas, Gabriela Arata de Bellabarba.

25

Clinical cases

TRANSVERSE TESTICULAR ECTOPIA.

Carlos Marín Mata, Jesús Leal, Yoleida Jáuregui, Tibisay Rojas Abreu

32

MILIAR PULMONARY METASTASES AS THE FIRST FINDING OF WELL DIFFERENTIATED THYROID CANCER IN CHILDREN.

Karol Federico, Johana Colmenares, Mariela Paoli, Ezio Valeri, José Rafael Salinas.

35

Instructions to authors

40

SALUD Y DEMOCRACIA. Editorial

Jesús Alfonso Osuna C.

El ideal de salud como lo define la Organización Mundial de la Salud, no es la simple ausencia de enfermedad, sino el completo bienestar en lo biológico, psicológico, sociológico y ambiental. Es decir, la armonía del ser humano consigo mismo, con su entorno sociocultural y con su *habitat*. Lograr ese equilibrio es esencial para alcanzar el ideal de salud, para minimizar o atenuar factores de riesgo y para lograr un mayor bienestar.

En países en vías de desarrollo la pobreza y el hambre son los mayores problemas que enfrentan los programas de salud pública, puesto que ellos se ensañan preferentemente en la población infantil, generando riesgos diversos para las futuras generaciones. Frente a estos problemas, han surgido movimientos y líderes políticos que han tomado como bandera esa parte de la tragedia de la humanidad. Muchos de los Presidentes de los países en vías de desarrollo, entre ellos algunos latinoamericanos, han hecho sentir su reclamo por una más justa distribución de la riqueza y del bienestar, señalando la necesaria revisión del modelo económico que ha conducido a la denominada globalización, exigiendo para esta última un mayor contenido ético.

En el artículo publicado en el *British Medical Journal* del 18 de diciembre del 2004, *Política y Salud: efecto de la democracia sobre la salud, estudio ecológico*, se señala que la democracia, los derechos políticos y las libertades ciudadanas, son variables políticamente modificables que parecen estar asociadas con el estado de salud. En dicho estudio la democracia mostró una fuerte y significativa asociación con indicadores de salud, tales como expectativa de vida y mortalidad materno-infantil, más que con otros indicadores como el producto nacional bruto, los gastos gubernamentales o la desigualdad en los ingresos. Es decir que la democracia se asocia con mejores niveles de salud y bienestar en los países donde aquella se cultiva. Esta y otras conclusiones las obtienen los autores con base al análisis de regímenes políticos y condiciones de salud en 170 países. Este estudio ha generado polémica en el mundo científico, tanto en el área médica como en la de las ciencias sociales, con posiciones encontradas y análisis críticos que seguramente enriquecerán la discusión sobre otros factores de riesgo para la salud, además de los que usualmente estamos acostumbrados a manejar. Entre las limitaciones del

estudio se han citado por ejemplo, que sus conclusiones no están sustentadas en series históricas para poder verificar efectos acumulativos de las variables estudiadas; o el hecho de haber comparado países con democracias estables y de larga duración, con otros de reciente inicio en un régimen de libertades ciudadanas. A esos factores se suma la falta de uniformidad en la calidad de la información sobre salud, ya que los datos fueron provistos por las Naciones Unidas, como estimaciones obtenidas de diversas fuentes y con metodologías muy variadas. Sin embargo, tales observaciones no le restan méritos al trabajo realizado.

Entonces surge la pregunta: ¿Cuánto hacen las sociedades organizadas como naciones para ser garantes de la salud de sus habitantes?. En nuestro caso, La ley Orgánica del Sistema de Seguridad Social establece en el Artículo 18 lo siguiente: “El Sistema de Seguridad Social garantizará las prestaciones siguientes: 1. Promoción de la salud de toda la población de forma universal y equitativa, que incluye la protección y la educación para la salud y la calidad de vida, la prevención de enfermedades y accidentes, la restitución de la salud y la rehabilitación oportuna, adecuada y de calidad”. Y continúan otros trece numerales, con contenidos como lo concerniente a protección integral a la vejez; subsidios para la vivienda y el hábitat; atención integral al desempleo y a las necesidades de vivienda, entre otros. Es decir, tenemos una legislación maravillosa con un indudable contenido solidario. No cabe la menor duda que la amplitud en las ideas y en los criterios que sustentan los programas de salud y de seguridad social, son la garantía para que la puesta en práctica de los mismos generen el mayor bienestar de las comunidades organizadas. Por eso, no es suficiente la democracia en abstracto y mucho menos la discursiva para materializar ideales de salud. La práctica de la democracia crea obligaciones del Estado en el campo de la salud y de la seguridad social, pero a su vez esa condición debe estimular un activismo sin exclusiones que contribuya a la construcción de nuevos paradigmas sociales. Para que tales condiciones puedan dar los frutos esperados, es necesario sustraer los problemas del sector salud y de la seguridad social de la diatriba política, de lo contrario se corre el riesgo de repetir los errores del pasado.

SIGNIFICADO FUNCIONAL DE LA EXPRESIÓN DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS EN EL HOMBRE NORMAL Y EN HOMBRES INFÉRTILES. Revisión.

Roald Gómez-Pérez,¹ Elia Dina Galo,² Carlos Ortíz,² Pilar González-Peramato,³ Gabriela Arata-Bellabarba,⁴ Jesús Alfonso Osuna,¹ Manuel Nistal,^{5,6} Javier Regadera.⁵

¹Unidad de Endocrinología, Hospital Universitario de Los Andes. ²Departamento de Morfología, Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua-León. ³Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Guadalajara, Universidad de Alcalá. ⁴Laboratorio de Neuroendocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela. ⁵Departamento de Morfología de Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid. ⁶Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Paz. Madrid.

RESUMEN

La producción de testosterona en los humanos se inicia alrededor de las semanas 8ª y 9ª de gestación. Este es un evento crucial para el desarrollo sexual primario en un embrión 46,XY (masculinización) y para el normal desarrollo sexual secundario en la pubertad (virilización). La testosterona además es esencial para mantener los caracteres sexuales secundarios en la vida adulta y para iniciar y preservar la espermatogénesis. Las acciones de los andrógenos se cumplen por medio del receptor de andrógenos (RA). La unión de los andrógenos a su receptor induce un cambio estructural en el RA, convirtiéndolo de un estado inactivo a su forma activa. En el testículo humano la inmunoeexpresión del RA se ha detectado exclusivamente en el núcleo de células de Sertoli, en las células de Leydig y en las células mioideas peritubulares. La función de estas células está estrechamente relacionada a la concentración y expresión del RA. Mutaciones en el RA ocasionan alteraciones en la acción de los andrógenos, afectando la función endocrina a nivel testicular y de otros órganos diana, comprometiendo además la función reproductiva. El significado de la expresión del RA en la patología testicular funcional congénita y adquirida del testículo humano no está aún bien establecido. En la presente revisión se evalúan los diferentes patrones de expresión inmunohistoquímica del RA reportados en el testículo de hombres normales y en pacientes con patología testicular, y se valora el significado funcional de las alteraciones histológicas y moleculares del RA en relación con la disfunción de la fertilidad en estos pacientes.

Palabras clave: Receptor de andrógenos, testículo, infertilidad.

ABSTRAC

Testosterone production begins at weeks 8 to 9 of gestation in the human; this a critical event for primary male sexual development in a 46,XY embryo (masculinization), and for normal secondary sexual development at puberty (virilization). Testosterone also is essential to maintain the secondary sexual characters during adulthood, and for the initiation and preservation of spermatogenesis. The androgen actions are mediated by the androgen receptor (AR). Upon binding of androgens to its receptor, the AR undergoes a conformational change that converts it from an inactive state to its active DNA-binding state. In the human testis, the AR immunoeexpression has been detected exclusively in the Sertoli cells nuclei, in the Leydig cells, and in the peritubular myoid cells. These cells function have an strong relation with the AR concentration and expression. Mutations of the AR results in alteration of androgens actions, affecting the endocrine function at the testicular level and in other target organs, affecting also the reproductive function. The meaningful of the AR expression in the congenital and acquired functional testicular pathology, has not been established yet. In this review different immunohistochemical expression patterns of the AR, reported in the testis from normal men, and from patients with testicular pathology are evaluated; also the functional significance from the histological and molecular alterations of the AR are evaluated, in relation with the fertility dysfunction of these patients.

Key words: Androgen receptor, testis, infertility.

Recibido: Septiembre 2004; Aceptado: Noviembre 2004

Dirigir correspondencia a: Roald Gomez-Perez: correo electrónico: roaldgp@intercable.net.ve

Los andrógenos son hormonas esteroideas fundamentales para la diferenciación sexual masculina (fenotipo masculino), y esenciales para el desarrollo y mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios del varón. Además, los andrógenos son imprescindibles para la iniciación y mantenimiento de la espermatogénesis. Sus acciones están mediadas por el receptor de andrógenos (RA)¹. En el testículo humano, la inmun expresión del RA se observa en las células de Sertoli, células mioideas peritubulares, células de Leydig, y en las células periarteriolas; contrariamente, no existe inmunomarcaje para el RA en los diferentes tipos de células germinales. El RA de los núcleos de las células de Sertoli participa activamente en los mecanismos de regulación paracrina entre la espermatogénesis y la esteroidogénesis²⁻⁵.

Recientemente, el estudio del RA ha adquirido singular importancia, sobretudo en pacientes con cáncer de próstata, ya que se han detectado algunas mutaciones en una proporción pequeña de estos pacientes^{6,7}. Sin embargo, niveles de inmun expresión de proteínas del RA son similares en tumores prostáticos y en tumores dependientes de andrógenos^{8,9}; además, algunos genes que regulan el RA se expresan anómalamente en el cáncer de próstata¹⁰, lo que sugiere que el RA interviene en el crecimiento del cáncer de próstata en ausencia de andrógenos testiculares⁷⁻⁹.

Mutaciones del RA también se han asociado con defectos en la virilización. En este sentido, diferentes tipos de mutaciones se han detectado en el gen del RA en individuos con síndrome de insensibilidad a los andrógenos^{1,10} (androgen insensitivity syndrome, AIS). Sin embargo, el significado de la expresión del RA en la patología testicular funcional congénita y adquirida del testículo humano no está aún bien establecido.

En la presente revisión se evalúan los diferentes patrones de expresión inmunohistoquímica del RA reportados en el testículo de hombres normales y en pacientes con patología testicular, y se valora el significado funcional de las alteraciones histológicas y moleculares del RA en relación con la disfunción de la fertilidad en estos pacientes.

BIOLOGÍA MOLECULAR DEL RA

El RA pertenece a una subfamilia de la gran familia de factores de transcripción nuclear que incluyen el receptor de estrógenos (RE alfa y RE beta), el receptor de hormonas tiroideas (RT), el receptor de la vitamina D y el receptor del ácido retinoico¹⁰. La unión de los andrógenos a su receptor induce un cambio estructural en el RA que convierte al recep-

tor de un estado inactivo a su forma activa, favoreciendo su unión al ADN¹¹. Por analogía con otras hormonas esteroideas, la unión de la hormona al receptor —ésto es de los andrógenos al RA— ocasiona una remoción de proteínas asociadas al receptor, como la proteína de shock térmico de 90 Kda¹². Hay evidencia que la unión de los andrógenos a su receptor es importante para mantener los niveles del RA, ya que esta unión produce una estabilización protectora del receptor que impide su degradación¹³. El gen para la síntesis del RA fue secuenciado en el brazo largo del cromosoma X (Xq 11-12)¹⁴. El sexo masculino solo tiene una copia del gen, el cual está constituido por 8 exones y codifica a una proteína con una longitud de 910 a 919 aminoácidos¹⁵. El exon 1 es el más largo (1.613 pares de bases) y codifica la porción amino terminal de la proteína. La función de esta porción del receptor es iniciar la transcripción génica. Los exones 2 y 3 codifican el dominio de unión al ADN, estructuralmente constituyen los dos dedos de zinc. Las mutaciones en esta región condicionan un RA no funcional, debido a su incapacidad para la unión al ADN y por ende el no inicio de la actividad de transcripción génica. El exon 4 codifica la porción denominada “hinge”, dominio implicado en la configuración de la estructura del receptor. Los exones del 5 al 8 codifican la porción del receptor requerida para la unión de los andrógenos al receptor, en este dominio es donde se han detectado el mayor número de mutaciones en el RA¹⁰. Las mutaciones en esta región pueden alterar la afinidad para la unión de los andrógenos y/o la especificidad de unión¹⁶. Aproximadamente el 20 % de todas las mutaciones del gen del RA han ocurrido en los codones con residuos de arginina¹⁰.

Junto al extremo 5' del exon 1, en el dominio amino terminal, se encuentra una región repetida de la tripleta CAG, variable en extensión, con un promedio de 9–38 repeticiones en la población normal. Esta región repetida dentro del gen constituye un polimorfismo, dado que existe variabilidad alélica. Se ha observado que la expansión de la tripleta CAG (repeticiones) está asociada con una leve modulación de la actividad del receptor androgénico. En la atrofia muscular espino bulbar (enfermedad de Kennedy) la repetición de la tripleta CAG se ha encontrado expandida en la mayoría de los pacientes y varía entre 38 y 75 unidades de repetición¹⁷.

DETECCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DEL RA

En el tracto reproductivo masculino, la inmunolocalización del RA ha sido observada constantemente en el núcleo de las siguientes células:

- 1) en el testículo: células de Sertoli, células de Leydig, células mioides peritubulares, epitelio de la rete testis y epitelio de los conductos rectos;
- 2) en el epidídimo: células ciliadas y principales de los conductos eferentes, en las células principales, basales y apicales del conducto epididimario;
- 3) en el conducto deferente: células oscuras y apicales estrechas;
- 4) en la próstata y vesículas germinales: células basales (de reserva) y principales (secretoras).

Además, se ha observado RA en todas las células musculares lisas, células endoteliales y fibroblastos presentes en el testículo y en las vías espermáticas, aunque la intensidad de inmunomarcaje intranuclear de RA es solo moderada. Por otro lado, el RA se expresa, aunque en grado variable, en una amplia variedad de tejidos, incluyendo glándulas sudoríparas, folículos pilosos, músculo cardíaco, células musculares lisas gastrointestinales, células foliculares de la tiroides, y células de la corteza adrenal^{2,3,10,17-20}. Solo se han inmunolocalizado vestigios del RA en el núcleo de las células del músculo liso vascular^{4,21,22}. La inmunocoloración del RA citoplasmática no se ha observado en estructuras testiculares humanas¹⁹.

EXPRESIÓN DEL RA EN EL TESTÍCULO NORMAL HUMANO

La intensidad de la inmunocoloración del RA fue más fuerte en el núcleo de las células de Sertoli que en el núcleo de las células peritubulares, aunque en estas últimas la inmunotinción positiva parece ser más constante que en la célula de Sertoli¹⁹. En un estudio preliminar usando pequeñas biopsias testiculares humanas, no se observaron cambios en la inmunoexpresión del RA de las células de Sertoli en relación con los diferentes estadios de la maduración de la espermatogénesis². Sin embargo, recientemente en un estudio mucho más amplio empleando piezas completas de testículo humano, obtenidas quirúrgicamente en pacientes con cáncer de próstata, o durante la autopsia, se han demostrado cambios en la intensidad de la inmunocoloración del RA de células de Sertoli humanas; estos hallazgos han sugerido que la función del epitelio seminífero muy probablemente se relacione directamente con la intensidad de la tinción nuclear del RA. Además, existen ciertas evidencias acerca de que la secreción de determinadas proteínas de la célula de Sertoli humana que controlan la función del ciclo del epitelio seminífero están reguladas por el RA³. Estos hallazgos son consistentes con la hipótesis que sugiere que la regulación de andrógenos en la espermatogénesis ocurre exclusivamente a través de

las células de Sertoli —células somáticas testiculares— ya que no se ha demostrado inmunohistoquímicamente la expresión de RA en las células germinales³.

Las células mioides peritubulares participan, en parte, en la regulación androgénica de la espermatogénesis a través de un mecanismo paracrino²³, mediante la estimulación del RA, constantemente presente en el núcleo de las células mioides. Paradójicamente, las células de Leydig de testículos humanos exhiben una inmunolocalización de RA de intensidad tenue, y asimismo, un número apreciable de estas células intersticiales parecen ser negativas para RA¹⁹.

ALTERACIONES DE LA EXPRESIÓN DEL RA EN PATOLOGÍA TESTICULAR

Criptorquidia

Algunas mutaciones del RA se pueden encontrar en casos con criptorquidia bilateral asociadas a AIS. Sin embargo, la relación de la criptorquidia unilateral con las alteraciones del RA constituyen en la actualidad motivo de controversia, debido a que mutaciones del gen de RA no son observadas en la mayoría de los pacientes con criptorquidia unilateral²⁴. En un estudio reciente se ha encontrado que el 63% de los pacientes con testículos localizados en el escroto tenían niveles altos del RA, mientras que el 85% de los pacientes con maldescenso testicular los niveles de RA estaban disminuidos y además en los pacientes con testículos intraabdominales los RA eran muy bajos²⁵. Sin embargo, otros autores en pacientes con criptorquidia unilateral no encontraron anomalías del gen de RA, por lo que no lo consideran como responsable directo del desarrollo de una criptorquidia aislada²⁴.

En los testículos criptorquídicos puberales estudiados histológicamente, las células de Sertoli tipo adultas mostraban una inmunotinción para el RA de intensidad moderada. Las células peritubulares de esos túbulos también expresaban RA con un intensidad similar. En contraste, la intensidad del inmunomarcaje del RA fue menor en células de Sertoli inmaduras y disgenéticas. Finalmente, en la mayoría de los túbulos disgenéticos, la inmunoexpresión del RA no fue detectada en las células de Sertoli¹⁹. Estos hallazgos pudieran sugerir que los segmentos de los túbulos seminíferos que contienen células de Sertoli de tipo adulto con RA-positivo corresponden a zonas que facilitan la migración, diferenciación, y desarrollo de células germinales; por el contrario, aquellos segmentos del tubo seminífero con atrofia de células germinales muestran una disminución o ausencia de

la expresión del RA en las células de Sertoli disgenéticas. Los resultados presentados aquí son consistentes con la interpretación de que la intensidad de la inmunotinción del RA en células de Sertoli disminuye de acuerdo a la severidad de las lesiones desarrolladas en un testículo criptorquídico y, en definitiva, la ausencia focal de la expresión del RA en las células de Sertoli se correlaciona con la carencia focal o segmentaria de la espermatogénesis en diferentes regiones de un mismo tubo seminífero¹⁹. Algunos casos de pacientes adultos con testículos anormalmente descendidos presentan múltiples nódulos de células de Sertoli disgenéticas, llamados adenomas de células de Sertoli. En estos nódulos, algunas células de Sertoli inmaduras del núcleo redondo expresan, bien, una mínima tinción de RA, o la ausencia del RA. Respecto a las células de Leydig, en criptorquidia puberal la inmunotinción del RA va desde una intensidad débil hasta la ausencia completa¹⁹.

Síndrome de insensibilidad a los andrógenos (Androgen Insensitivity Syndrome - AIS)

Las mutaciones del gen para el RA condicionan diferentes manifestaciones clínicas¹¹. La resistencia en los órganos diana al RA ha sido designada con el nombre de AIS. El AIS sigue un patrón de herencia ligado al cromosoma X; por cada madre portadora hay 1:2 niños con cariotipo 46 XY que está afectado y 1:2 niñas portadoras. La incidencia de este síndrome es de 1:20.400 recién nacidos²⁶. En la mayoría de los pacientes con AIS, los testículos se encuentran alojados en la cavidad abdominal y menos frecuentemente en el conducto inguinal²⁷; además, en la infancia el AIS suele descubrirse durante la exploración de una hernia inguinal²⁶. En pacientes fenotípicamente femeninas, en la etapa pospuberal, la causa más frecuente de consulta es la amenorrea primaria. Adicionalmente, en algunos individuos con AIS y criptorquidia, la persistencia parcial del conducto de Müller revela una relación estrecha entre la actividad del RA y la acción de la hormona antimülleriana (AMH). El efecto de la AMH en mediar la regresión del conducto de Müller puede requerir interacción sinérgica con el RA¹¹.

La mayoría de los cariotipos de estos pacientes es 46,XY, aunque también se han publicado casos de mosaicismo cromosómico²⁸. Mutaciones en el gen del RA que afectan al desarrollo del fenotipo masculino se expresan en individuos con carga cromosómica 46 XY¹¹. Se han realizado revisiones amplias de la biología molecular del AIS y aunque en los pacientes con AIS se han descrito más de 150 mutaciones diferentes¹, son cuatro los tipos fundamentales de mutaciones del RA: 1) mutación puntual sencilla

consistente en la sustitución de un solo aminoácido o en un prematuro paro de la expresión de su codón; 2) inserción o delección de nucleótidos; 3) una delección completa o parcial del gen y 4) mutación intrónica que afecta a la secuenciación del ARN del receptor de andrógenos¹.

Se han descrito dos formas clínicas de AIS: síndrome de sensibilidad a los andrógenos completo (CAIS) y el síndrome de insensibilidad a los andrógenos incompleto (IAIS)^{1,10}.

En el CAIS, el fenotipo característico consiste en la presencia de genitales externos femeninos, una vagina corta y frecuentemente hendida, ausencia o hipoplasia de estructuras derivadas del conducto mülleriano (útero y trompas) y del conducto de Wolf (vía espermática), ausencia de próstata, desarrollo de tejido mamario y ausencia de pelos axilares y pubianos¹. El estudio histológico de las gónadas de estos pacientes con CAIS demuestra cambios semejantes a los encontrados en testículos criptorquídicos, aunque en algunos casos las lesiones suelen ser menores e incluso no diferir en los primeros estadios evolutivos de la histología del testículo de un niño normal²⁹. Sin embargo, los cambios histológicos en el testículo extirpado de pacientes adultos con AIS es similar al de algunas criptorquidias aunque también pueden semejar testículo inmaduro e incluso testículo infantil normal^{30,31}. Los adenomas de células de Sertoli son frecuentes en los testículos de estos pacientes, aunque se consideraron en publicaciones clásicas algunas diferencias histológicas testiculares entre las formas completa e incompleta de AIS^{32,33}; trabajos posteriores de amplias series de pacientes concluyeron que no existían diferencias histológicas relevantes en los testículos entre los dos tipos de AIS³⁴. En los pacientes con CAIS, los niveles de testosterona basal y después de la estimulación con HCG³⁵ están elevados en la edad puberal¹; mientras que los niveles basales de gonadotropinas pueden ser normales³⁵, aunque también pueden encontrarse niveles elevados de la LH¹. Los niveles séricos de testosterona estuvieron ligeramente disminuidos en los pacientes adultos y ligeramente elevados en los pacientes prepuberales. El nivel de estradiol sérico estuvo ligeramente aumentado en todos los pacientes³⁶.

Histopatológicamente, en los pacientes adultos con AIS se ha encontrado una disminución del volumen testicular y una alternancia de áreas nodulares con áreas difusas. El diámetro tubular estaba significativamente disminuido y la densidad del volumen de los túbulos seminíferos estaba aún más reducida³⁶. Un hallazgo característico es la presencia de un patrón de solo Sertoli con intensa expresión de filamentos intermedios de vimentina, tanto en las

áreas de hipoplasia nodular como en las de hipoplasias difusas de los testículos con AIS. Característicamente, en los testículos de los pacientes con AIS no se encontraron células germinales ni tampoco células de carcinoma in situ. En las lesiones nodulares, la lamina propia generalmente fue muy delgada y contenía células peritubulares escasamente inmunoteñidas, con inmunotinción de actina y dispuestas en una capa discontinua³⁶. En las áreas difusas existía todo un espectro de expresión de actina en las células mioideas que se disponía de forma irregular en la pared peritubular. Asociado a las células de Leydig, se puede observar un estroma más indiferenciado en el que predominan fibroblastos vimentina positivo. Contrariamente, en niños con AIS, las lesiones histológicas cambian, caracterizándose en estos casos por la existencia de lesiones difusas, en ausencia de lesiones nodulares, con una evidente hipoplasia tubular; no obstante, en niños con AIS se pueden observar algunas células germinales aisladas.

En el IAIS, los cambios fenotípicos son muy diversos, aunque en la mayoría de estos pacientes predomina la apariencia femenina con genitales ambiguos, mientras que en otros casos existe un predominio del fenotipo masculino y cuando llega la pubertad en estos pacientes se produce también una elevación de los niveles séricos de testosterona, LH y estradiol¹. En algunos pacientes con IAIS se ha encontrado desarrollo de tumores de Leydig en ambos testículos. En estos casos se observa todo un espectro de transición de micronódulos de células de Leydig a verdaderos nódulos hiperplásicos y neoplásicos³⁷. Por otro lado, existe una variante clínica peculiar de AIS denominada enfermedad de Kennedy en la que se asocian alteraciones del desarrollo neurológico - caracterizadas por atrofia bulbar y espinal asociada a atrofia muscular- y anomalías cuantitativas del RA que se relacionan con la severidad de los síntomas del AIS³⁸. En todos estos casos de síndrome de Kennedy existe una correlación entre la longitud repetida de CAG y el desarrollo temprano de enfermedad neurológica, por lo que se demuestra que esta enfermedad tiene una relación directa con alteración de la secuencia del RA³⁹. Por último, se ha descrito todo un espectro de individuos con síntomas intermedios de AIS en los que el diagnóstico se descubre en la evaluación de una infertilidad de causa desconocida¹. Dentro de estas variantes clínicas cabe destacar varios estudios de pacientes con hipospadias severas y criptorquidia bilateral en los que puede existir alteraciones del RA⁴⁰, incluidas la mutación puntual en el exón 8⁴¹. Sin embargo, en la mayoría de los casos de hipospadia no se encontraron

mutaciones específicas, por lo que es necesario establecer criterios genéticos que permitan clasificar y tratar correctamente estos casos⁴¹. De otra parte, causas comunes de hipospadia -sobre todo cuando aparece como un signo aislado en niños sin criptorquidia u otras malformaciones genitales- son defectos enzimáticos en la esteroidogénesis, que pueden ocurrir desde la síntesis de colesterol hasta el proceso final de formación de dihidrotestosterona⁴⁰. Todo este espectro de enfermedades permiten concluir que las variaciones fenotípicas en los defectos moderados del RA pudieran no detectarse en individuos adultos con AIS durante la exploración clínica³⁵. La frecuencia de la asociación de anomalías del canal inguinal en pacientes con AIS ha permitido relacionar directamente las alteraciones del descenso testicular con la presencia de hernias inguinales y anomalías de los ligamentos pélvicos, aunque el control íntimo del RA como posible regulador del descenso testicular aún no se conoce completamente²⁷.

Se ha realizado un estudio de mutaciones en una serie de 102 pacientes con AIS y se ha relacionado el tipo de mutación encontrada con la localización del testículo criptorquídico, aunque los datos obtenidos han sido poco relevantes. Así mismo en este estudio se ha visto que testículos abdominales se encontraron en el 52% de CAIS, pero solo en el 3% de IAIS, y que el 82% de pacientes con fenotipo femenino tenían los testículos en la cavidad abdominal²⁷. Todos estos datos han permitido concluir que la posición testicular se correlacionó con el fenotipo de los genitales externos en los pacientes que tienen mutación del RA, lo que ha permitido sugerir una posible participación en el descenso testicular a través de mecanismos regulados por el RA. Sin embargo, los datos aún no son claros, ya que numerosos estudios han demostrado una considerable heterogeneidad en la expresión del RA, dependiendo de si se trata de pacientes con CAIS o con IAIS; esta diferente inmunoespresión también ocurre cuando se estudian biopsias de cáncer de próstata y en biopsias testiculares⁴². En los pacientes con IAIS, el estudio de la secuenciación directa de los exones que codifican el gen de RA generalmente no revela anomalías de este gen⁴³. Es más, defectos parciales en la función del RA están causados por sustituciones de aminoácidos del dominio hormonal activo del RA en la cadena del ADN. Estos defectos parciales funcionales del gen del RA pueden determinar claramente cambios funcionales pero también alteraciones cuantitativas en la abundancia del receptor⁴². En definitiva, mutaciones en el gen del RA son las causas de alteraciones de la función del re-

ceptor, por lo que mutaciones diversas pueden asociarse con signos clínicos heterogéneos de AIS⁴¹. De hecho, cambios cualitativos del RA en pacientes de una misma familia con CAIS determinan, con respecto al control, una mayor afinidad del receptor por la 5-alfadihidrotestosterona, un mayor grado de termolabilidad del RA y una mayor afinidad de transporte de progesterona mediada por el RA. Todos estos hallazgos sugieren la presencia de anomalías estructurales del RA en pacientes con CASI, aunque el marcaje con RA sea positivo. Con todo, la disminución de afinidad por la 5-alfadihidrotestosterona probablemente no explique la total pérdida de la acción androgénica en estos pacientes. En definitiva, existen múltiples factores y una heterogeneidad de respuesta que son responsables o que en cierta medida, modulan los defectos moleculares del RA en pacientes con CAIS y positividad para el RA⁴⁴.

Hombres infértiles

La expresión del RA ha sido evaluada también en pacientes subfértiles que cursaban con oligozoospermia y niveles de gonadotropinas séricas normales². La intensidad de la inmunoexpresión del RA variaba sustancialmente entre las biopsias de los diferentes pacientes. No hubo una correlación entre la intensidad de la inmunoexpresión del RA en las células de Sertoli y en células mioideas con una adecuada maduración de la espermatogénesis. Además, los niveles séricos de gonadotropinas no se correlacionaron con los niveles de inmunoexpresión del RA en las células de Sertoli y las células mioideas peritubulares. Estos resultados indican que la inmunodetección del RA no se relaciona con la calidad del epitelio espermático en pacientes con oligozoospermia². Asimismo, en otro estudio no se han encontrado cambios evidentes de inmunoexpresión del RA como un marcador de función testicular o con el grado de hipospermatogénesis, ni tampoco con el grado de diferenciación de las células de Sertoli⁴⁵. Contrariamente, otros autores han medido la inmunoexpresión del RA en fibroblastos de piel genital, observando que la resistencia a los andrógenos puede ser la causa de una fracción importante (40% o más) de infertilidad idiopática, debida a azoospermia o severa oligozoospermia, pero este trastorno puede que no se manifieste como un defecto funcional del eje hipotálamo-hipófisis-gónada⁴⁶.

CONCLUSIONES

El RA pertenece a la superfamilia de receptores intranucleares, cuya respuesta final se lleva a cabo a través de su unión con el ADN. Está estrechamente

relacionado con la diferenciación sexual del varón. La activación normal del RA permite un normal desarrollo y diferenciación de los órganos internos y externos masculinos.

En el testículo del hombre adulto, la inmunoexpresión del RA es detectada exclusivamente en el núcleo de células de Sertoli, células de Leydig y células mioideas peritubulares. La función de estas células está estrechamente relacionada a la concentración y expresión del RA. La inmunolocalización del RA citoplasmática no se ha observado en estructuras testiculares humanas.

Mutaciones en el RA condicionan alteraciones en la acción de los andrógenos, afectando la función endocrina a nivel testicular y de otros órganos diana, comprometiendo además la función reproductiva. Algunas mutaciones del RA están implicadas en casos con testículos criptorquídicos. La relación de las alteraciones del RA con el desarrollo de un testículo no descendido unilateralmente es aún motivo de controversia, debido a que mutaciones del gen de RA no son observadas en la mayoría de los pacientes con criptorquidia unilateral.

El AIS es la manifestación clínica más evidente de mutaciones en el RA. Las mutaciones más frecuentemente observadas consisten en lesiones puntuales en cambios de secuencias de aminoácidos, delección de nucleótidos o delección parcial o completa del gen. Su forma completa (CASI) se presenta fenotípicamente como sexo femenino. En el AIS existe una considerable heterogeneidad en la expresión del RA que depende de la penetrancia de la mutación.

En hombres infértiles no se han encontrado cambios evidentes de inmunoexpresión del RA que lo conviertan en un marcador de función testicular, y todavía es prematuro en patología reproductiva humana predecir el grado de hipospermatogénesis o el grado de desdiferenciación de las células de Sertoli solo teniendo en cuenta las alteraciones de expresión génica e histopatológica del RA, dado que hasta la actualidad el grado de expresión del RA no se relaciona con las alteraciones de diferenciación del epitelio espermático presentes en los pacientes subfértiles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brinkmann AO. Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 2001;179:105-109.
2. Van Rooijen JH, Van Assen S, Van Der Kwast TH, De Rooij DG, Boersma J, Vreeburg JT, Weber RF. Androgen receptor immunoeexpression in the testes of subfertile men. *J Androl* 1995;16:510-516.
3. Suarez-Quian C, Martinez-Garcia F, Nistal M, Regadera

5. J. Androgen receptor distribution in adult human testis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:350-358.
4. Van Rooijen JH, van Assen S, van der Kwast Th H, de Rooij D G, Boersma W, Vreeburg J, Weber R. Androgen receptor immunoexpression in the testes of subfertile men. *J Androl* 1995;16:510-516.
5. Zhou X, Kudo A, Kawakami H, Hirano H. Immunohistochemical localization of androgen receptor in mouse testicular germ cells during fetal and postnatal development. *Anat Rec* 1996;245:509-518.
6. Newmark J R, Hardy D O, Tonb D C, Carter B S, Epstein J I, Isaacs W B, Brown T R, Barrack E R. Androgen receptor gene mutations in human prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6319-6323.
7. Gaddipati J P, McLeod D G, Heidenberg H B, Sesterhenn I A, Finger M J, Moul J W, Srivastava S. Frequent detection of codon 877 mutation in the androgen receptor gene in advanced prostate cancers. *Cancer Res* 1994;54:2861-2864.
8. Bonaccorsi L, Muratori M, Carloni V, Zecchi S, Formigli L, Forti G, Baldi E. Androgen receptor and prostate cancer invasion. *Int J Androl* 2003;26:21-25.
9. Denmeade S R, Sokoll L J, Dalrymple S, Rosen D M, Gady A M, Bruzek D, Ricklis R M, Isaacs J T. Dissociation between androgen responsiveness for malignant growth vs expression of prostate specific differentiation markers PSA, hK2, and PSMA in human prostate cancer models. *Prostate* 2003;54:249-257.
10. Quigley C A, De Bellis A, Marschke K B, El-Awady M K, Wilson E M, French F S. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspective. *Endocrine Rev* 1995;16:271-321.
11. Grino P B, Griffin J E, Wilson J D. Transformation of the androgen receptor to the deoxyribonucleic acid-binding state: studies in homogenates and intact cells. *Endocrinology* 1987; 120:1914-1920.
12. Housley P R, Sanchez E R, Danielsen M, Ringold GM, Pratt W B. Evidence that the conserved region in the steroid binding domain of the glucocorticoid receptor is required for both optimal binding of hsp90 and protection from proteolytic cleavage. A two-site model for hsp90 binding to the steroid binding domain. *J Biol Chem* 1990;265:12778-12781.
13. Kempainen J A, Lane M V, Sar M, Wilson E M. Androgen receptor phosphorylation, turnover, nuclear transport, and transcriptional activation. Specificity for steroids and antihormones. *J Biol Chem* 1992;267:968-974.
14. Brown C J, Goss S J, Lubahn D B, Joseph D R, Wilson E M, French F S, Willard H H. Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to Xq11-12 and description of a DNA polymorphism. *Am J Hum Genet* 1989;44:264-269.
15. Lubahn D B, Brown T R, Simental J A, Higgs H N, Migeon C J, Wilson E M, French F S. Sequence of the intron/exon junctions of the coding region of the human androgen receptor gene and identification of a point mutation in a family with complete androgen insensitivity. *Proc Nat Acad Sci USA* 1989;86:9534-9538.
16. Wiener J S, Teague J L, Roth D R, Gonzales E T Jr, Lamb D J. Molecular biology and function of the androgen receptor in genital development. *J Urol* 1997;157:1377-1386.
17. Nance M A. Clinical aspects of CAG repeat diseases. *Brain Pathol* 1997;7:881-900.
18. Sar M, Lubahn D B, French F S, Wilson E M. Immunohistochemical localization of the androgen receptor in rat and human tissues. *Endocrinology* 1990;127:3180-3186.
19. Regadera J, Martínez-García F, González-Peramato P, Serrano A, Nistal M, Suárez-Quian C. Androgen receptor expression in sertoli cells as a function of seminiferous tubule maturation in the human cryptorchid testis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:413-421.
20. Janssen P, Brinkman A O, Boersma W J, van der Kwast Th. Immunohistochemical detection of the androgen receptor with monoclonal antibody F39.4 in routinely processed, paraffin-embedded human tissues after microwave pre-treatment. *J Histochem Cytochem* 1994;42:1169-1175.
21. Ruizeveld de Winter J A, Trapman J, Vermey M, Mulder E, Zegers N D, van der Kwast Th H. Androgen receptor expression in human tissues: an immunohistochemical study. *J Histochem Cytochem* 1991;39:927-936.
22. Iwamura M, Abrahamsson P A, Benning M, Cockett A T, di Sant'Agnes P A. Androgen receptor immunostaining and its tissue distribution in formalin-fixed, paraffin-embedded sections after microwave treatment. *J Histochem Cytochem* 1994;42:783-788.
23. Skinner M. K. Cell-cell interactions in the testis. *Endocr Rev* 1991;12:45-77.
24. Wiener J S, Marcelli M, Gonzales E T Jr, Roth D R, Lamb D J. Androgen receptor gene alterations are not associated with isolated cryptorchidism. *J Urol* 1998;160:863-865.
25. Hosie S, Wessel L, Waag K L. Could testicular descent in humans be promoted by direct androgen stimulation of the gubernaculum testis? *Eur J Pediatr Surg* 1999;9:37-41.
26. Bangsboll S, Qvist I, Lebech P E, Lewinsky M. Testicular feminization syndrome and associated gonadal tumors in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:63-66.
27. Barthold J S, Kumasi-Rivers K, Upadhyay J, Shekarriz B, Imperato-Mcginley J. Testicular position in the androgen insensitivity syndrome: implications for the role of androgens in testicular descent. *J Urol* 2000;164:497-501.

28. Griffin JE; Wilson JD. The syndromes of androgen resistance. *New Engl J Med* 1980;302:198-209.
29. Alvarez-Nava F, Gonzalez S, Soto M, Martinez C, Prieto M. Complete androgen insensitivity syndrome: clinical and anatomopathological findings in 23 patients. *Genet Couns* 1997;8:7-12.
30. Morris JM, Mahesh VB. Further observations on the syndrome "Testicular Feminization". *Am J Obstet Gynecol* 1963;87:731-748.
31. Nistal M, Paniagua R. Non-neoplastic diseases of the testis. In: Bostwick DG, Eble JN, eds. *Urologic Surgical Pathology*. St Louis: Mosby Inc; 1996:496-5132.
32. Teter J, Boczkowski, K. Testicular feminization with and without clitoral enlargement. *Am J Obstet Gynecol* 1966;94:813-819.
33. Damjanov I, Drobnjak P, Grizelj V. Testicular Feminization with immature Leydig cells. An ultrastructural demonstration. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:594-596.
34. Rutgers, JL; Scully, RE. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a clinicopathologic study of 43 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1991;10:126-44.
35. Galli-Tsinopoulou A, Hiort O, Schuster T, Messer G, Kuhnle U. A novel point mutation in the hormone binding domain of the androgen receptor associated with partial and minimal androgen insensitivity syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:149-154.
36. Regadera J, Martínez-García F, Paniagua R, Nistal M. Androgen insensitivity syndrome. *Arch Pathol Lab Med* 1999;123:225-234.
37. Jockenhovel, Rutgers JK, Mason JS, Griffin JE, Swerdloff RS. Leydig cell neoplasia in a patient with Reifenstein syndrome. *Exp Clin Endocrinol* 1993;101:365-370.
38. MacLean HE, Choi WT, Rekaris G, Warne GL, Zajac JD. Abnormal androgen receptor binding affinity in subjects with Kennedy's disease (spinal and bulbar muscular atrophy). *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:508-516.
39. Dejager S, Bry-Gauillard H, Bruckert E, Eymard B, Salachas F, LeGuern E, Tardieu S, Chadarevian R, Giral P, Turpin G. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3893-901.
40. Holmes NM, Miller WL, Baskin LS. Lack of defects in androgen production in children with hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2811-2816.
41. Hiort O, Klauber G, Cendron M, Sinnecker GH, Keim L, Schwinger E, Wolfe HJ, Yandell DW. Molecular characterization of the androgen receptor gene in boys with hypospadias. *Eur J Pediatr* 1994;153:317-321.
42. Avila DM, Zoppi S, McPhaul MJ. The androgen receptor (AR) in syndromes of androgen insensitivity and in prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2001;76:135-142.
43. Isurugi K, Hasegawa F, Shibahara N, Mori H, Shima H, Harada N, Hasegawa T, Honma S, Imasaki K, Nawata H. Incomplete testicular feminization syndrome: studies on androgen receptor(AR) function, AR gene analysis, and aromatase activities at puberty and long-term observations of clinical and hormonal features from infancy to puberty. *Endocr J* 1996;43:557-640.
44. Brown TR. Human androgen insensitivity syndrome. *J Androl* 1995;16: 299-303.
45. Saunders, P T K, Millar, M R, Majdic G, Bremner W T, McLaren T T, Grigor K M, Sharpe R M. Cellular and Molecular Regulation of Testicular Cells. In: C. Desjardins Ed. *Proceedings of the XIIIth Testis Workshop on Cellular and Molecular Regulation of Testicular Cells* sponsored Serono Symposia USA, New York: Springer; 1996: 213-220.
46. Aiman J, Griffin J E. The frequency of androgen receptor deficiency in infertile men. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:725-732.

TRATAMIENTO DE LOS PROLACTINOMAS Y TUMORES SECRETORES DE HORMONA DE CRECIMIENTO. Revisión.

Ruth Mangupli

Servicio de Neurocirugía, Sección de Neuroendocrinología, Hospital Universitario de Caracas-Venezuela.

RESUMEN

Los adenomas hipofisarios representan el 10% de todos los tumores intracraneales diagnosticados y 25% de los tumores cerebrales que son intervenidos quirúrgicamente. Los objetivos del tratamiento de un paciente con un adenoma de la pituitaria son: eliminar el efecto de la masa tumoral (compresión sobre estructuras vecinas) disminuir la producción excesiva de hormonas, restaurar la función normal de la pituitaria y evitar la recurrencia.

El tratamiento de elección para todos los prolactinomas es con un agonista de la dopamina. La bromocriptina y la cabergolina son efectivas para reducir el tamaño del tumor y para restaurar la función gonadal. El tratamiento quirúrgico debe recomendarse sólo cuando falla el tratamiento médico.

Los tumores de la pituitaria productores de hormona de crecimiento son tratados preferentemente mediante adenomectomía transesfenoidal, pero la normalización de los niveles de HC y de IGF-1 ocurre en menos de la mitad de los pacientes con macroadenomas; por lo tanto, un importante número de pacientes acromegálicos requiere un tratamiento adicional. Los análogos de la somatostatina son en la actualidad los medicamentos que más usados para el control de la acromegalia. En grupos especiales de pacientes, el tratamiento con agonistas de la dopamina y somatostatina parece que suprimen mejor los niveles de HC que cuando se administran esos fármacos en forma separada. El Pegvisomant, un antagonista del receptor de la HC promete lograr un alto porcentaje de normalización de la IGF-1 en pacientes con acromegalia.

Palabra clave: Prolactinoma, tumores productores de hormona de crecimiento, tratamiento.

ABSTRACT

Pituitary adenomas represent 10% of all the diagnosed intracranial tumors, and 25% of the surgically treated brain tumors. The goals of treatment in a patient with a pituitary adenoma include elimination of the mass effect, lowering excessive hormone production, restoration of normal pituitary function, and prevention of recurrence.

The primary therapy for all prolactinomas is a dopamine agonist. Bromocriptine and cabergoline are both effective in reducing the size of the tumor and restoring gonadal function. Surgery should be recommended only when medical therapy have failed.

Growth hormone secreting pituitary tumors are usually treated first with surgical resection by a transphenoidal adenomectomy, but strict normalization of HC and IGF-1 values occur in less than half of patients with a macroadenoma, therefore a substantial number of acromegalic patients require additional therapy. Somatostatin analogs are at present the most widely used drugs for control of acromegaly with excellent results.

In selected patients combined treatment with dopamine agonist and somatostatin seems to suppress HC levels better than either drug given separately.

Pegvisomant is a HC receptor antagonist that promises a very high HC rate of normalization of IGF-1 in patients with acromegaly.

Key words: Prolactinoma, growth hormone tumors, treatment.

Los adenomas hipofisarios representan el 10% de todos los tumores intracraneales diagnosticados, y 25% de los tumores cerebrales que son intervenidos

quirúrgicamente. La incidencia aumenta con la edad y en los análisis de autopsias se encuentra que un 30% de las personas mayores de 50 años presentan

Recibido: Septiembre 2004; aceptado Diciembre 2004.

Dirigir correspondencia a: Dra. Ruth Mangupli; correo electrónico: Mangupli@reacciu.ve.

tumores de hipófisis clínicamente no funcionantes. En estudios de resonancia magnética nuclear (RMN) se ha identificado anomalías hipofisarias en el 20 % de la población general¹.

Con las técnicas de biología molecular se ha demostrado el origen monoclonal de los adenomas hipofisarios y se conoce que existe un balance muy delicado entre señales estimulantes y factores inhibitorios que pueden ser interrumpidos en cualquier lugar para dar inicio al proceso de génesis tumoral.

Hay muchas patologías que se presentan con lesiones ubicadas en el área selar pero los adenomas hipofisarios son los tumores más frecuentes de esa región. Los pacientes con estos tumores acuden a la consulta por síntomas de exceso o déficit hormonal, o manifestaciones neurológicas que son consecuencia del efecto del tumor sobre los tejidos cerebrales². La RMN es en este momento el mejor estudio disponible para identificar adenomas hipofisarios y observarlos en relación a las estructuras anatómicas vecinas.

En un registro actualizado de 246 pacientes estudiados en la clínica de patología hipofisaria del Hospital Universitario de Caracas se ha demostrado que los prolactinomas ocupan el primer lugar con un total de 106 casos, seguidos por los tumores secretores de HC, 80 casos.

El prolactinoma es el tumor más frecuente de la adenohipófisis y tiene una prevalencia de 1 caso cada diez mil habitantes. Se manifiesta con síntomas de hipogonadismo y esterilidad en las mujeres en edad reproductiva³. En los adolescentes hay infantilismo sexual y en el hombre el motivo de consulta más frecuente es la disfunción gonadal y los trastornos visuales por compresión del quiasma óptico⁴.

TRATAMIENTO DE LOS PROLACTINOMAS

Los prolactinomas se clasifican de acuerdo a su tamaño en micro o macroadenomas. Los primeros tienen menos de 10 mm de diámetro y se asocian con valores más bajos de prolactina sérica. Los macroadenomas tienen más de 10 mm, y pueden a su vez comportarse en forma agresiva invadiendo los senos cavernosos, el seno esfenoidal y la cisterna supraselar⁵. Debido a que la cirugía transesfenoidal normaliza los valores de prolactina solo en un 50 a 70% de los microadenomas⁶, esta es inefectiva en la mayoría de los macroadenomas y la recurrencia de la enfermedad es muy frecuente en el postoperatorio. El tratamiento con bromocriptina es la primera opción terapéutica en los prolactinomas. En dosis de 2,5 hasta 10 mg por día, este medicamento normaliza los niveles de prolactina en 80 a 90% de

los casos, disminuye el tamaño del tumor y mejora los campos visuales⁷ (Fig 1 y 2). Los efectos secundarios se relacionan generalmente con la forma de administración de la droga, que debe tomarse fraccionada dos o tres veces al día y siempre con las comidas.

El pergolide y quinagolide son también agonistas de la dopamina con los cuales se tiene experiencia más limitada en el tratamiento de los prolactinomas.



Figura 1. Paciente de 20 años quien consultó por amenorrea primaria. El estudio de RMN muestra un macroadenoma que invade el seno cavernoso izquierdo y envuelve la carótida del mismo lado.

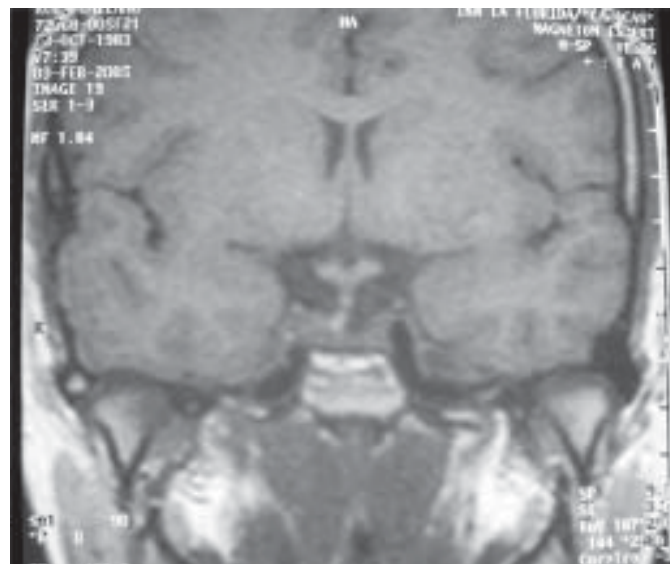


Figura 2. RMN de control 10 meses después de tratamiento con un agonista dopaminérgico. Corte coronal en T1. No se observa tumor. Tallo hipofisario central y quiasma óptico libre.

La cabergolina es un derivado no ergotamínico, con alta afinidad por los receptores dopaminérgicos de los lactotrofos, tiene una acción mas prolongada que la bromocriptina y puede ser administrada una o dos veces por semana. Muchos estudios demuestran que es mejor tolerada que la bromocriptina y hay menos abandono del tratamiento.

En un análisis de tres series comparables, se observó normalización de prolactina en 66, 68 y 100% de los pacientes tratados con bromocriptina, pergolide y cabergolina respectivamente⁸. Con respecto a la disminución del tamaño del tumor la resistencia observada fue de un tercio con bromocriptina, 15 % con pergolide y 10 % con cabergolina.

El costo del medicamento puede ser un factor importante al seleccionar un agonista dopaminérgico. El pergolide es el menos costoso y la cabergolina la mas costosa.

También el deseo de embarazo es un factor que debe tenerse en cuenta. La experiencia más amplia se tiene con bromocriptina en nacimientos registrados en mujeres que tomaron esta droga durante el embarazo, no se observaron anormalidades ni teratogénesis⁹.

Se describe en la literatura que un 5 a 20 % de los prolactinomas son resistentes al tratamiento con agonistas de dopamina, siendo este hallazgo mas frecuente en pacientes jóvenes⁸. Se atribuye este problema a un defecto en el número de los receptores D2.

La dosis de cabergolina en estos casos puede ser aumentada hasta 7 mg semanales y si no se obtiene respuesta en relación a la disminución de los valores de prolactina y tamaño del tumor, debe considerarse la resección transesfenoidal y la radioterapia.

En los pacientes refractarios al tratamiento con bromocriptina y ausencia absoluta de receptores D2, se encontró que tenían receptores al factor de crecimiento nervioso (NGF) y que al exponer estas células tumorales con NGF se inducía la expresión de receptores D2¹⁰. Hasta el momento no ha tenido valor en la aplicación clínica ya que la dosis necesaria de NGF recombinante para lograr la expresión genética de receptores D2 en humanos debe ser muy elevada y se asocia a efectos secundarios indeseables. Recientemente, se ha desarrollado un nuevo análogo de somatostatina, denominado SOM230, que tiene gran afinidad por cuatro subtipos de receptores de somatostatina y es muy efectivo para suprimir la liberación de hormona de crecimiento (HC). También se ha demostrado que inhibe la liberación de prolactina y sub unidad alfa en los adenomas clínicamente no funcionantes¹¹.

Los antagonistas de receptores de prolactina son

compuestos que se han desarrollado para inhibir los efectos proliferativos de la prolactina sobre tejidos como mama y próstata, observados en ratas transgénicas con prolactinomas¹².

CONCLUSIONES

El tratamiento indicado para todos los prolactinomas debe ser un agonista dopaminérgico.

La bromocriptina y la cabergolina son muy efectivos para reducir el tamaño del tumor y restablecer la función gonadal.

La bromocriptina debe ser utilizada siempre que se planifique un embarazo.

La cabergolina es mas cara que la bromocriptina pero es mas fácil de administrar, mejor tolerada y útil en pacientes que no responden a la bromocriptina.

La cirugía debe ser recomendada solo cuando el tratamiento farmacológico sea inefectivo, teniendo en cuenta que el éxito postoperatorio es muy bajo y que la hiperprolactinemia recurre en la mayoría de los casos.

TRATAMIENTO DE LOS TUMORES SECRETORES DE HORMONA DE CRECIMIENTO

La acromegalia es una patología ocasionada por exceso de hormona de crecimiento (HC) que proviene en la mayoría de los casos de un tumor hipofisario. A pesar que los jóvenes pueden estar afectados, la enfermedad predomina en personas de mediana edad y resulta en graves trastornos metabólicos y muerte prematura¹³.

El curso de la enfermedad es lento y progresivo, hay crecimiento de huesos y cartilagos que son causa de artralgias, puede haber atrapamiento de raíces nerviosas por engrosamiento de los tejidos, y síndrome del tunel carpiano¹⁴. Las consecuencias más graves de la enfermedad están ocasionadas por la hipertensión arterial, diabetes mellitus, apnea de sueño y enfermedad cardiovascular que aumentan en forma significativa la mortalidad con respecto a la población general.

El adenoma hipofisario responsable del exceso de HC es casi siempre un macroadenoma sin signos de compresión de estructuras vecinas y la cefalea que acompaña al cuadro clínico no tiene relación con el tamaño del tumor.

La acción estimulante de la HC está mediada por IGF-1 (factor de crecimiento insulínico tipo 1), cuya secreción es predominantemente hepática y su determinación es útil tanto para diagnóstico como para definir criterios de curación¹⁵. Con el desarrollo de análisis de laboratorio ultrasensibles (utilizando métodos radioinmunométricos) se ha demostrado que pacientes con acromegalia activa pueden tener

niveles bajos de HC y suprimir con glucosa a menos de 2 mg/L¹⁶, sin embargo los niveles de IGF-1 están elevados y este parámetro debe ser tomado como el verdadero marcador de enfermedad¹⁷.

El objetivo del tratamiento está dirigido a controlar la enfermedad suprimiendo la hipersecreción de HC, normalizar los niveles de IGF-1, reducir el tamaño del tumor y mejorar las patologías asociadas como diabetes, hipertensión y apnea de sueño¹⁸.

La mayoría de los pacientes con acromegalia son sometidos a cirugía transesfenoidal lo que puede resultar en mejoría si se trata de un microadenoma pero sólo entre 12 a 48 % de los macroadenomas normalizan los niveles de HC luego de la cirugía¹⁹.

Los resultados varían también en forma importante dependiendo de la experiencia del neurocirujano y utilizando criterios bioquímicos estrictos se puede decir que 80 % de los micro y menos del 50% de los macro están controlados cuando se reevalúan al año de la operación²⁰.

En estudios recientes se demuestra que la falla quirúrgica está relacionada con el incremento de mortalidad, la cual es dos veces mayor para los pacientes que permanecen activos después de este procedimiento²¹ y que este incremento de mortalidad puede reducirse si se logra bajar los valores de HC a menos de 1 o 2 mg/L acompañado de normalización de IGF-1²².

Cuando registramos los niveles de HC e IGF-1 en 20 pacientes acromegálicos que habían sido operados e irradiados en el Hospital Universitario de Caracas pudimos comprobar que en ningún caso la HC suprimía a menos de 2 mg/L con una carga de 75 gr de glucosa oral y que la IGF-1 estaba indefectiblemente elevada (datos presentados en el VIII Congreso Internacional de Patología Hipofisaria, Nueva York Junio 2003).

Los beneficios de la radioterapia en el tratamiento de la acromegalia se observan a largo plazo y aunque un 90% de los pacientes puede tener una HC menor de 5 mg/L, luego de 18 años de tratados los niveles de IGF-1 se normalizan solo en 20 % de los casos²³.

Los resultados con radiocirugía estereotáxica parecen alentadores ya que producen efectos más rápidos sobre la secreción de HC sin las consecuencias neuropsicológicas ocasionadas por la radiación convencional en los tejidos extrahipofisarios²⁴.

Los agonistas de dopamina son efectivos en el tratamiento de la acromegalia, aunque no con los resultados que se obtienen en los prolactinomas. Pueden mejorar los síntomas hasta en un 30 % de los pacientes y hay trabajos que demuestran 85 % de mejoría clínica con bromocriptina pero solo normalizaron IGF-1 menos del 20%. Los tumores que

co-secretan HC y prolactina responden mejor disminuyendo IGF-1 que los secretores de HC puros²⁵. La nueva generación de agonistas dopaminérgicos (cabergolina y quinagolide) debe ser tenida en cuenta cuando hay intolerancia a la bromocriptina²⁶.

Los antagonistas de hormona de crecimiento (Pegvisomant) son moléculas alteradas de HC donde se ha sustituido un solo aminoácido en la posición 120 y se han adherido polímeros de polietilenglicol para aumentar la vida media y reducir la inmunogenicidad. Se administra diariamente en inyecciones subcutáneas. Es efectivo para reducir los niveles de IGF-1 en 90 % de los casos y ya está aprobado por la FDA para el tratamiento de la acromegalia con el nombre de Somavert. Algunos efectos indeseables se relacionan con elevación reversible de transaminasas hepáticas y aumento del tamaño del tumor²⁷.

El octreótido es el primer análogo de somatostatina introducido al mercado para uso clínico. Inhibe la liberación de HC, glucagon e insulina. Se une con muy alta afinidad a receptores de somatostatina subtipos 2 y 5 y la presencia de estos receptores es indispensable para el éxito del tratamiento en acromegalia²⁸.

El efecto clínico de esta droga es rápido con mejoría de todos los síntomas y signos de la enfermedad y supresión de los valores de HC. La aplicación mensual de una ampolla de Sandostatin LAR intramuscular resulta en normalización de los niveles de IGF-1 en 60 % de los pacientes luego de seis meses de tratamiento con reducción del tamaño del tumor en un 30 % de los casos^{29,30}.

El SOM230 es un nuevo análogo de somatostatina que se une con gran afinidad a los receptores subtipo 1,2,3 y 5, suprimiendo la liberación de HC¹¹. Puede ser útil en los adenomas resistentes al octreótido que posean concentraciones muy bajas de receptores subtipo 2.

En el Hospital Universitario de Caracas realizamos un estudio clínico en 11 pacientes con acromegalia activa. Luego de probar tolerancia por cuatro semanas con octreótido subcutáneo, los tratamos con Sandostatin LAR(MR) por el lapso de seis meses³¹.

Los síntomas y signos referidos por los pacientes mejoraron y en algunos casos desaparecieron (cefaleas, sudoración, aumento de volumen de partes blandas). Hubo mejoría de la tensión arterial y franca disminución de los niveles de glucemia.

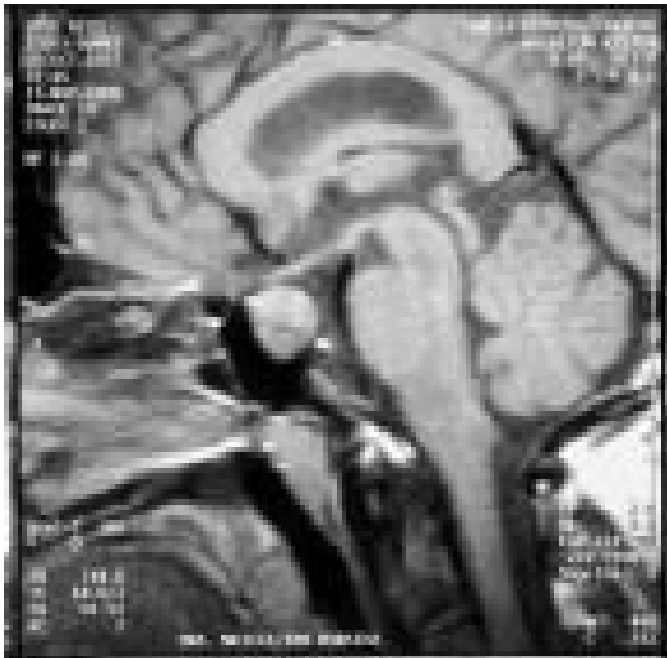
Los valores de HC promedio pre tratamiento fueron de 27,3 ng/mL y se obtuvo un descenso hasta 5,03 ng/mL en nueve de ellos al completar la sexta dosis de Sandostatin LAR.

Los niveles de IGF-1 registraron un promedio al inicio del tratamiento de 889 ng/mL con un descenso de los valores hasta 483 ng/mL en nueve pacientes a los seis meses de tratamiento. Las reacciones adversas como flatulencias, náuseas y esteatorrea fueron leves y cedieron sin modificar el tratamiento. En dos casos hubo que interrumpir la terapia porque desarrollaron litiasis biliar sintomática. En dos pacientes la reducción del tamaño del tumor a los seis meses de tratamiento fue sorprendente, solo observándose en la RMN un aracnoidocele secundario (Fig. 3).

los criterios de curación son actualmente más estrictos para esta enfermedad (32), debemos utilizar terapias individualizadas con el objetivo de normalizar los parámetros bioquímicos de manera rápida tratando de disminuir el tamaño del tumor y preservar el resto de la función hipofisaria.

A pesar que la cirugía es considerada como el principal método terapéutico, generalmente no alcanza estos objetivos, que son indicadores de mejoría significativa de la función cardíaca en pacientes acromegálicos³³.

Los análogos de somatostatina representan una



a



b

Figura 3. a. Adenoma secretor de hormona de crecimiento en un paciente masculino de 49 años. b. Respuesta al tratamiento con octreotide LAR(MR) durante seis meses. Corte sagital de RMN muestra que el tumor ha sido reemplazado por un aracnoidocele.

CONCLUSIONES

La acromegalia es una enfermedad crónica que aumenta en forma importante la mortalidad y se acompaña de efectos físicos y psíquicos devastadores. La hipersecreción de HC/IGF-1 establecen el diagnóstico y los estudios de imágenes demuestran casi siempre un macroadenoma hipofisario.

Considerando que estudios recientes indican que la mortalidad en la acromegalia está directamente relacionada con los niveles de HC e IGF -1 , y que

alternativa para aquellos acromegálicos que no han sido curados por la cirugía ni radioterapia, los que rechacen el tratamiento quirúrgico y como primera opción en todos los casos donde se considere que la cirugía ofrece pocas posibilidades de lograr remisión. Los agonistas de dopamina mantienen un lugar en el control de los síntomas relacionados con hipersecreción de HC, y posiblemente los antagonistas de hormona de crecimiento sean en el futuro próximo la mejor opción para mejorar la calidad de vida de estos pacientes³⁴.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ezzat, Shereen, Asa, Silvia : Current views on pathogenesis of pituitary tumors. *Curr Opin Endocrinol Diab* 2004;11:281-286.
2. Vance Mary Lee. Medical treatment of functional pituitary tumors: *Neurosurg Clin NA* 2003;14:81-87.
3. Mangupli Ruth. Tumores de Hipófisis : Manual de Diagnóstico y Tratamiento, julio 1994, No. de registro 3245. LILACS/CDROM 34ED
4. Mangupli Ruth. Prolactinomas en pacientes masculinos. *Rev José María Vargas (Venz)* 1985; IX:67-73.
5. Corsello SM, Ubertini G, Altomare M, Lovicu RM, Migneco MG, Rota CA, Colosimo C.. Giant prolactinomas in men: efficacy of cabergoline treatment. *Clin Endocrinol* 2003;58:662-770.
6. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *N Engl J Med* 1983;309:280-283.
7. Schlechte Janet. Prolactinoma. *N Engl J Med* 2003;349:2035-2041.
8. Molitch Mark. Dopamine Resistance of Prolactinoma: *Pituitary* 2003;6:19-27.
9. Molitch Mark E. Pathologic Hyperprolactinemia. *Endocrin Metab Clin North Am* 1992;21:877-900.
10. Missale C, Losa M, Boroni F, Giovanelli M, Balsari A, Spano PF : Nerve growth factor and bromocriptine: a sequential therapy for human bromocriptine – resistant prolactinomas . *Brit J Cancer* 1995; 72: 1397-99
11. Murray D Robert, Kiwon Kim, Ren SG, Lewis I, Weckbecker G, Bruns C, Melmed S. The novel somatostatin ligand (SOM 230) regulates human and rats anterior pituitary hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3027-3032.
12. Goffin V, Bernichtein S, Kayser C, Kelly PA. Development of new prolactin analogs acting as pure prolactin receptor antagonists. *Pituitary* 2003;6:89-95.
13. Melmed Sh. Acromegaly. *N Engl J Med* 1990;322:966-977.
14. Dons RF, Rosselet P, Pastakia B, Doppman J, Gorden P. Arthropathy in acromegalic patients before and after treatment: A long term follow up study. *Clin Endocrinol* 1988;28:515-524.
15. Chang-De, Moranville BM, Jackson IMD. Diagnosis and endocrine testing in acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;221:649-668.
16. Spagnoli A, Rosenfeld RG. The mechanisms by which growth hormone brings about growth . *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:615-631.
17. Freda PU. Pitfalls in the biochemical assessment of acromegaly. *Pituitary* 2003;6:135-140.
18. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med* 1993;86:293-299.
19. Jenkins D, O'Brien I, Johnson A, Shakespear R, Sheppard MC, Stewart PM. The BirminHCam pituitary database: Auditing the outcome of the treatment of acromegaly. *Clin Endocrinol* 1995;43:517-522.
20. Lisset CA, Peacey SR, Laing I, Tetlow L, Davis JRE, Shaalet SM. The outcome of surgery : The need for a specialist pituitary surgeon for all types of growth hormone(HC) secreting adenoma. *Clin Endocrinol* 1998;49:653-657.
21. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM. Does treatment of acromegaly affect life expectancy ? *Metabolism* 1995;44:1-5.
22. Holdaway Ian M, Raja C, Rajasoorya, Greg Gamble. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:667-674.
23. Barkan AI, Halasz I, Dornfeld KJ, Jaffe CA, Friberg RD, Chandler WF, Sandler HM. Pituitary irradiation is ineffective in normalizing plasma insulin like growth factor in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3187-3191.
24. Laws ER, Sheehan JP, Sheehan JM, Jagnathan J, Jane JA Jr, Oskouian R. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature. *J Neurocol* 2004;69:257-272.
25. Abs R, Verhelst J, Maiter D, Van Acker K, Nobels F, Coolens JL, Mahler C, Beckers A. Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients . *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:374-378.
26. Colao A, Ferone D, Marzullo P, DiSamo A, Cerbone G, Samacchiaro F, Cirillo S, Merola B, Lombardi G. Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:518-523.
27. Ben Shlomo, Anat, Vivien, Herman-Bonert, Melmed Shlomo. Pegvisomant: the role of a growth hormone receptor antagonist in the treatment of acromegaly. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 2004;11:276-80.
28. Lamberts SW, van der Lely A.J. Octreotide (Drug Therapy). *N Engl J Med* 1996;334:246-253.
29. Newman CB. Melmed S, George A, Torigian D, Duhaney M, Synder P, Young V, Klibanski A, Molitch ME, Gagel R, Sheeler L, Cook D, Malarkey W, Jackson I, Vance ML, Barkan A, Frohman L, Kleinberg DL. Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3034-3040.
30. Davies PH, Stewart SE, Lancrajan I, Sheppard MC, Stewart PM. Long term therapy with long-acting octreotide (Sandostatin LAR) for the management of acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:311-316.
31. Mangupli R, Lisette A, Ivett C, Paul C, de los Rios V, Luis CJ. Improvement of acromegaly after octreotide LAR treatment. *Pituitary* 2003; 6:29-34.
32. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K,

- Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:526-529.
33. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, Nicolai E, Ferone D, Florimonte L, Salvatore M, Lombardi G. Effects of one year treatment with octreotide on cardiac performance in patients with acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;84:17-23.
34. Clemmons DR, Chihara K, Freda PU, Ho KK, Klibanski A, Melmed S, Shalet SM, Strasburger CJ, Trainer PJ, Thomer MO. Optimizing control of acromegaly: integrating a growth hormone receptor antagonist into the treatment algorithm. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4759-4767.

UTILIDAD DE LA PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA PARA EL CÁLCULO DE LOS ÍNDICES DE SENSIBILIDAD A LA INSULINA Y SU IMPORTANCIA DIAGNÓSTICA EN EL SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS.

*Elsy M Velázquez-Maldonado**, *Yajaira J Monsalve V**, *Vanesa Villarroel***, *Gabriela Arata-Bellabarba***.

*Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes y Laboratorio de Neuroendocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Evaluar y comparar algunos índices de sensibilidad a la insulina a partir de los valores de glucemia e insulinemia obtenidos durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO) en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) categorizadas de acuerdo al índice de masa corporal (IMC).

Métodos: Treinta y cinco mujeres con diagnóstico de SOPQ y 45 controles sanas, en edad comprendida entre 18-35 años, fueron estudiadas. De acuerdo al IMC se categorizaron en normopeso, sobrepeso y obesa. Se calcularon los índices $HOMA_{IR}$, QUICKI e ISI-MF.

Resultados: La glucemia en ayunas y 30 minutos post carga fue significativamente más alta en la categoría SOPQ-Normo peso (NP) comparado con su control ($p > 0.001$). El área bajo la curva de glucosa (AUC-G), no mostró diferencias significativas entre las 3 categorías. Comparado con sus controles, la insulinemia en ayunas fue significativamente más alta solo en la categoría SOPQ-Np ($p < 0.01$). El área bajo la curva de insulina (AUC-I) aumentó significativamente en función del aumento del IMC tanto en el grupo control como en el grupo SOPQ, con valores significativamente más altos ($p < 0,001$) en todas las categorías de este grupo. El $HOMA_{IR}$ aumentó en relación con el incremento del IMC, sin embargo, el grupo SOPQ-Np mostró un valor significativamente más alto que su C-Np. ($p < 0,05$). El índice QUICKI disminuyó en relación al incremento del IMC en ambos grupos, sin embargo, las mujeres con SOPQ-Np mostraron un valor significativamente más bajo comparado con su control ($p < 0,01$). El índice ISI-MF disminuyó en función del IMC en ambos grupos; valores más bajos se obtuvieron en las 3 categorías de SOPQ. En el grupo control el $HOMA_{IR}$ se relacionó positivamente con el IMC, ICC y la CC mientras que el QUICKI e ISI-MF se relacionaron inversamente con las mismas variables; estas correlaciones no se obtuvieron en las mujeres con SOPQ.

Conclusiones: los índices de resistencia a la insulina, permiten demostrar tempranamente la presencia de resistencia a la insulina en las mujeres con SOPQ tanto obesas como no obesas.

Palabras clave: Prueba de tolerancia oral a la glucosa, índices de sensibilidad a la insulina, SOPQ.

ABSTRACT

Objective: To compare the insulin indexes obtained from oral glucose tolerance (OGTT) in polycystic ovary syndrome (PCOS).

Methods: Thirty-five PCOS women aged 18-35 years and 45 healthy control women were studied. Body mass index (BMI), waist circumference (WC), and waist-to-hip ratio were registered. According to BMI, women were categorized as lean (L:19-24.9), overweight (Ow:25-29.9) and obese (Ob:>30). Plasma glucose and insulin were measured at baseline and 30, 60 and 120 minutes after oral glucose load (75g). Homeostasis model assessment ($HOMA_{IR}$), quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) and insulin sensitivity index (ISI-MF) were calculated.

Results: Both fasting glucose and 30 minutes post glucose were significantly higher in lean PCOS women as compared with controls ($p < 0.001$). AUC-G did not show any significant difference between patients and controls. Fasting insulin was significantly higher only in lean PCOS women ($p < 0.01$). AUC-I, increased significantly as a function of BMI increment in both study groups, although higher values were observed in

Recibido: Agosto 2004; Aceptado: Octubre 2004

Dirigir correspondencia a: Gabriela Arata-Bellabarba: Apartado postal 522, Mérida-Venezuela. Fax:0274 2710436; e-mail:arabella@intercable.net.ve

PCOS women ($p < 0,001$). $HOMA_{IR}$ value increased concomitantly with BMI increase, however, lean PCOS showed a significant higher value than control group ($p < 0,05$). Both patients and controls showed lower values of QUICKI and ISI-MF index related to increments of BMI, however, lean PCOS women had a significant lower value than lean controls. Regression analysis in control group showed that $HOMA_{IR}$ was positively correlated with BMI, waist-to-hip ratio and waist circumference, while QUICKI e ISI-MF were inversely correlated with these variables. These correlations were not observed when analysis was performed in PCOS group. **Conclusions:** insulin sensitivity indexes appear to be useful for early detection of insulin resistance in both lean and overweight women with PCOS.

Key words: Oral glucose tolerance test, insulin sensitivity index, PCOS.

INTRODUCCIÓN

Diversos estudios han demostrado que además de la anovulación crónica e hiperandrogenismo, el síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) frecuentemente se asocia con resistencia a la insulina, la cual es independiente de la coexistencia de obesidad¹⁻⁴; sin embargo, la presencia de la misma aumenta el riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus y dislipidemia⁵⁻⁹. Además, la resistencia a la insulina se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar complicaciones crónicas como la enfermedad cardiaca arterioesclerótica e hipertensión arterial¹⁰⁻¹³. Por tanto, el diagnóstico temprano de la resistencia a la insulina en mujeres con SOPQ permite el tratamiento precoz de las anormalidades metabólicas.

El *clamp* euglucémico hiperinsulinémico es considerado como el principal método para evaluar la sensibilidad a la insulina in vivo, con una alta sensibilidad y especificidad¹⁴, pero es un procedimiento complicado y costoso; por lo que otros métodos han surgido, tales como: la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO), el modelo mínimo de Bergman¹⁵, el índice glucosa/insulina en ayunas¹⁶⁻¹⁷, los cuales han sido comparados y convalidados con una excelente correlación. La PTGO ha sido una de las pruebas de laboratorio más ampliamente utilizada para valorar la sensibilidad a la insulina por ser un método simple y de bajo costo. Además, a partir de esta prueba se han calculado diversos índices como el *Homeostatic Model Assessment* ($HOMA$)¹⁸⁻²⁰, el cual evalúa tanto la resistencia a la insulina ($HOMA_{IR}$) como la función secretoria de la célula β ($HOMA_{\beta}$); el *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI)²¹⁻²⁴ y el índice de sensibilidad a la insulina (ISI) de Matsuda-De Fronzo entre otros²⁵⁻²⁶; estos índices también han mostrado una buena correlación con el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico en estudios de comparación y convalidación²⁶.

Si se considera que el SOPQ es una entidad frecuente y que la PTGO es un método de laboratorio sencillo, de fácil aplicación en la práctica clínica ambulatoria,

se justifica su aplicación para la detección y tratamiento precoz de la resistencia a la insulina y las anormalidades de la tolerancia a la glucosa en mujeres portadoras de este síndrome. El objetivo del presente trabajo fue evaluar y comparar algunos índices de sensibilidad a la insulina a partir de datos de glucosa e insulina obtenidos durante la PTGO en mujeres con SOPQ categorizadas de acuerdo al índice de masa corporal (IMC).

MÉTODOS

Sujetos: Treinta y cinco mujeres con diagnóstico de SOPQ, con edades comprendidas entre 18-35 años y 45 controles sanas fueron seleccionadas de la consulta externa de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (Mérida-Venezuela). A todas las mujeres se les registró el índice de masa corporal (IMC) (Kg/m^2), la circunferencia de la cintura (CC) y el índice cintura:cadera (ICC). De acuerdo al IMC las mujeres se agruparon en 3 categorías: normopeso (Np; 18-24,9), sobrepeso (Sp; 25-29,9) y obesa (Ob; >30). El diagnóstico de SOPQ se realizó según los siguientes criterios: oligomenorrea, manifestaciones clínicas y/o bioquímicas de hiperandrogenismo (acne, hirsutismo; testosterona total $>1,1$ ng/mL) y ovarios con apariencia multiquística ($>8-10$ folículos con diámetro <10 mm) a la exploración con ultrasonido abdominal²⁷. Se excluyeron del estudio las mujeres con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hiperplasia adrenal congénita y otras endocrinopatías, así como aquellas que recibían tratamiento con drogas insulino-sensibilizantes o esteroides sexuales en los 2 meses previos al estudio.

Protocolo: A todas las mujeres se les realizó una PTGO estándar con 75g de glucosa, previa preparación con una dieta contentiva de 150g de hidratos de carbono por 3 días. Se tomaron muestras de sangre venosa para determinación de glucosa e insulina a los 0, 30, 60 y 120 minutos post carga de glucosa oral. En el plasma obtenido se cuantificó la glucosa en autoanализador ABA-100 por el método enzimático de glucosa oxidasa y la insulina por

radioinmunoensayo (DPC, USA). Con los resultados de la glucemia e insulinemia obtenidos durante la PTGO se calcularon el área bajo la curva de la glucosa (AUC-G) como expresión integrada de la concentración de glucosa durante la PTGO y el área bajo la curva de insulina (AUC-I) como expresión integrada de la concentración de insulina durante la PTGO según método previamente descrito²⁸; los índices de sensibilidad a la insulina: se obtuvieron de la siguiente forma:

HOMA_{IR}: Glucosa ayunas (mmol/L) x Insulina ayunas (μU/mL)/22,5;

QUICKI: 1/(log insulina + log glucosa).

ISI Matsuda-DeFronzo: 10000/√(Glucosa ayunas x Insulina ayunas) x (GxI)*; * concentración promedio de glucosa e insulina durante la PTGO.

Análisis estadístico: Se calculó el promedio y error estándar de la media (ES) de cada una de las variables. La comparación entre los grupos se realizó por análisis de varianza ANOVA y t de Student. La interrelación entre variables antropométricas y metabólicas y los índices de sensibilidad a la insulina se analizaron por el modelo de regresión lineal. Un valor de p<0,05 fue utilizado para indicar significación estadística.

RESULTADOS

Como se muestra en la tabla I, no se observaron diferencias significativas en la edad e IMC entre SOPQ y control en cada una de las categorías. Las mujeres con SOPQ mostraron un ICC significativamente más alto en las categorías de normopeso y sobrepeso (p<0,05), mientras que en la categoría de obesidad, este valor no mostró diferencias significativas comparado con su grupo control.

La glucosa plasmática tanto en ayunas como 30 minutos post carga de glucosa fue significativamente más alta en el grupo con SOPQ normopeso comparado con el grupo control (p<0.001) mientras que en las categorías de sobrepeso y obesas no se observaron variaciones significativas. La

concentración integrada de glucosa durante la PTGO expresada como AUC-G no mostró diferencias significativas entre los grupos estudiados (Fig. 1).

La insulinemia en ayunas fue significativamente más alta solo en el grupo SOPQ normopeso comparado con su respectivo control (P<0.01). La respuesta de insulina plasmática post carga de glucosa fue más alta en todas las categorías del SOPQ comparado con los controles, sin embargo, la respuesta de insulina a los 30 minutos fue significativamente mas alta en todas las categorías del grupo SOPQ (p<0,001). El AUC-I, como expresión de la secreción integrada de insulina durante la PTGO, aumentó significativamente como una función del aumento del IMC tanto en el grupo control como en las pacientes con SOPQ, con valores significativamente más altos (p<0,001) en todas las categorías del grupo SOPQ comparado con sus respectivos controles (Fig. 2).

Los índices de resistencia a la insulina se presentan en la tabla II. El HOMA_{IR} como expresión de resistencia a la insulina, aumentó en relación con el incremento del IMC tanto en el grupo control como en el grupo SOPQ, sin embargo, comparado con su grupo control, las pacientes con SOPQ normopeso mostraron un valor significativamente más alto (p<0.05). Similar al HOMA_{IR}, el índice QUICKI, como expresión de sensibilidad a la insulina, disminuyó en relación al incremento del IMC en pacientes y grupo control, sin embargo, las mujeres con SOPQ normopeso mostraron un valor significativamente mas bajo comparado con su control (P<0,01). El índice ISI-MF, como expresión de sensibilidad a la insulina, disminuyó en función del incremento del IMC en ambos grupos; valores significativamente más bajos fueron observados en pacientes con SOPQ, no solo en el grupo normopeso sino también, en el grupo con sobrepeso y obesidad (p<0,001; p<0,01; p<0,01 respectivamente).

En las mujeres control el HOMA_{IR} se relacionó positivamente con el IMC, ICC y CC mientras que el QUICKI e ISI-MF se relacionaron inversamente con las mismas variables (Tabla III). Este tipo de

Tabla I. Características antropométricas de las mujeres en estudio

	Np-C (15)	Np-OPQ (10)	Sp-C (10)	Sp-OPQ (12)	Ob-OPQ (21)	Ob-OPQ (19)
Edad (años)	21,30 ± 0,80	21,90 ± 1,20	22,40 ± 1,90	22,70 ± 1,90	25,5 ± 1,30	23,80 ± 1,60
IMC (kg/m ²)	20,93 ± 0,45	22,72 ± 0,79	27,99 ± 0,51	27,58 ± 0,40	32,21 ± 0,40	31,92 ± 0,44
Cintura (cm)	65,70 ± 0,90	72,60 ± 1,50*	79,10 ± 1,50	80,80 ± 1,40	89,80 ± 1,60	90,10 ± 1,60
ICC	0,72 ± 0,01	0,76 ± 0,02**	0,76 ± 0,01	0,81 ± 0,02**	0,79 ± 0,01	0,82 ± 0,02

Np: normopeso • Sp: sobrepeso • Ob: obesa • C: control • OPQ: síndrome ovario poliquístico

*p<0,0001 **p<0,05 Vs. control

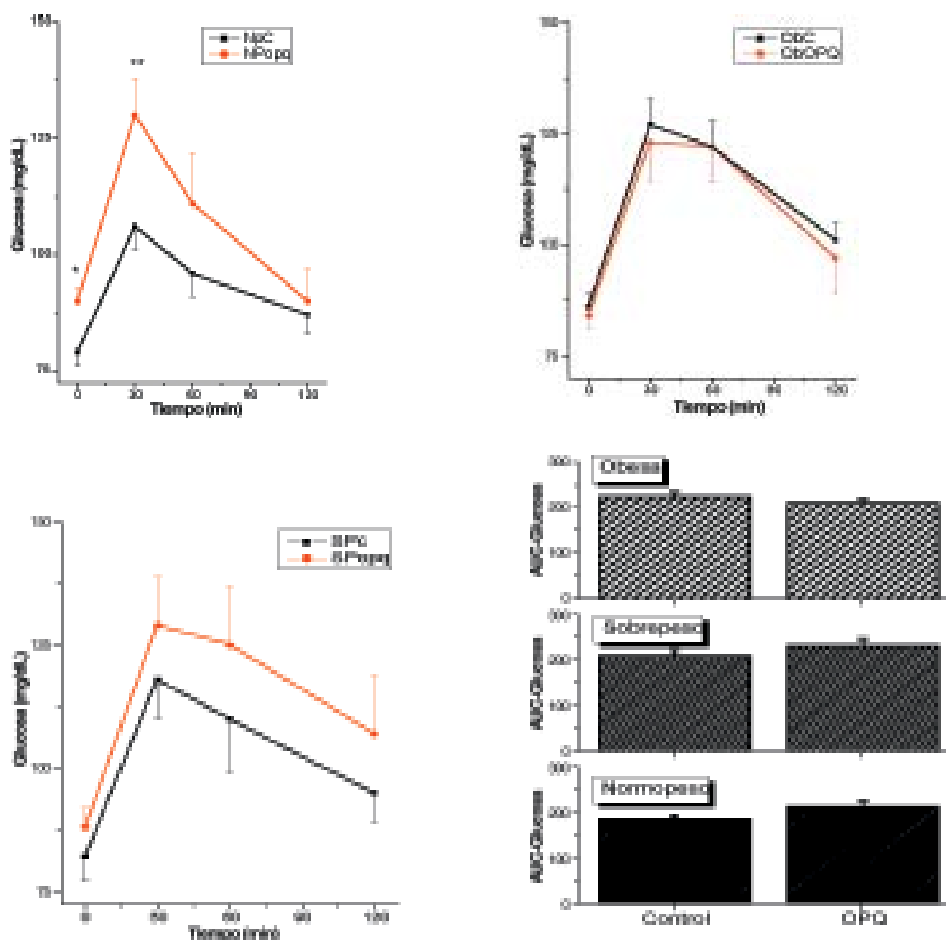


Figura 1. Respuesta de glicemia a la prueba de PTGO en mujeres con normo peso (Np), sobrepeso (Sp) y obesas (Ob) con ovario poliquístico (OPQ) y controles (C). * $p < 0,0001$ ** $p < 0,05$. OPQ vs Control.

Tabla II. Índices de sensibilidad insulínica obtenidos a partir de la PTGO

	Np-C	Np-OPQ	Sp-C	Sp-OPQ	Ob-C	Ob-OPQ
HOMA _{IR}	1,854 ± 0,184	3,460 ± 0,465*	3,151 ± 0,566	3,577 ± 0,449	4,439 ± 0,525	5,723 ± 1,046
QUICKI	0,353 ± 0,005	0,325 ± 0,008*	0,329 ± 0,008	0,321 ± 0,005	0,314 ± 0,005	0,303 ± 0,006
ISI-MF	5,229 ± 0,467	2,599 ± 0,489**	3,309 ± 0,381	2,308 ± 0,238	2,233 ± 0,212	1,683 ± 0,212

$p < 0,005$ ** $p < 0,0001$ - $p < 0,05$ Control vs OPQ

asociación no se obtuvo en las mujeres con SOPQ.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se muestran los resultados de tres índices de sensibilidad a la insulina obtenidos a través de los resultados de glucosa e insulina durante la PTGO en mujeres con SOPQ con diferentes grados de masa corporal. Nuestros resultados confirman que en las mujeres con SOPQ existe una resistencia a la insulina demostrable a través del incremento de los valores de HOMA_{IR} y de la disminución de los índices QUICKI y ISI-MF, de particular importancia en la condición de normopeso en la cual ya se

demuestra un valor significativamente diferente respecto a mujeres sanas con normopeso, lo que apoya lo descrito previamente en otros estudios, indicando que la resistencia a la insulina en esta condición es un hallazgo frecuente independientemente de la coexistencia de obesidad²⁹⁻³². Contrario a nuestros resultados, en el estudio de Vrbíková y cols³³, el valor del HOMA_{IR} fue significativamente más alto solo en las mujeres obesas, sin embargo, en ese estudio, las mujeres consideradas como no obesas tenían un IMC < 27 Kg/m², el cual fue considerado como sobrepeso en nuestro trabajo. Similarmente, otros estudios publicados han fallado en la

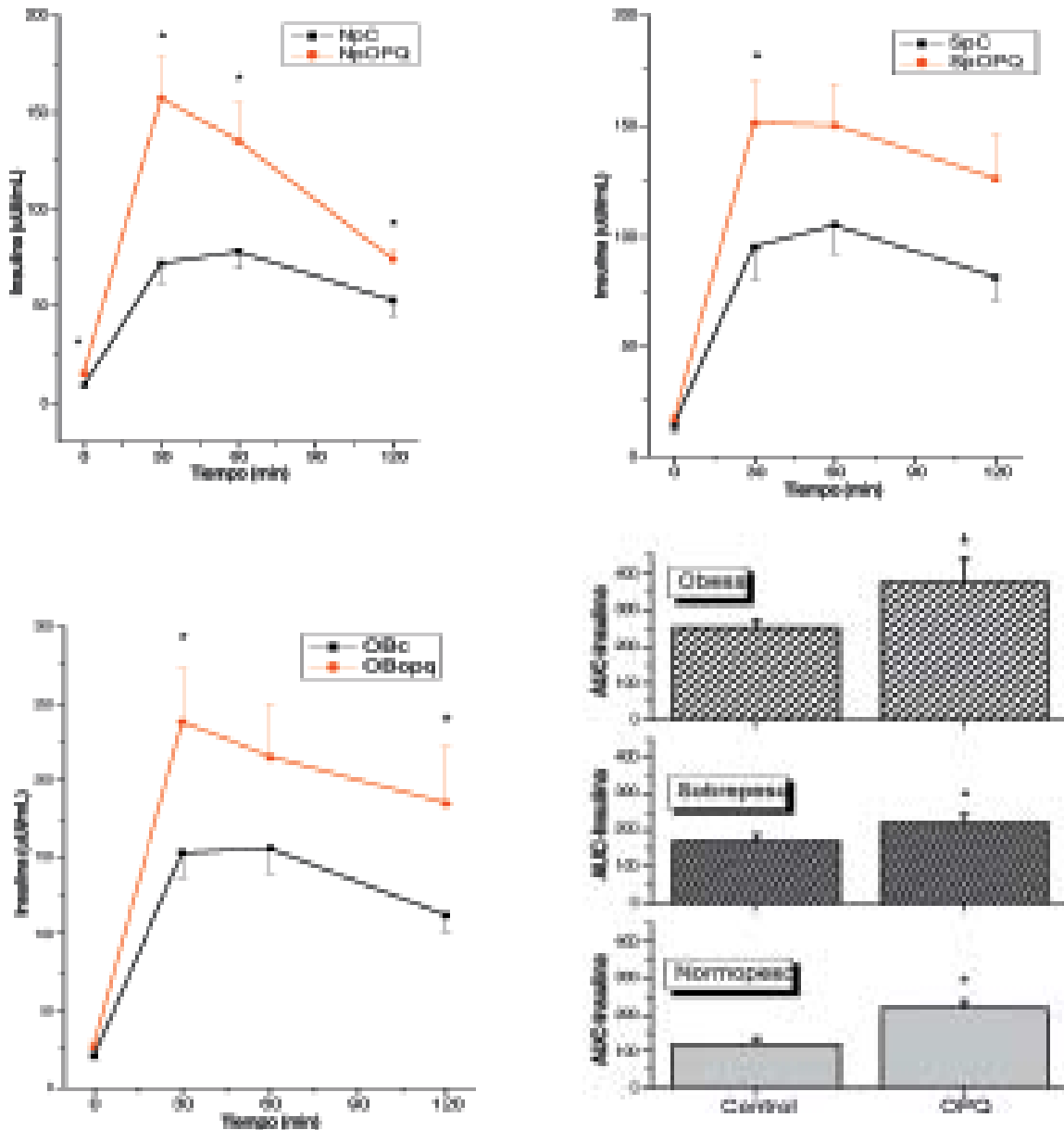


Figura 2. Respuesta de insulina a la prueba de PTOG en mujeres con normo peso (Np), sobrepeso (Sp) y obesas (Ob) con ovario poliquístico (OPQ) y controles (C). * $p < 0,0001$ ** $p < 0,05$. OPQ vs Control.

categorización de las pacientes, particularmente, en la correcta discriminación entre normopeso y sobrepeso³⁴⁻³⁶, lo cual podría ignorar las alteraciones metabólicas tempranas y retrasar su diagnóstico precoz en mujeres con sobrepeso. A pesar de la controversia sobre la aplicación clínica de este índice para el diagnóstico de resistencia a la insulina en mujeres con SOPQ, estudios recientes sugieren su aplicación para la evaluación y seguimiento de pacientes bajo tratamiento con insulinosensibilizantes³⁷⁻³⁸, antiandrógenos³⁹, opioides⁴⁰ y progestágenos⁴¹.

El índice QUICKI, indicador de la sensibilidad a la insulina, ha sido aplicado básicamente para la

Tabla III. Correlaciones entre los índices: $HOMA_{IR}$, QUICKI e ISI-MF con las variables antropométricas en mujeres sin OPQ.

	IMC	ICC	CC
$HOMA_{IR}$	0,645**	0,345*	0,616**
QUICKI	-0,722**	-0,342*	-0,653**
ISI-MF	-0,768**	-0,345*	-0,693**

* $p < 0,05$ ** $p < 0,0001$

evaluación diagnóstica y seguimiento terapéutico de pacientes diabéticos y en mujeres con SOPQ^{23,42}. La aplicación de este índice en nuestro estudio permitió

demostrar una menor sensibilidad a la insulina en mujeres con SOPQ no obesas, facilitando así el diagnóstico temprano de esta anormalidad metabólica. El índice de sensibilidad de Matzuda y De Fronzo difiere de los anteriores porque toma en cuenta el valor promedio de la glucosa e insulina durante la PTGO²⁵⁻²⁶. Poco se conoce de la aplicación de este índice en el SOPQ. En este estudio, este índice permitió demostrar diferencias en la sensibilidad a la insulina tanto en las mujeres con SOPQ normopeso como con sobrepeso. Es interesante señalar que la insulina en ayunas y por ende, el valor del HOMA_{IR} y QUICKI, pueden mostrar valores normales en muchas mujeres con SOPQ y es la respuesta insulinémica a la glucosa lo que permite muchas veces demostrar el hiperinsulinismo secundario a la resistencia insulínica en estas pacientes, por lo tanto, en pacientes a quienes se les realice la PTGO, la aplicación del índice ISI-MF podría tener mayor poder para detectar anormalidades metabólicas precozmente en esta condición patológica, particularmente en las pacientes delgadas y con sobrepeso. Es bien conocido que la obesidad es un factor patogénico para el desarrollo de resistencia a la insulina y cuando coexiste en el SOPQ, magnifica este desorden metabólico, sin embargo, la distribución de la grasa corporal con predominio abdominal ha sido considerado como un marcador clínico de resistencia a la insulina en el síndrome metabólico⁴² y en el SOPQ³⁴. Al considerar la interrelación entre los índices de resistencia a la insulina y variables antropométricas, tanto el IMC como ICC y CC se relacionaron significativamente con los mismos, sin embargo, la CC mostró una correlación tan fuerte como el IMC ratificando que la CC, indicador clínico de la distribución central de la grasa, está estrechamente vinculado con la resistencia a la insulina. Uno de los estigmas físicos de las mujeres con SOPQ, aun en la condición de normopeso, es un exceso de grasa y un déficit de masa magra⁴³. Aún en ausencia de obesidad, este patrón de grasa corporal es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, posiblemente por aumentar la movilización de ácidos grasos determinando resistencia a la insulina⁴⁴ y otras alteraciones metabólicas, principalmente anormalidades en el metabolismo de las lipoproteínas caracterizadas por hipertrigliceridemia en ayunas y en estado post-prandial⁸. En conclusión, la aplicación de los índices de resistencia a la insulina calculados a partir de los resultados de glucemia e insulinemia en ayunas o en respuesta a la carga oral de glucosa, permite demostrar tempranamente la presencia de resistencia a la insulina en las mujeres con SOPQ tanto obesas

como no obesas y podría ser útil no solo para el diagnóstico de resistencia a la insulina sino también, como un medio para evaluar la respuesta terapéutica al tratamiento insulino-sensibilizante en estas pacientes. Algunas pacientes con SOPQ no obesas presentan normoinsulinemia en ayunas, por tanto, el cálculo del índice HOMA_{IR} y QUICKI podría indicar resultados normales. En este grupo de mujeres, el cálculo del índice Matzuda-De Fronzo podría ser útil para demostrar resistencia a la insulina en etapas tempranas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-116.
2. Dunaif A, Hoffmann AR, Scully RE. Clinical, biochemical, and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans and masculinization. *Obstet Gynecol* 1985;66:545-568.
3. Holte J. Disturbance in insulin secretion and sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Balliere's Clin Endocrinol* 1996;10:221-247.
4. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-359.
5. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjanski A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and / or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499-510.
6. Holte J, Bergh T, Berne C. Enhanced early insulin response to glucose I in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1052-1058.
7. Pirwani IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoproteins fractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol* 2001;54:447-453.
8. Velázquez EM, Bellabarba GA, Mendoza S, Sanchez L. Postprandial triglyceride response in patients with polycystic ovary syndrome: relationship with waist-to-hip ratio and insulin. *Fertil Steril* 2000;74:1159-1163.
9. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome: relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995;96:520-527.
10. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2000;52:595-600.

11. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956-65: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57:505-513.
12. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, Baron AD. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;103:1410-1415.
13. Goodarzi MO, Erickson E, Port SC, Jennrich R I, Korenman SG. Relative impact of insulin resistance and obesity on cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2003;52:713-719.
14. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-E223.
15. Bergman R, Finegood D, Ader M: Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrin Rev* 1998;6:45-86.
16. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-2698.
17. Soonthornpun S, Woranwong S, Thamprasit A. A novel insulin sensitivity index derived from oral glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1019-1023.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
19. Bonora E, Targher G, Alberich M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the valuation of insulin sensitivity. *Studies in subjects with several degree of glucose tolerance insulin sensitivity. Diabetes Care* 2000;23:57-63.
20. Taverna MJ. Homeostatic Model Assessment (HOMA). *Asociación Latinoamericana de Diabetes*. 2002;10:8-17.
21. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-2410.
22. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horacova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by a simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:144-147.
23. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza E. QUICKI Is useful for following improvements in insulin sensitivity after therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2906-2908.
24. Quon MJ. QUICKI is a useful and accurate index of sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:949-950.
25. Matsuda M, De Fronzo RA. In vivo measurement of insulin sensitivity in humans. In *clinical research in diabetes and obesity. Part I: methods, assessment and metabolic regulation*. Druznin B, Rizza R, Eds. Totowa, NJ, Humana Press 1997, p 23- 65.
26. Matsuda M, De Fronzo RA. Insulin Sensitivity indexes obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-1470.
27. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
28. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP. Hyperinsulinemia in a population at high risk for non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1986;315:220-224.
29. Dunaif A, Segal KR, Futterwet W, Dobrjanski A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174.
30. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-169
31. Ducluzeau PH, Cousin P, Malvoisin E, Bornet H, Vidal H, Laville M, Pugeat M. Glucose to insulin ratio rather than sex hormone binding globulin and adiponectine levels is best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3626-3631.
32. Creswell J, Fraser RB, Bruce C, Egger P, Phillips D, Barker DJ. Relationship between polycystic ovaries, body mass index and insulin resistance. *Act Obst Gynaecol Scand* 2003;82:61-64.
33. Vrbíková J, Bendlová B, Hill M, Vanková M, Vondra K, Stárka L. Insulin sensitivity and b-cell function in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2002;25:1217-1222.
34. Remsberg KE, Talbott EO, Zborowski JV, Evans R, Mc Hugh- PK. Evidence for competing effects of body mass, hiperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:479-488.
35. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Jennigs PE, Atkin SL. The biological variation of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1560-1562.
36. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syn-

- drome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1017-1023.
37. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve SL. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:520-525.
38. Ibañez L, Ong K, Ferre A, Amin R, Dunger D, Zegher F. Low dose flutamide-metformin therapy reverses insulin resistance and reduces fat mass in nonobese adolescents with ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;88:2600-2606.
39. Ibañez L, Valls C, Cabré S, de Zegher F. Flutamide-metformin plus ethinilestradiol-drospirenona for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: the key role of early, low-dose flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4716-4720.
40. Fruzzetti F, Bersi Ch, Parrini D, Ricci C, Genazzani AR. Effect of long term naltrexone treatment on endocrine profile, clinical features, and insulin sensitivity in obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77:936-944.
41. Bagis T, Gokcel A, Zeyneloglu HB, Tarem E, Kilicdag EB, Haydardeoglu B. The effects of short term medroxyprogesterone acetate and micronized progesterone on glucose metabolism and lipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: A prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4536-4540.
42. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002;77:1095-1105.
43. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1255-1260.
44. McFarlane SI, Banergi M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-718.

Agradecimiento

Este trabajo fue financiado por el Consejo de desarrollo Científico Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes, proyecto: M-691-00-EM-B.

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON RADIOYODO EN EL HIPERTIROIDISMO.

Mariela Sánchez A, Yajaira Zerpa de Miliani, Mariela Paoli de Valeri, *José Rafael Salinas, *Gabriela Arata de Bellabarba.

Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina, Universidad de Los Andes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela. *Unidad de Medicina Nuclear, Departamento de Imagenología. Universidad de Los Andes, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela. **Laboratorio de Neuroendocrinología, Departamento de Fisiopatología, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la efectividad de los métodos de cálculo de la dosis de radioyodo, así como las dosis utilizadas en el tratamiento del hipertiroidismo.

Métodos: Se revisaron 46 historias de pacientes con hipertiroidismo, 29 con bocio difuso tóxico (BDT) y 17 con bocio nodular tóxico (BN), tratados con radioyodo en la Unidad de Medicina Nuclear desde Enero de 1984 hasta Enero de 2004. Se planteó el hipotiroidismo a los 3 meses post-terapia como criterio de cura y efectividad.

Resultados: De los pacientes con BDT, el 26,9% presentó hipotiroidismo a los 3 meses y el 44% a los 12 meses. La mayoría de los pacientes que recibieron dosis calculadas según el método Quimby Marinelli lograron hipotiroidismo a los 3 meses ($p < 0,01$) y se asociaron con dosis altas de radioyodo ($p < 0,01$), en comparación con los otros métodos (Marinelli 404 y Marinelli 680). La mayoría de los pacientes que permanecieron hipertiroides fueron tratados con dosis bajas de radioyodo (< 10 mCi). El análisis de regresión lineal demostró que la dosis administrada de radioyodo tuvo mayor relación con la efectividad del tratamiento que el método de cálculo de la misma ($p < 0,005$). En los pacientes con BN no se encontró diferencia entre los métodos de cálculo y la dosis administrada en relación a la efectividad del tratamiento.

Conclusiones: Los resultados demostraron que el método de Quimby Marinelli y sobre todo, las dosis altas de radioyodo tuvieron la mayor efectividad en el tratamiento del BDT.

Palabras claves: Hipertiroidismo, hipotiroidismo, métodos de cálculo, dosis de radioyodo.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of the different methods to calculate the ^{131}I doses and the final doses used on the treatment of the hyperthyroidism.

Methods: Forty six clinical records from patients with hyperthyroidism who received ^{131}I therapy in the Nuclear Medicine Unit, were reviewed; 29 had toxic diffuse goiter (TDG) and 17 had toxic nodular goiter (TNG). The information about the follow up at 3, 6 and 12 months after therapy was obtained. Getting hypothyroidism in 3 months after therapy was taken as cure criterion and effectiveness of the treatment.

Results: Among the patients with TDG, the 27% showed hypothyroidism in 3 months and the 45% in 12 months. A high percentage of patients treated with the Quimby-Marinelli method to calculate the ^{131}I , showed hypothyroidism in 3 months ($p < 0,01$); this method was associated with high doses of ^{131}I ($p < 0,01$). The patients who remained with hyperthyroidism received low doses. The lineal regression analysis showed that the doses administered, instead of the method of calculation, had the major relation with the effectiveness of the treatment ($p < 0,005$). There were not differences between the different methods of calculation and doses of ^{131}I in the patients with TNG.

Conclusions: These results showed that the Quimby-Marinelli method and the high doses of ^{131}I had the best effectiveness in the hyperthyroidism treatment.

Key words: hyperthyroidism, hypothyroidism, methods of calculation, ^{131}I doses.

Recibido: Octubre 2004; Aceptado: Diciembre 2004

Dirigir correspondencia a: Dra. Mariela Sánchez A.: correo: msanchez_antolinez@hotmail.com. Calle 3, N° 32, Unidad Vecinal. San Cristóbal. Tlf: 0276-3471280

INTRODUCCIÓN

El hipertiroidismo constituye una entidad nosológica frecuente, caracterizada por el conjunto de signos y síntomas secundarios a la exposición de niveles aumentados de hormonas tiroideas, producto del incremento de su síntesis y/o liberación por parte de la glándula tiroidea^{1,2}. El diagnóstico temprano además del tratamiento oportuno y adecuado debe ser uno de los objetivos fundamentales para evitar la comorbilidad asociada, entre las que podemos citar las enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales y músculo esqueléticas³.

El hipertiroidismo tiene una prevalencia mayor en el sexo femenino respecto al masculino 4-10:1, siendo en la mujer del 2,7% y en el hombre del 0,2%. Es causado principalmente por Enfermedad de Graves Basedow en un 60-80% de los casos, por el Bocio Multinodular Tóxico en un 10-30% y por el Adenoma Tóxico entre un 2-10%⁴.

El radioyodo empieza a usarse como terapia en el hipertiroidismo desde 1941⁵ y se ha venido usando frecuentemente en las últimas cinco décadas. Aún cuando el yodo posee varios isótopos radiactivos, el I^{131} es el más utilizado, ya que su vida media es de 8 días y el 99% de su radiación decae en 56 días. El I^{131} es atrapado con rapidez y eficacia por la glándula tiroidea, incorporándose a los yodoaminoácidos para luego depositarse en el coloide a partir del cual se libera con lentitud⁶. La emisión de partículas β lleva a una destrucción de las células parenquimatosas de la glándula con desaparición del coloide y posterior fibrosis⁷. Actualmente está indicado en el tratamiento del hipertiroidismo con captaciones altas de I^{131} , en el adulto mayor cuando existen manifestaciones cardiovasculares que contraindiquen el tratamiento quirúrgico, en presencia de bocios pequeños (hasta grado II) y también en el hipertiroidismo recidivante postquirúrgico^{8,9}. Para algunos autores es de primera elección en adultos con Enfermedad de Graves Basedow⁹.

Uno de los objetivos de la terapia con radioyodo es obtener la cura del hipertiroidismo con una sola dosis¹⁰. En ese sentido, para obtener la dosis óptima de I^{131} a utilizar, se han desarrollado diferentes ecuaciones para el cálculo de la misma, basándose en el principio de alcanzar la menor dosis necesaria para llevar al paciente a un estado de eutiroidismo o de hipotiroidismo, bien sea con dosis fijas (altas o bajas) o con dosis variables en las que se toma en cuenta el tamaño de la glándula, la captación del yodo, la vida media efectiva del isótopo y la severidad del hipertiroidismo^{9,11}. Esto ha llevado a la propuesta de diferentes fórmulas que se han ido modificando según los resultados obtenidos, a partir

de la ecuación ideada por Marinelli y cols en 1948⁷. Como criterio de cura del hipertiroidismo se ha utilizado la aparición post-tratamiento del hipotiroidismo y el eutiroidismo^{11,12}, aunque según otros autores, los pacientes eutiroides, con frecuencia, presentan recidiva de la enfermedad, por lo que recomiendan utilizar solo al hipotiroidismo como criterio de cura¹³.

A partir de estos estudios, se ha podido demostrar que usualmente las dosis bajas (menores de 80 microcuries/gr) cursan con bajo porcentaje de hipotiroidismo y una alta incidencia de recaída del estado hipertiroideo, mientras que dosis altas (mayores de 150 microcuries/gr) incrementan la incidencia del hipotiroidismo a corto plazo, reduciendo la recidiva y por lo tanto la comorbilidad asociada^{9,11,14}.

El tratamiento ideal del hipertiroidismo debería permitir el control rápido y definitivo de la enfermedad sin complicaciones atribuibles a la terapia. Se considera al radioyodo como una alternativa terapéutica definitiva eficaz, de bajo costo, con menores complicaciones asociadas a su uso en comparación con la cirugía y una buena relación costo/beneficio¹⁵, y se ha observado una tendencia al uso de dosis progresivamente altas (mayores de 15 mCi)¹⁴.

En vista de que en nuestro medio no se han realizado estudios de seguimiento que pongan en evidencia el método ideal para calcular la dosis de I^{131} a administrarse, con el objeto de evitar las recidivas, la exposición a nuevas y más altas dosis de I^{131} e intervenciones quirúrgicas como consecuencia del fracaso de la terapia administrada, nos propusimos evaluar la efectividad de los diferentes métodos de cálculo y las dosis de I^{131} utilizados en pacientes diagnosticados con Hipertiroidismo en los últimos 20 años en la Unidad de Medicina Nuclear de la Universidad de los Andes - Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

MÉTODOS

Se revisaron 180 historias clínicas archivadas en el registro de la Unidad de Medicina Nuclear de pacientes que recibieron terapia con I^{131} ; se descartaron 66 historias de pacientes con carcinoma de tiroidea, 15 de adenoma pretóxico, 8 de pacientes con tiroidectomía previa y 45 de hipertiroidismo por no tener un registro adecuado del seguimiento post-terapia. En definitiva, se incluyeron 46 historias, 29 de pacientes con diagnóstico de bocio difuso tóxico (BDT-Enfermedad de Graves Basedow) y 17 de bocio nodular tóxico tratados con I^{131} . De las 29 historias de pacientes con BDT, en 26 hubo seguimiento a los

3 meses de haber recibido la terapia, las cuales fueron analizadas con respecto al método de cálculo y la dosis recibida. Además se encontró seguimiento a los 6 meses en 12 pacientes y al año en 13 pacientes. En este seguimiento no se incluyeron aquellos casos que ya habían logrado el hipotiroidismo previamente.

Se extrajo la información correspondiente a datos de identificación y demográficos, diagnóstico, método utilizado para el cálculo de la dosis, dosis administrada y tiempo en el que se presentó el hipotiroidismo. Para evaluar la efectividad de los métodos de cálculo y las dosis administradas de I¹³¹ se consideró como criterio de cura la aparición de hipotiroidismo a los 3 meses, teniendo como rangos de referencia para TSH y T4L los establecidos en los estuches comerciales utilizados.

En la Unidad de Medicina Nuclear se utilizaron los siguientes métodos para el cálculo de la dosis:

1. Fórmula de Marinelli: (Marinelli 404)⁷:

$$\text{Dosis} = 404 \times \text{peso} \times 1 / \text{VME} \times 1 / \% \text{ Max Capt } I^{131}$$
2. Fórmula de Marinelli Modificada: (Marinelli 680)⁷

$$\text{Dosis} = 680 \times \text{peso} \times 1 / \text{VME} \times 1 / \% \text{ Max Capt } I^{131}$$
, donde el $\sqrt[3]{\text{Peso} = 0.324 \times S^3}$ y la superficie es calculada por planimetría K + E Mod 620015 Keuffel and Esser CO. Alemania.
3. Fórmula modificada de Quimby – Marinelli¹⁶:

$$\text{Dosis} = 300 \text{ Gy} \times \text{Vol (ml)} \times 22.5 / \% \text{ Capt Max.} \times \text{VME}$$

Donde:
 Volumen tiroideo = (Longitud x Transverso x Antero-posterior) x $\pi/6$
 Gy: dosis de irradiación en grays.
 Vol (ml): volumen glandular en mililitros determinado por ultrasonografía
 % Capt Max: porcentaje de captación máxima de I¹³¹ determinado por curva de captación hasta de 72 horas.
 VME: vida media efectiva del isótopo en el paciente.
 22.5: factor de irradiación beta.
 404: factor de irradiación de 5.000 rads. = 50 Gy
 680: factor de irradiación 10.000 rads. = 100 Gy

Se utilizó para la Curva de Captación de I¹³¹ el espectrómetro gamma monoclonal Baird-Atomic modelo 530 y sonda detectora nuclear Chicago con cristal INa con valores normales de referencia de captación de 15 a 45% en 24 horas.

En el bocio nodular, la dosis administrada de I¹³¹ fueron determinadas de dos formas, calculada por alguno de los métodos mencionados, o bien, sin realizar cálculo, dando una dosis fija de 12 o de 20 mCi.

Los datos de las variables continuas se presentan en promedio \pm desviación estándar y las categóricas en número y porcentaje. Se determinaron el número y porcentaje de pacientes que lograron los criterios de cura y se compararon mediante la aplicación del Chi² o el test de Fisher. Las relaciones entre las variables estudiadas se establecieron mediante la aplicación del análisis de regresión lineal. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la tabla I se muestran los datos clínicos de los 46 casos revisados con hipertiroidismo; la edad promedio fue de $46,1 \pm 14,6$ años de edad, de los cuales la mayoría pertenecían al sexo femenino (93,5%), tal y como se describe en la literatura. De estos, el 63% (29 pacientes) eran portadores de bocio difuso tóxico con una edad promedio de $41 \pm 12,8$ años, 27 eran del sexo femenino y 2 del masculino. De los 17 pacientes portadores de bocio nodular tóxico con una edad promedio de $54,8 \pm 13,6$ años de edad, 16 pertenecían al sexo femenino y apenas 1 al masculino.

En la Fig. 1 se muestra la relación entre el método de cálculo de la dosis de I¹³¹ y la función tiroidea para

Tabla I. Distribución de los casos revisados según su diagnóstico, edad y sexo.

Diagnóstico	N°	(%)	Edad (X \pm DE)	Sexo: N° (%)	
				F	M
Bocio Difuso Tóxico	29	(63,0)	41,0 \pm 12,8	27 (58,7)	2 (4,3)
Bocio Nodular Tóxico	17	(37,0)	54,8 \pm 13,6	16 (34,8)	1 (2,2)
Total	46	(100,0)	46,1 \pm 14,6	43 (93,5)	3 (6,5)

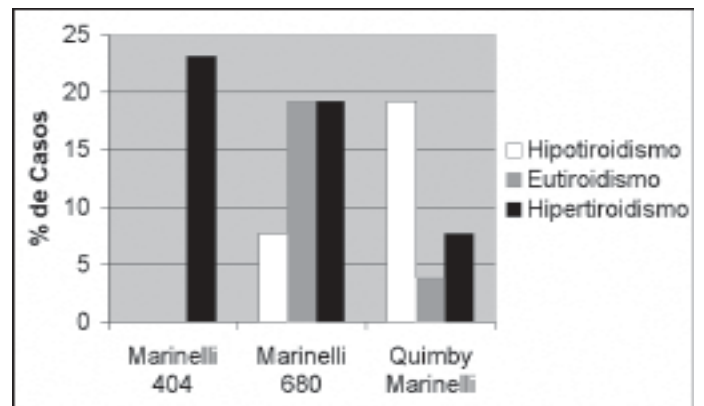


Figura 1. Relación entre el método de cálculo de la dosis de I¹³¹ y la función tiroidea en los casos de bocio difuso tóxico evaluados a los 3 meses (n=26). Porcentajes. Chi cuadrado: $p=0,009$

evaluar la efectividad del método en el tratamiento del bocio difuso tóxico de los pacientes con seguimiento a los 3 meses. Solo 7 pacientes (26,9%) lograron hipotiroidismo, de los cuales 2 (7,7%) habían sido tratados con el método Marinelli 680 y 5 (19,2%) con el método Quimby-Marinelli. Por otro lado, observamos que 6 pacientes (23,1%) presentaron eutiroidismo y 13 (50%) se mantuvieron en hiperfunción tiroidea, de los cuales, la mayoría (23,1%) fueron tratados con dosis calculada según el método Marinelli 404 y apenas 2 (7,7%) habían recibido la dosis según el método Quimby-Marinelli. Queda en evidencia que el método Quimby-Marinelli se relacionó con un mayor porcentaje de pacientes que lograron hipotiroidismo a los 3 meses, siendo esta asociación estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

Para evaluar la efectividad de la dosis administrada de I^{131} en el BDT, se clasificó la misma en dosis baja (< 10 mCi) y en dosis alta (≥ 10 mCi), de acuerdo a la literatura, y se relacionó con la función tiroidea. La Fig. 2 muestra dicha relación evaluada a los 3 meses

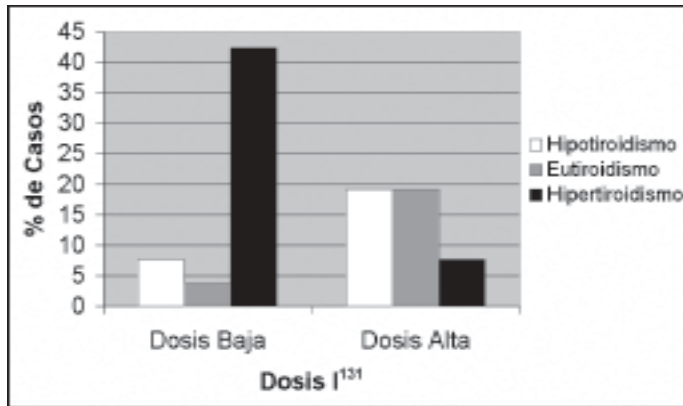


Figura 2. Relación entre la dosis de I^{131} (Dosis baja: < 10 mCi y Dosis alta: ≥ 10 mCi) y función tiroidea, en los casos de bocio difuso tóxico evaluados a los 3 meses del tratamiento (n=26). Porcentajes. Chi cuadrado $p=0,006$.

luego de recibir el yodo radiactivo, en donde se aprecia que de los 26 pacientes con bocio difuso tóxico, el 53,8% recibió dosis bajas y el 46,2% dosis altas. De los pacientes tratados con dosis bajas la mayoría, el 42,3%, permaneció hipertiroides, mientras que de los pacientes tratados con dosis altas, el 38,4% mejoró, logrando hipotiroidismo el 19,2% o bien, eutiroidismo el 19,2%. Esta asociación de mayor efectividad con dosis altas fue estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

En la Fig 3 se presenta la relación entre el método de cálculo de la dosis de I^{131} y la dosis baja (< 10 mCi) o alta (≥ 10 mCi) usada para el tratamiento del BDT en todos los casos. Se observa que todos los pacientes

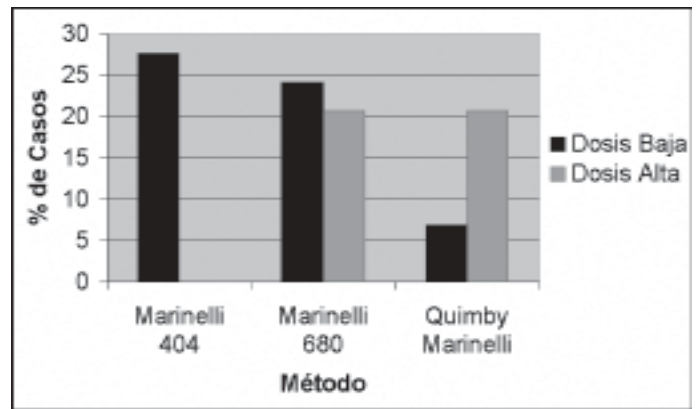


Figura 3. Relación entre el método de cálculo y la dosis de I^{131} (Dosis baja: < 10 mCi y Dosis alta: ≥ 10 mCi) en los casos de bocio difuso tóxico (n=29). Chi cuadrado $p=0,009$

(n=8) cuya dosis fue calculada por el método Marinelli 404 recibieron dosis menores de 10 mCi. De los 13 pacientes tratados con el método Marinelli 680 se observa que 7 (24,1%) recibieron dosis bajas y una cifra similar, 6 (20,6%) fueron tratados con dosis altas. De los 8 pacientes tratados con el método Quimby-Marinelli apenas 2 (6,8%) recibieron dosis bajas y la mayoría, 6 de ellos (20,6%) recibieron dosis altas, mostrando una evidente asociación entre el método Quimby-Marinelli y las dosis altas, con una diferencia estadística al comparar dichos métodos muy significativa ($p=0,009$).

En la tabla II se presenta el análisis de regresión lineal de las variables independientes relacionadas con la efectividad del tratamiento con I^{131} como variable dependiente, en los casos de bocio difuso tóxico. Se introdujeron como variables independientes el método de cálculo de la dosis de I^{131} y la dosis

Tabla II: Análisis de regresión lineal de las variables relacionadas con la efectividad del tratamiento con I^{131} como variable dependiente en los casos de bocio difuso tóxico

Parámetros Modelo de Regresión	Variables Independientes	Coficiente Beta \pm EE	Valor de p
R=0,68 R ² =0,46	Método de Cálculo	-0,42 \pm 0,21	0,06
F=9,89 P<0,001	Dosis de I^{131}	-0,07 \pm 0,04	0,03

propriadamente dicha. Se observa que ésta última, es decir la dosis, fue la que tuvo la mayor influencia (R²: 0,46; $p < 0,05$) sobre el resultado de la terapia administrada. El método de cálculo no mostró una

influencia significativa estadísticamente en este análisis.

En la tabla III se presenta la relación entre las dosis bajas de I^{131} (< 14 mCi) y las dosis altas (≥ 14 mCi) con la función tiroidea en los 17 pacientes portadores de bocio nodular tóxico. Se tomó la mediana de las dosis (14 mCi) para separar en dosis bajas versus altas. Se evidencia que de los 8 pacientes tratados con dosis baja 2 (11,8%) hicieron hipotiroidismo, 4 (23,5%) presentaron eufunción tiroidea y 2 (11,8%) mantuvieron el hipertiroidismo inicial. De los 9 pacientes que recibieron dosis altas, 4 (23,5%) presentaron hipotiroidismo, así como también 4 (23,5%) hicieron eutiroidismo y apenas 1 paciente (5,9%) continuaba en hipertiroidismo. Se evidencia una discreta tendencia hacia el hipotiroidismo con las dosis altas, sin embargo no se obtuvo diferencia significativa. De igual manera, no se encontraron diferencias al relacionar la dosis calculada por los métodos mencionados, versus las dosis fijas con respecto a la función tiroidea en el BNT(datos no mostrados).

Tabla III. Relación entre la dosis fija de I^{131} (Dosis bajas: < 14 mCi y dosis altas: ≥ 14 mCi) y función tiroidea en los casos de bocio nodular tóxico. N° (%).

Función Tiroidea	Dosis baja	Dosis alta
Hipotiroidismo n=6 (35,3)	2 (11,8)	4 (23,5)
Eutiroidismo n=8 (47,1)	4 (23,5)	4 (23,5)
Hipertiroidismo n=3 (17,6)	2 (11,8)	1 (5,9)
Total 17 (100)	8 (47,1)	9 (52,9)

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, los pacientes portadores de bocio difuso tóxico, lograron el hipotiroidismo a los 3 meses solo en el 26,9% de los casos y al año esta cifra subió al 44,8%; si se toma en cuenta la eliminación del hipertiroidismo, es decir los casos que lograron eufunción además de hipofunción, esta cifra asciende a 44,8% a los 3 meses y a 55% al año. Se considera que como criterio de cura se logró hipotiroidismo en un porcentaje muy bajo e incluso si se cuentan los casos con eufunción sigue siendo bajo en comparación con otros estudios como el de Willemsen y cols¹⁷, quienes encontraron un 86% de eliminación del hipertiroidismo después de los tres meses de tratamiento y un 100% después del año; en ese estudio, el 63% de los pacientes había logrado el

hipotiroidismo después de los 3 meses, cifra que se incrementó a 93% después del año. Es de resaltar que las dosis administradas en el estudio mencionado fueron todas calculadas por un método similar al de Quimby-Marinelli¹⁸ y las dosis de I^{131} fueron altas, ya que en promedio alcanzaron los 752 MBq es decir 20 mCi. En este sentido, se observó en nuestro estudio que el método Quimby-Marinelli, usado en los últimos años y que utiliza 300 Gy de dosis absorbida por gramo de tejido tiroideo y volumen de la glándula por ultrasonografía, presentó una asociación estadística significativa con dosis altas, mientras que los otros métodos de cálculo, donde se utilizaban factores de irradiación diferentes y el peso de la glándula por planimetría, Marinelli 404 y Marinelli 680⁷, mostraron una mayor relación con dosis bajas.

De igual manera, se determinó que las dosis altas estaban asociadas estadísticamente con una mayor frecuencia de hipotiroidismo, así como de eutiroidismo post-terapia, sugiriendo que el método que más se aproxima al criterio de cura es el de Quimby-Marinelli. La evidencia demostrada en algunos estudios^{5,7,10,17,19,20} sobre el tratamiento del hipertiroidismo con radioyodo es que las dosis calculadas no muestran beneficio sobre las dosis fijas, en relación a los objetivos planteados como criterios de cura, por lo que muchos clínicos prefieren el uso de dosis fijas. En un estudio prospectivo aleatorizado de 205 pacientes con Enfermedad de Graves, Peters y cols²¹ compararon una dosis fija alta de 555 MBq (15 mCi) con dosis calculadas utilizando 100 Gy por gramo de tejido tiroideo y concluyeron que las dosis altas fijas producían un hipotiroidismo temprano, asegurando la cura del hipertiroidismo y evitando sus complicaciones así como posibles recidivas y necesidad de seguimiento a largo plazo. Nuestros resultados apoyan esta observación, ya que la mayor relación con la efectividad del tratamiento estuvo dada por la dosis administrada más que por el método de cálculo.

Algunos estudios han demostrado que pacientes con bocios nodulares de gran volumen y con hipertiroidismo severo son más propensos a fracasar en la respuesta al tratamiento con una dosis única de radioyodo^{14,20}. Los pacientes con bocio nodular tóxico han sido usualmente clasificados como más resistentes a la terapia con radioyodo que aquellos con Enfermedad de Graves, y consecuentemente reciben dosis mayores del mismo. En nuestros hallazgos no encontramos diferencias relevantes respecto a la efectividad del tratamiento al comparar dosis calculadas versus dosis fijas o dosis altas versus dosis bajas en los pacientes con bocio nodular,

logrando en la mayoría de ellos eliminar el hipertiroidismo, lo que sugiere que ambos métodos pueden ser efectivos. Sin embargo, se debe mencionar que el número de casos incluidos con esta patología fue bajo, lo que pudo determinar la falta de significancia estadística al comparar los métodos y las dosis antes mencionadas.

En el estudio de Allahabadia y cols¹¹, donde se compararon dosis fijas de I¹³¹ (185 vs 370 MBq equivalentes a 5 y 10 mCi respectivamente) se observó que aquellos pacientes que recibieron la dosis más alta presentaron una mayor tasa de cura (84,6% vs 66,6%), con alta frecuencia de hipotiroidismo en un año (60,8% vs 41,3%) y una tasa de cura similar entre la enfermedad de Graves Basedow y el bocio multinodular tóxico (69,5% vs 71,4%); los pacientes con enfermedad de Graves Basedow tuvieron una mayor incidencia de hipotiroidismo. Los autores concluyen que una dosis de 370 MBq (10 mCi) es efectiva para el tratamiento del hipertiroidismo de la enfermedad de Graves Basedow así como también del bocio nodular tóxico. Observaron que en bocios de mayor tamaño la tasa de cura no fue la esperada. Recientemente, un estudio a doble ciego, randomizado, en pacientes con enfermedad de Graves y utilizando una menor dosis absorbida, 60 Gy y 90 Gy, para calcular la dosis de radioyodo, mostró a los 6 meses de seguimiento que el 59% del grupo que recibió 90 Gy y el 61% del grupo que recibió 60 Gy, permanecieron hipertiroides; seguidos durante 24 a 48 meses, el 46% de los pacientes lograron el eutiroidismo, el 47% fueron hipotiroides y 7% recidivaron¹². Esto evidencia la necesidad de usar una dosis absorbida alta en el cálculo de la dosis final de radioyodo.

En este sentido, en la ecuación de los diferentes métodos utilizados para el cálculo de las dosis variables, se han introducido algunos cambios para mejorar los resultados; así, en el cálculo de la dosis absorbida de radioyodo por la glándula, el cual es un parámetro utilizado en algunos métodos como el de Marinelli-Quimby¹⁶, algunos autores sugieren usar de 150-300 Gy, ya que se ha observado que para curar el hipertiroidismo en un tiempo razonable con una sola dosis de I¹³¹, es necesaria una dosis absorbida entre esos rangos.

Nuestros resultados, similares a los de la literatura, demostraron que el método de Quimby Marinelli y sobre todo, las dosis altas de radioyodo tuvieron la mayor efectividad en el tratamiento del BDT, por lo que se sugiere que el tratamiento con radioyodo podría planificarse con dosis fijas altas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maxwell J, McKenzie, Zacarija M. Hyperthyroidism. In: DeGroot L, Jameson J. Endocrinology. 4th edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, Pennsylvania 2001.
2. Zuñiga S, Perez P. Tratamiento de la enfermedad de graves con radioyodo: Influencia del pretratamiento con metimazol. Rev Endocrinol Nutr 2003;11:171-174.
3. Maisey M, Fogelman I. Thyroid Disease in Clinical Practice. In: Maisey M, Britton K, Gilday D. Clinical Nuclear Medicine. Editotial Chapman and Hall Medical, 1ra edition. London 1991.
4. Larsen R, Sydney H. The Thyroid Gland. In: Williams, Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P Textbook of Endocrinology. 9 th edition. Saunders Company, Philadelphia, USA,1998.
5. Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology. The use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. JAMA 1946;131:81-85.
6. Farwell A, Braverman L. Tiroideos y Antitiroideos. En: Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9na edición. McGraw-Hill Interamericana Editores, México DF, 1996:1579-1611.
7. Harbert J. Nuclear Medicine Therapy. 3th edition. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1987.
8. Solomon B. Current trends in the management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab 1990; 79:1518-1524.
9. Donald A, Meier M, David R, Brill M. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with I131. J Nucl Med 2002;43:856-861.
10. Al-Kaabi J, Hussein S, Bukheit C, Woodhouse N, Elshafie O, Bererhi H. Radioactive iodine in the treatment of Graves' disease. Saudi Med J 2002;23:1049-1053.
11. Allahabadia A, Daykin J, Sheppard m, Gough S, Franklyn J. Radioiodine treatment of hyperthyroidism-pronostic factors for outcome. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:3611-3617.
12. Howarth D, Epstein M, Lan L, Tan P, Booker J. Determination of the optimal minimum radioiodine dose in patients with Graves' disease: a clinical outcome study. Eur J Nucl Med 2001;28:1489-1495.
13. Calegaro J, De Freitas E, Bae S, Ulysseia R, Casulari L. One-year follow-up of Graves' disease by four different protocols of radioiodine administration. Panminerva Medicine 2000;42:241-245.
14. Pineda P, Lillo R, Sierralta P. Tratamiento del hipertiroidismo con radioyodo. Rev Med Chile 2000; 128:499-507.
15. Solomon D. Tratamiento, fármacos antitiroideos. Cirugía, Radioyodo. En Werner S, Ingbar S. El Tiroides, Conocimientos Básicos y Clínica. Salvat Editores S.A. Barcelona, España, 1977.

16. Marinelli L, Quimby F, Hine G. Dosage determination with radioactive isotopes. Practical considerations in therapy and protection. *Am J Roentgen* 1948;59:260-281.
17. Willemsen U, Knesewitsch P, Kreisig T, Pickardt C, Kirsch C. Functional results of radioiodine therapy with a 300 Gy absorbed dose in Graves' disease. *Eur J Nucl Med* 1993;20:1051-1055.
18. James R, Baker J. Enfermedades Endocrinas. En: Stites D, Abbas I, Tristram G. *Inmunología Básica y Clínica*. 3ra edición. Editorial El Manual Moderno, México DF, 1999 Andrade V, Maia A. The Effect of Methimazole pretreatment on the efficacy of radioactive iodine therapy in Graves' Hyperthyroidism: One-year follow-up a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3488-3493.
19. Körber C, Schneider P, Körber-Hafner N, Hänscheid H, Reiners C. Antithyroid drugs as a factor influencing the outcome of radioiodine therapy in Graves' disease and toxic nodular goiter? *Eur J Nucl Med* 2001;28:1360-1364.
20. Franklyn J. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994;330:1731-1738.
21. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Radioiodine therapy of Graves' hyperthyroidism: Standard vs calculated ¹³¹I activity. Results from a prospective, randomized, multicentre study. *Eur J Clin Invest* 1995;25:186-193.

ECTOPIA TESTICULAR CRUZADA. Caso Clínico.

Carlos Marín Mata *, **Jesús Leal ***, **Yoleida Jáuregui ***, **Tibisay Rojas Abreu ****.

*Servicio de Cirugía Pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Escuela de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. **Unidad de Toxicología, Departamento de Farmacología y Toxicología de la Escuela de Medicina, Universidad de Los Andes, Mérida. Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Presentación de un paciente con ectopia testicular cruzada.

Métodos: Se presenta la historia clínica del paciente, el resultado del ultrasonido abdominal e inguinal y los hallazgos de la exploración quirúrgica.

Resultados: Pre-escolar de 6 años de edad, quien consultó por presentar criptorquidia bilateral. En el examen físico no se encontró el testículo derecho en la bolsa escrotal ni en el canal inguinal. El testículo izquierdo estaba ubicado en el tercio inferior del canal inguinal. El ultrasonido inguino-escrotal y abdominal mostró el testículo izquierdo retenido en el canal inguinal y ausencia del testículo derecho. Se practicó intervención quirúrgica comprobándose ausencia del testículo derecho y de integrantes del cordón espermático, tanto a nivel del canal inguinal como en el retroperitoneo de ese lado. En el canal inguinal izquierdo se encontró doble cordón espermático, con proceso vaginal común para ambos testículos, los cuales estaban ubicados en el tercio inferior del canal inguinal. Se realizó liberación del proceso vaginal, separación de los cordones espermáticos y descenso de los testículos por el lado izquierdo, con transposición del septum inter-escrotal y pexia de ambas bolsas escrotales. Se comprobó evolución satisfactoria un año después de la intervención.

Conclusiones: La ectopia testicular cruzada es una anomalía infrecuente del descenso testicular. El diagnóstico del caso que presentamos fue transoperatorio, al realizar la orquidopexia izquierda. Ambos testículos fueron descendidos a sus respectivas bolsas escrotales, con evolución satisfactoria un año después de la intervención.

Palabras clave: Criptorquidia, ectopia testicular cruzada.

ABSTRACT

Objectives: To present a patient with transverse testicular ectopia.

Methods: The patient's clinical history, the abdominal and inguinal ultrasound study, and the surgical findings are presented.

Results: This is a 6-years-old school-boy, who was admitted because of bilateral undescended testes. His right testicle was absent from his scrotal sac and from the inguinal canal. The left testicle was located in the lower end of the inguinal canal. Inguinal and abdominal ultrasound study showed absent right testis, and the left testicle located in the inguinal region. At surgery, the right testis was not found in the inguinal canal, neither in the retroperitoneal space. Double vas deferens, and a unique vaginalis processus were found, and both testes were located lower in the left inguinal canal. The vaginalis processus was liberated, the vas deferens were set apart, and both testes were descended through the left side. Transposition of the inter-scrotal septum and orchiopexy of both scrotal sacs was performed. Satisfactory evolution was confirmed one year after surgical intervention.

Conclusions: Transverse testicular ectopia is a rare condition. The case from this presentation was diagnosed when the surgical intervention was performed to correct the left cryptorchid testis. Both testes were descended to their respective scrotal sacs. Satisfactory evolution was confirmed one year after surgery.

Key words: Cryptorchidism, transverse testicular ectopia.

La ectopia testicular se considera que es el resultado de una anomalía en la fase final del descenso testicular¹ durante la cual el testículo inicia su descenso normal a través del anillo inguinal externo y luego,

debido a una falla mecánica, se ubica fuera de la vía normal de descenso. Tal falla es consecuencia de la una insuficiencia del gubernaculum para dilatar el escroto adecuadamente; por lo tanto el testículo

queda libre a lo largo de la línea de menor resistencia. El testículo ectópico se puede ubicar a nivel de la bolsa inguinal superficial (más frecuente, pero controversial), en el área femoral, suprapúbica, transverso o perineal, el cual también es de rara ocurrencia. El objetivo del presente trabajo es presentar un caso de ectopia testicular cruzada tratado en el Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

CASO CLÍNICO

Se trata de preescolar masculino de 6 años de edad natural y procedente de Mérida, Venezuela, quien presentó ausencia de testículo en la bolsa escrotal y canal inguinal derecho; con el testículo izquierdo de aparente buen volumen para su edad, pero ubicado en el tercio distal del canal inguinal. Se le realizó ultrasonido inguino-escrotal bilateral y abdominal que reportó ausencia de testículo derecho inguino-escrotal y abdominal, con presencia de testículo izquierdo en el tercio inferior del canal inguinal. Fue intervenido quirúrgicamente con los diagnósticos preoperatorios de testículo derecho intraabdominal y criptorquidia izquierda inguinal grado I.

Procedimiento Quirúrgico: inicialmente se realizó abordaje derecho, explorándose el canal inguinal y retroperitoneo, comprobándose la ausencia de testículo y de elementos del cordón espermático. Luego se realiza abordaje izquierdo con la intención de realizar la pexia testicular de ese lado; al exponerse el cordón espermático se observó que era doble (Fig. 1), con un proceso vaginal común a ambos testículos, los cuales estaban ubicados en el tercio



Figura 1. Los dos testículos con un proceso vaginal común ubicados en el canal inguinal izquierdo.

inferior del canal inguinal, con los conductos deferentes separados. Se realizó liberación del proceso vaginal y separación de ambos cordones espermáticos (Fig. 2), luego se descendieron ambos testículos por el lado izquierdo; con transposición del septum inter-escrotal y finalmente se realizó la pexia de ambas bolsas escrotales. Evolución clínica



Figura 2: Separación de ambos testículos en el canal inguinal, previo a su ubicación definitiva.

satisfactoria un año después de la intervención quirúrgica, con adecuado volumen y consistencia de los testículos, ubicados en las bolsas escrotales. Actualmente sigue evaluaciones periódicas por los servicios de Cirugía Pediátrica y Endocrinología.

DISCUSIÓN

La ectopia testicular cruzada, también denominada transversa, pseudo duplicación testicular, testículo doble unilateral y descenso testicular aberrante, fue descrita por primera vez por Halstead en 1907 como primer hallazgo quirúrgico. Desde entonces han sido postuladas varias teorías sobre el origen de esta anomalía congénita del descenso testicular. Berg² afirmaba que esta anomalía era consecuencia de un origen testicular común; Gupta y Das³ y Gauderer⁴ postularon que la causa estaba en una fusión temprana de los conductos de Wolf. Skandalakis, en 1972 postuló que el cruzamiento testicular tenía lugar en fases tardías del desarrollo⁵. Otros investigadores han planteado su origen en una alteración anatómica, como implantación anómala del gubernáculo o a la obstrucción del anillo inguinal que impediría el descenso testicular normal^{6,7}. El diagnóstico en la mayoría de los casos es intra operatorio; sin embargo, lo ideal es que el mismo se haga previo a la cirugía, mediante el uso del ultrasonido, tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear. En años recientes con la utilización de la laparoscopia, se ha facilitado el diagnóstico precoz de esta

patología. En el paciente que presentamos se observó el proceso vaginal cubriendo ambos testículos con sus cordones espermáticos, lo cual es poco frecuente en estos casos. También se pueden encontrar los conductos deferentes fusionados, lo que hace el procedimiento quirúrgico más laborioso y no exento de riesgos.

Con base a esta experiencia sugerimos: 1. En los pacientes que tienen criptorquidia intrabdominal unilateral, realizar ultrasonido inguino-escrotal minucioso del lado opuesto, para descartar la posibilidad de presentación de ectopia transversa. 2. Es de vital importancia durante el acto quirúrgico, realizar la exploración intra-abdominal para descartar la presencia de residuos Mülllerianos como úteros rudimentarios y trompas de Falopio^{2,7}, con las consecuencias que tales hallazgos pudiera acarrear para la salud de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Chen KC, Chu CC, Chou TY. Transverse testicular ectopia: diagnosis preoperative by ultrasonography. *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 77-79.
2. Berg AA. Transverse ectopy of the testis. *Ann Surg* 1904; 40: 223-224.
3. Gupta RL, Das P. Ectopia testis transversa . *J Indian Med Assoc* 1960; 35:547-549.
4. Gauderer M. Transverse testicular ectopia. *J Pediatr Surg* 1982; 17: 43-47.
5. Skandalakis JE. Anomalies of testicular descent. En: Gray-SkandalakisJE (ed). *Embriology for Surgeons*. Philadelphia: Saunders, 1972; 588-589.
6. Josso N. Development and descent of the fetal testis. En: Bierich JL, Rager K, Rauke MB (eds). *Maldescensus testis*. Muenchen: Urban & Schwarzenberg, 1977; 3-11.
7. Paltii NP. Transverzal naia iktopii laichka. *Urol Nefrol (Mosk)* 1965; 30: 63 (Abstr).

METÁSTASIS PULMONAR MILIAR COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE CARCINOMA DE TIROIDES BIEN DIFERENCIADO EN NIÑOS. Caso Clínico.

Karol Federico, Johana Colmenares, Mariela Paoli, Ezio Valeri*, José Rafael Salinas.**

Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina. *Servicio de Emergencia Pediátrica, Departamento de Puericultura y Pediatría. **Unidad de Medicina Nuclear, Departamento de Imagenología. Universidad de Los Andes-Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela.

RESUMEN

Objetivo: Presentar el caso de una adolescente con manifestaciones de afectación pulmonar como motivo de consulta, debido a una metástasis pulmonar miliar de carcinoma (Ca) papilar de tiroides.

Caso Clínico: Se trata de una adolescente femenina de 13 años de edad quien presenta tos seca, disnea de esfuerzo, palpitations, dolor precordial, y pérdida de peso de 15 días de evolución. Al examen clínico se evidencia aumento de volumen de la región anterior del cuello a predominio izquierdo, con adenopatía cervical palpable, acrocianosis y cianosis peribucal. Hematología completa, función tiroidea y electrocardiograma normales. La gasometría arterial demuestra una hipoxemia severa. En Rx. de tórax se observa infiltrado miliar micro y macronodular bilateral. En ultrasonido impresionan adenopatías de ubicación pretraqueal y paracarotideas. Tomografía de cuello revela imagen altamente sugestiva de malignidad en lóbulo tiroideo izquierdo y tomografía toraco-abdominal muestra infiltrado pulmonar bilateral micronodular sugestivo de lesiones metastásicas. Estudio histopatológico de ganglio latero cervical izquierdo reporta metástasis de Ca papilar tiroideo a predominio de estructuras foliculares. Se hace diagnóstico de carcinoma papilar bien diferenciado de tiroides con metástasis a región pulmonar, se realiza tiroidectomía total y control de T4L y TSH a los 30 y 60 días post cirugía, con valores normales de T4L y ligeramente aumentados de TSH (7 uU/ml), planteándose metástasis pulmonares funcionantes. Se indica terapia ablativa con I¹³¹ presentando evolución clínica estable, pero con cifras de 300 mg/dL de tiroglobulina a los seis meses, por lo que se planifica otra sesión con radioyodo. A propósito de este caso, el segundo en cinco años en la Unidad de Endocrinología del IAHULA, se lleva a cabo una revisión de la literatura sobre esta entidad nosológica.

Conclusiones: En niños, el Ca papilar de tiroides puede ponerse en evidencia por las manifestaciones clínicas debidas a la afectación pulmonar, con un pronóstico reservado, sobre todo si se trata de metástasis pulmonares de tipo miliar.

Palabras claves: Carcinoma de tiroides, metástasis pulmonar.

ABSTRACT

Objective: To present the case of a female adolescent admitted with findings of pulmonary illness due to miliar pulmonary metastases of thyroid cancer.

Clinical Case: A girl of 13 years old with non productive cough, dyspnea, palpitations, precordial pain and decrease of weigh, since fifteen days before she consulted at the pediatric emergency. She presented with a goiter, predominantly growing of the left lobe, with a cervical adenopathy, acrocyanosis and cyanosis of her lips. Complete haematology, thyroid function and electrocardiogram were normal. The arterial gasometry showed severe hypoxia. Chest radiography showed diffuse micro and macronodular lesions. Neck ecography showed definitive regional adenopathies. Neck tomography demonstrated an image suggestive of malignancy in left thyroid lobe and the thoracic tomography showed micronodular bilateral lesions, suggestive of me-

tastases. Biopsy of the cervical left adenopathy concluded in metastases of papillary thyroid cancer with follicular structures. Total thyroidectomy was performed. Levels of TSH 60 days after surgery, were slightly increased (7 uU/ml), suggesting functioning pulmonary metastases. Ablative therapy with ^{131}I was administered, but 6 months after it, thyroglobulin levels were elevated (300 mg/dl) and the patient is waiting for another ^{131}I therapy session. This is the second case studied in the Endocrinology Unit at the IAHULA.

Conclusions: The clinical findings of pulmonary affection could be the first manifestations of papillary thyroid cancer in children, specially if miliar pulmonary metastases are present, worsening the prognosis.

Key Words: Thyroid cancer, pulmonary metastases

El carcinoma (Ca) de la glándula tiroidea es inusual en niños y representa solamente del 1 al 3% de la patología maligna en esta edad¹⁻⁴. Los tumores bien diferenciados, papilar y folicular, constituyen el 89% de todos los tumores epiteliales malignos⁷ y aproximadamente dos terceras partes de los pacientes con Ca de tiroides en la edad pediátrica pertenecen al sexo femenino^{5,6}. El tipo que predomina en los niños es el papilar, el cual origina metástasis a los tejidos adyacentes a través de los linfáticos^{7,8}. El folicular es menos frecuente y su diseminación a distancia es hematogena, fundamentalmente a huesos, pulmones, cerebro y mediastino^{7,9}. Aun cuando se han descrito múltiples factores implicados en la etiología del Ca de tiroides, el más relacionado ha sido la irradiación de cabeza, cuello o columna cervical, observándose que el riesgo es mayor cuando la irradiación ha ocurrido antes de los diez años de edad¹⁰⁻¹².

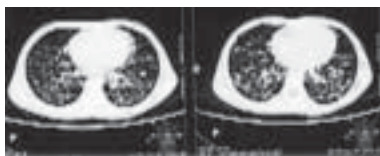
Las formas de presentación clínica más frecuentes durante la infancia son la aparición de un nódulo tiroideo, el cual es observado en el 75% de los casos y/o las adenopatías cervicales que pueden estar presentes entre 30% a 90% de los pacientes^{2,13,14,15}. Las metástasis a distancia como manifestación inicial que hacen evidente un cáncer tiroideo, son poco frecuentes, habiéndose encontrado en solo 18 (4%) de una serie de 449 niños y adolescentes con Ca papilar¹⁶, aunque un 33% a 90% de los pacientes pueden presentar extensión extratiroidea, incluyendo regional y a distancia, al momento de realizar el diagnóstico¹⁹. A pesar de la mayor extensión de la enfermedad, a menudo encontrada en niños, el pronóstico es mejor que en los adultos^{1,15}, aunque hay poca experiencia en los casos de metástasis pulmonar miliar. Se presenta el caso de una adolescente con manifestaciones de afectación pulmonar como motivo de consulta, debido a metástasis pulmonar miliar de Ca papilar de tiroides. Este es el segundo caso en cinco años en la Unidad de Endocrinología del IAHULA. Se lleva a cabo una revisión de la literatura sobre esta entidad nosológica.

CASO CLÍNICO

Se trata de una adolescente femenina de 13 años de edad quien consulta por presentar tos seca, disnea de esfuerzo, palpitaciones, acrocianosis, cianosis peribucal, dolor precordial y pérdida de peso (3 kg) de 15 días de evolución; al interrogatorio refiere antecedente de cuadro respiratorio dos meses antes, el cual fue interpretado como neumonía; además niega antecedentes de irradiación de cabeza, cuello o columna cervical y datos epidemiológicos de importancia para tuberculosis o micosis pulmonar. Al examen físico presenta frecuencia cardíaca de 110 x', frecuencia respiratoria de 24 x', temperatura de 36,7 grados centígrados; se evidencia aumento de volumen de la región anterior del cuello a predominio izquierdo, con adenopatía regional izquierda palpable. La exploración cardiopulmonar revela murmullo vesicular audible sin agregados y ruidos cardíacos rítmicos sin soplos. La hematología completa, tiroxina libre (T4L), tirotropina (TSH) y calcio sérico se encuentran dentro de normalidad; gases arteriales muestran hipoxemia severa (Tabla I). La exploración funcional pulmonar muestra perturbación ventilatoria mixta moderada con predominio de patrón obstructivo, sin cambios luego de administrar β_2 adrenérgicos inhalados. En Rx. de tórax se observa infiltrado micro y macronodular bilateral, que inicialmente orienta el caso hacia una micosis pulmonar (Fig 1). En el ultrasonido tiroideo se aprecia parénquima dishomogéneo del lóbulo izquierdo, con tres imágenes nodulares, redondeadas, refringentes, que impresionan corresponder a adenopatías de ubicación pretraqueal y paracarotidea. Tomografía contrastada de cuello revela imagen altamente sugestiva de malignidad en lóbulo tiroideo izquierdo. Exploración gammagráfica con ^{131}I confirma hallazgo de nódulo tiroideo hipocaptante izquierdo. En la tomografía de tórax se observa infiltrado pulmonar bilateral micronodular con un patrón alveolo intersticial diseminado altamente sugestivo de lesiones metastásicas (Fig 2). El estudio histopatológico del

Tabla I. Paraclínica de la paciente al ingreso

Hemoglobina:	15,6 g/dL
Hematocrito:	45,7%.
TSH:	1,3 mU/ml (V.N: 0,3-4,0)
T4L:	1,0 ng/dl (V.N: 0,7-2,0)
Calcio sérico:	9,1 mg/dl.
pH:	7,46;
PCO ₂ :	38 mmHg;
PO ₂ :	47 mmHg
Saturación de O ₂ :	85,5 mmHg

**Figura 1. Rx pulmonar de ingreso. Infiltrado micro y macronodular bilateral****Figura 2. Tomografía de tórax. Infiltrado pulmonar bilateral micronodular**

ganglio latero cervical izquierdo reporta metástasis de Ca papilar tiroideo a predominio de estructuras foliculares. Se hace el diagnóstico de carcinoma papilar bien diferenciado de tiroides con metástasis a región pulmonar, se realiza tiroidectomía total con posterior evolución clínica tórpida por hipoparatiroidismo secundario a la cirugía. Se ratifica el diagnóstico con la biopsia de la pieza operatoria. En la gammagrafía post-cirugía no se observan restos tiroideos y se evidencian metástasis pulmonares que captan radioyodo. Se realiza control hormonal a los 30 y 60 días post cirugía con valores de T4L normales y de TSH ligeramente aumentados (7mUI/ml),

planteándose la presencia de metástasis pulmonares funcionantes. Se indica terapia ablativa con I¹³¹ a dosis de 150 mCi, presentando evolución clínica estable. Seis meses después presenta cifras de 300 mg/dL de tiroglobulina por lo que se planifica otra terapia con radioyodo con una dosis de 162 mCi. A propósito de este caso se lleva a cabo una revisión de la literatura sobre esta entidad nosológica.

DISCUSIÓN

El Ca de tiroides es una neoplasia poco frecuente, aunque representa la neoplasia endocrina maligna mas común tanto en niños como en adultos¹⁵. El 0.5% de todos los tumores malignos y cerca del 10% de todas las neoplasias tiroideas ocurren en pacientes menores de 21 años. El Ca papilar es un tumor no encapsulado, multicéntrico, de crecimiento lento y origina metástasis por vía linfática a los tejidos adyacentes. En la infancia presenta algunas características peculiares, como es la mayor frecuencia de extensión extratiroidea y metástasis a sitios distantes, particularmente a pulmón, al momento del diagnóstico (14 a 30%), además de mayor porcentaje de recurrencias y mejor pronóstico^{2,6,15-17}. La forma de presentación mas común es la de un nódulo tiroideo único, de consistencia firme y no doloroso en el cuello, frecuentemente acompañado de linfadenopatía cervical, ya que el carcinoma circunscrito exclusivamente a la glándula es poco usual¹⁸. En el estudio de Newman y cols. (1998)¹⁴, de 329 pacientes con edades menores de 21 años se encontró que 45% de los casos correspondieron a carcinoma papilar, 45% a carcinoma papilar variedad folicular y solo 10% a carcinoma folicular; 74% tuvieron compromiso de los nódulos linfáticos regionales, 25% presentaron metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Pomorski y Bartos (1999)¹⁹ encontraron que de un total de 975 pacientes, entre adultos y niños, 449 (46,1%) tuvieron carcinoma papilar y de ellos el 4% se presentaron con metástasis como manifestación inicial del cáncer de tiroides. Se describe en la literatura que solo el 20% de las metástasis pulmonares dan síntomas como tos, expectoración con o sin sangre, dificultad para respirar y raramente dolor, mientras que el 80% restante se descubren en un chequeo medico rutinario. En el caso que se presenta, el tipo histológico se corresponde con el mas frecuente descrito en la literatura (Ca papilar), pero es importante destacar que la paciente está dentro del grupo etáreo donde el Ca tiroideo es menos frecuente²⁰ y que su motivo de consulta no correspondió a las formas usuales de presentación descritas para esta patología, pues la tos seca, la

disnea de esfuerzo, las palpitations, la acrocianosis y la cianosis peribucal, producto de la hipoxia tisular, son manifestaciones clínicas de afectación del área pulmonar que originalmente no orientan hacia una patología tiroidea y que tampoco son frecuentes cuando hay metástasis pulmonar. Además, presentó metástasis pulmonar de tipo miliar, que es la forma menos frecuente, de peor pronóstico y que dificultó el diagnóstico, ya que como ha sido descrito por otros autores^{21,22}, estos casos orientan inicialmente hacia tuberculosis o micosis pulmonar por su imagen radiológica. Al parecer es una forma de presentación que ha sido observada por otros autores quienes enfatizan la necesidad de incluir el carcinoma tiroideo metastásico como un diagnóstico diferencial de los nódulos pulmonares miliares²².

El tratamiento del Ca de tiroides bien diferenciado en niños es igual al de los adultos, e incluye tiroidectomía, ablación con I¹³¹ y terapia supresiva con tiroxina exógena. El abordaje quirúrgico según algunos autores^{10,23} depende de factores como la historia previa de irradiación, enfermedad multifocal y metástasis tempranas. Dentro de las conductas sugeridas se encuentran la tiroidectomía subtotal o parcial que lleva a mayor riesgo de recurrencia en el lóbulo contralateral y la tiroidectomía total o casi total, la cual facilita la ablación de las metástasis con radioyodo, en el caso de estar presentes, disminuye el riesgo de desdiferenciación a un carcinoma anaplásico y permite el uso de la tiroglobulina como marcador de recurrencia, por lo que es la recomendada por la mayoría de los autores^{10,23,24}. La terapia metabólica con I¹³¹ como terapia coadyuvante en el Ca de tiroides es llevada a cabo entre cuatro a seis semanas después del tratamiento quirúrgico, con el objeto de erradicar la enfermedad en cuello, así como para tratar las metástasis a distancia. Al respecto, Aban y cols, 1998²⁵ encontraron en su estudio de 27 pacientes menores de 18 años con Ca tiroideo bien diferenciado y metástasis pulmonares, que el 85% requirieron más de una terapia con radioyodo y además que una respuesta completa fue observada solo en el 30,8%, concluyendo que aunque la mortalidad fue baja (3.7%), esta patología exige un seguimiento estricto para lograr una buena calidad de vida. Otra de las medidas tomadas es la supresión de TSH con tiroxina exógena la cual tiene como objetivo minimizar la recurrencia de la lesión^{10,20}. A pesar de la mayor extensión de la enfermedad, a menudo encontrada en niños, el pronóstico es mejor que en los adultos, siendo la edad el factor que por sí solo tiene mayor importancia; más del 80% de los pacientes están vivos a los diez años del diagnóstico^{1,20,26,27}. La demostración de las

metástasis pulmonares, según algunos autores, no tiene un valor pronóstico decisivo, ya que en general tienen una buena respuesta al tratamiento con radioyodo por lo que el carcinoma papilar de tiroides raramente lleva a la muerte a pacientes menores de cuarenta años de edad²⁶.

En el caso presentado, se implementaron todas las medidas terapéuticas antes descritas, observándose hasta el momento una evolución clínica estable, aunque con persistencia de cierto grado de insuficiencia respiratoria y con el agravante de unos niveles elevados de tiroglobulina lo que orienta hacia persistencia de las metástasis pulmonares que obligan a nuevas terapias con radioyodo. A esto se agrega, la mayor probabilidad de fibrosis pulmonar como complicación del tratamiento con radioyodo de las metástasis pulmonares miliares²⁸. También se debe señalar que a pesar de no haber restos tiroideos cervicales después de la tiroidectomía total, los niveles de TSH no se elevaron por encima de 30 mU/ml que es lo que se espera en estos casos, sino que el máximo valor alcanzado fue de 7,8 mUI/ml, lo que orientó al diagnóstico de metástasis pulmonares funcionantes y probablemente disminuyó la efectividad del tratamiento con radioyodo, hecho que obliga a la planificación de nuevas terapias.

Se impone, en consecuencia, el seguimiento estricto de la paciente, pues en nuestra experiencia contamos con el antecedente de un caso similar en el que a pesar de lo comentado en relación a la buena evolución y pronóstico en la edad pediátrica, ameritó terapia con I¹³¹ en tres oportunidades debido a las metástasis pulmonares miliares, presentando como complicación una fibrosis pulmonar y con una sobrevida de apenas cinco años. Queda por aclarar la relación entre esta forma de presentación inicial de una metástasis pulmonar difusa y la evolución tórpida con menor sobrevida del Ca tiroideo en niños, ya que los estudios reportados incluyen un escaso número de pacientes^{25,29}.

CONCLUSIÓN

El Ca papilar de tiroides en niños puede presentarse de manera inusual con manifestaciones debidas a las metástasis a distancia, principalmente pulmonares, donde es necesario realizar un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado, además de un seguimiento estricto para evaluar el comportamiento de dichas metástasis o posibles recidivas que ameriten nuevas terapias, ya que el pronóstico puede ser reservado, sobre todo cuando se presentan metástasis pulmonares de tipo miliar.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Skinner MA. Cancer of the thyroid gland in infants and children. *Semin Pediatr Surg* 2001;10:119-126.
2. La Quaglia MP. Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment and outcome in patient under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee (Children's Cancer Group) *Pediatr Surg* 2000;35:955-959.
3. Attie, JN. Thyroid Carcinoma in children and adolescents. In: *Pediatric Endocrinology: A clinical guide*. Ed Fima Lifshitz. New York 1990.
4. Fassina AS, Rupolo M, Pelizzo MR, Casara D. Thyroid cancer in children and adolescents. *Tumori* 1994;80:257-262.
5. Koch CA, Sarlis NJ. The spectrum of thyroid diseases in childhood and its evolution during transition to adulthood: natural history, diagnosis, differential diagnosis and management. *J Endocrinol Invest* 2001;24:659-675.
6. Simpson WJ, McKinney SE. Canadian survey of thyroid cancer. *Can Med Assoc J* 1985;132:925-931.
7. Guell R. *Enfermedades del Tiroides en niños y adolescentes*. Permanyer Publications, Barcelona 1998.
8. Werner SC. Classification of thyroid disease. Report of the Committee on Nomenclature. The American Thyroid Association. *J Clin Endocrinol Metab*. 1969; 29:860-862.
9. Hung W. Thyroid nodules and cancer. *Pediatr Adolesc Endocrinol* 1985;14:271-294.
10. Gorlin JB, Sallan SE. Thyroid cancer in childhood. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:649-662.
11. Cotterill SJ, Pearce MS, Parker L. Thyroid cancer in children and young adults in the North of England. Is increasing incidence related to the Chernobyl accident? *Eur J Cancer* 2001;37:1020-1026.
12. Verneris M, Mc Dougall IR, Becton D, Link M. Thyroid carcinoma after successful treatment of osteosarcoma: A report of three patients. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23:312-315.
13. Iurato MP, Scollo C, Belfiore A, Pellegriti G, Salice P, Pezzino V, Giuffrida D. Differentiated carcinoma of thyroid in the young. Clinical and histopathologic aspects. *Minerva Endocrinol* 2000;25:39-45.
14. Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW, Sklar Ch, Vlamis V, Haase G, La Quaglia M. Differentiated thyroid cancer: Determinants of disease progression in patients < 21 years of age at diagnosis: A report from the surgical discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Ann Surg* 1998;227:533-541.
15. Welch DC, Tuttle M, Robie DK, McClellan DR, Svec RL, Adair C, Francis GL. Clinical features associated with metastasis and recurrence of differentiated thyroid cancer in children, adolescents and young adults. *Clin Endocrinol* 1997;49:619-628.
16. Dottorini ME. Differentiated thyroid carcinoma in childhood. *Rays* 2000;25:245-255.
17. Ishnamurthy S. Ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of the thyroid bed. *Cancer* 2001;93:205.
18. Halpern S. Thyroid carcinoma in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1981;9:43-151.
19. Pomorski L, Bartos M. Metastasis as the first sign of thyroid cancer. *Neoplasma* 1999;46:302-312.
20. Bentley A, Gillespie C, Malis D. Evaluation and management of a solitary thyroid nodule in a child. *Otolaryngol Clin North Am* 2003;36:117-128.
21. Scott J, Gnananayagam J, Sundaravalli E, Thomas G, Shanthly N, Kirubakaran C. Unusual cause for military lung mottling in a child. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2004;46:291-293.
22. Manier S, Egli D, Blue P, Van Nostrand D. Diffuse radiiodine lung uptake in military thyroid carcinoma metastases. *Clin Nucl Med* 1985;10:872-873.
23. Millman B, Pellitteri P. Thyroid tumors in children and adolescents. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:1261-1264.
24. Leenhardt L, Aurengo A. Post Chernobyl thyroid carcinoma in children. *Bailleres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:667-677.
25. Aban MS, Boca R, Damayanti HS. Pulmonary metastases in children and adolescents with well differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998;39:1531-1536.
26. Tachikawa T, Kumazawa H, Kyomoto R, Yukawa H, Yamashita T, Nishikawa M. Clinical study on prognostic factors in thyroid carcinoma. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2001;104:157-164.
27. Gupta S, Patel A, Folstad A, Fenton C, Dinauer CA, Tuttle RM, Conran R, Francis GL. Infiltration of differentiated thyroid carcinoma by proliferating lymphocytes is associated with improved disease free survival for children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1346-1354.
28. Hung W, Starlis N. Current Controversies in the management of pediatric patients with well differentiated nonmedullary thyroid cancer: a review. *Thyroid* 2002;12: 683-702.
29. Vassilopoulou R, Klein M, Smith TH, Samaan NA, Frankenthaler R, Goepfert H, Cangir A, Haynie T. Pulmonary metastases in children and young adults with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1993;71:1348-1352.

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 Editor-Director. Se acompañará de una carta de presentación en la que conste la aceptación de su envío por parte de todos los autores, la de no haber sido publicado anteriormente ni haber sido enviado simultáneamente a otra revista. El editor se reserva el derecho de hacer revisiones tendientes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

Normas Editoriales:

El manuscrito será escrito a 1,5 espacio, con letra times y tamaño 12. 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.

El resumen en español y en inglés con un máximo de 200 palabras; el artículo original y el caso clínico con subtítulos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones. Incluir palabras clave: de 3 a 10 palabras o frases cortas.

A continuación las secciones del texto: los trabajos de revisión bibliográfica tendrán títulos y subtítulos acordes con el contenido, conclusiones y referencias bibliográficas. Las secciones para la presentación de un caso clínico tendrán: introducción, caso clínico, discusión y referencias bibliográficas. El artículo original tendrá: introducción, método, resultados, discusión, referencias, agradecimientos, tablas y figuras.

Las Referencias bibliográficas, pertinentes y actualizadas serán citadas con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. Artículos: apellidos e iniciales 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. Trabajos presentados en conferencias, etc. Ejm. Koeberle F.

Pathologic anatomy of entero-megaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103. Libros y otras monografías: de autores individuales: ejm.: Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5th ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217. Un capítulo: ejm.: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472. Sitios en Internet: Pritzker Tj. An early fragment from Central Nepal [Internet site]. Disponible en: <http://www.ingress.com/~astarnart/pritzker/pritzker.htm> Accesado 08/06/1995.

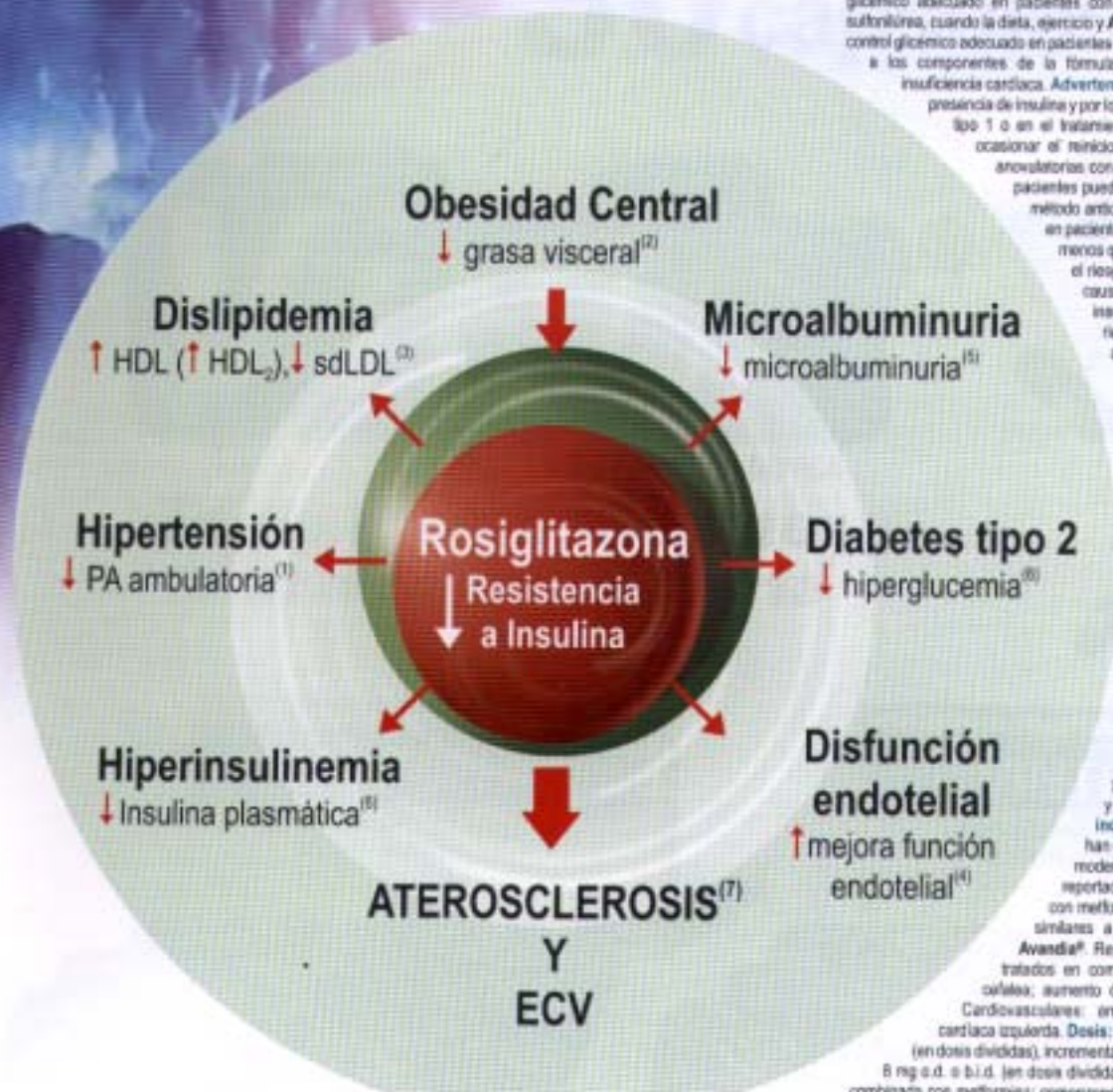
Las tablas deben presentarse, a doble espacio, en hoja aparte, numerada consecutivamente con números romanos, asignándole un título breve y claro. El encabezamiento de cada columna debe incluir la unidad de medida y ser lo más breve posible; debe indicarse claramente la base de las medidas relativas (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. Las abreviaturas deben definirse 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. Las unidades de medida serán las unidades del Sistema Internacional (SI).

Avandia®

rosiglitazona

El primero en su clase

Avandia® Ingrediente activo: Mateato de rosiglitazona. **Indicaciones:** Como monoterapia, está indicada con dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En combinación con metformina, cuando la dieta, ejercicio y **Avandia®** o cuando la dieta, ejercicio y metformina, no dan por resultado un control glucémico adecuado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En combinación con sulfonilúrea, cuando la dieta, ejercicio y **Avandia®** o dieta, ejercicio y sulfonilúrea no dan un control glucémico adecuado en pacientes con diabetes tipo 2. **Contraindicaciones:** Alergia a los componentes de la fórmula. Pacientes con enfermedad hepática actual, insuficiencia cardíaca. **Advertencias y precauciones:** **Avandia®** es activo sólo en presencia de insulina y por lo tanto no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de celiaquidosis diabética. **Avandia®** puede ocasionar el retardo de la ovulación en mujeres premenopáusicas anovulatorias con resistencia a la insulina, en consecuencia, estas pacientes pueden estar en riesgo de embarazo si no utilizan un método anticonceptivo adecuado. **Avandia®** no está indicado en pacientes con estado cardíaco Clase III y IV de la NYHA, a menos que se considere que el beneficio esperado supere el riesgo potencial. Ya que las tiazolidinedionas pueden causar retención de fluido, lo que podría exacerbar la insuficiencia cardíaca congestiva, los pacientes a riesgo de insuficiencia cardíaca (particularmente aquellos con insulina) deben ser monitoreados para signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Se han reportado casos de retención hídrica relacionados con expansión de volumen, ocasionando edema. Realizar control periódico de pruebas de funcionamiento hepático (transaminasas), parámetros hematológicos (hematología, hematócrito), lípido y evaluación ecocardiográfica una vez al mes en los primeros meses del tratamiento. En pacientes ancianos, casos de antecedentes de enfermedad hepática previa. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni en período de lactancia. **Avandia®** no afecta la habilidad para manejar u operar maquinarias. **Interacción con otros productos:** *In vivo*, los estudios sugieren que la rosiglitazona a concentraciones clínicamente relevantes, no inhibe ninguna de las enzimas P450 importantes, siendo predominantemente metabolizada por el CYP2C8 y en menor extensión por el CYP2C9. Efectos indeseables: Anemia, edema e hipercolesterolemia han sido reportados como eventos adversos de leve a moderados en severidad. Los tipos de efectos adversos reportados cuando **Avandia®** fue usado en combinación con metformina o en combinación con sulfonilúrea, fueron similares a los reportados durante la monoterapia con **Avandia®**. Reportes de anemia fueron mayores en pacientes tratados en combinación con sulfonilúrea. **Generales:** edema; náusea; aumento de peso; aumento del apéndice; sial; migrañas. **Cardiovasculares:** anemia ventricular asintomática, insuficiencia cardíaca izquierda. **Dosis:** Monoterapia: comenzando con 4 mg o.d. o b.i.d. (en dosis divididas), incrementando la dosis si es necesario, hasta un máximo de 8 mg o.d. o b.i.d. (en dosis divididas), después de 12 semanas de terapia. Terapia combinada con metformina: comenzando con una dosis de 4 mg o.d. o b.i.d. (en dosis divididas), incrementando la dosis si es necesario, hasta un máximo de 8 mg o.d. o b.i.d. (en dosis divididas), después de 12 semanas, si es necesario. **Administración:** Puede tomarse con o sin comida. **Ancianos:** no se requiere ajuste de la dosis. **Pacientes con insuficiencia renal:** ningún ajuste de la dosis en monoterapia. Está contraindicado en la terapia combinada con metformina. **Pacientes con insuficiencia hepática:** No se debe iniciar la terapia si el paciente muestra evidencia clínica de enfermedad activa del hígado o incremento de los niveles séricos de las transaminasas, [ALT>2.5 veces el límite superior normal], al comienzo de la terapia. **Pacientes pediátricos:** No se recomienda, ya que no existen datos sobre el uso de **Avandia®** en pacientes menores de 18 años de edad. **Sobredosis:** Existen datos limitados. En el evento de una sobredosis, un apropiado tratamiento debe iniciarse, dictado por el status clínico del paciente. P1 3.4 (resumen) **Presentación:** **Avandia®** tab 4 mg x 14 tab E.F. 31.446, **Avandia®** tab 8 mg x 14 tab E.F. 31.448.



Referencias:

- (1) Si, Sattar, Rendek, et al. A Comparison of the Effects of Rosiglitazone and Glyburide on Cardiovascular Function and Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, vol 25, num 15, pp.2058-2064, Nov 2002.
- (2) Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetic subjects. Wilcox KA, Nalzen K, et al. *Diabetes*, 2003 Feb;52(2):263-66
- (3) Freig, Rabin, Mansoura et al. Effects of Rosiglitazone Alone and in Combination With Atorvastatin on the Metabolic Abnormalities in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol* vol 90, pp.947-952, Nov 2002.
- (4) Vekic, Kuvshin et al. Rosiglitazone treatment increases nitric oxide production in human peripheral skin: A controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 17, pp 279 - 285, 2003
- (5) Bakris, Viberti et al. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type 2 diabetes. *J Hum Hypertens*, 17, pp 7 - 12, 2003.
- (6) Lehto, Dole et al. Rosiglitazone monotherapy is Effective in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* vol 90, num 1, pp 280-288, 2001.
- (7) Effect of Rosiglitazone on Common Carotid Intima-Media Thickness Progression in Coronary Artery Disease Patients Without Diabetes Mellitus. Jaggi S, Giddu, Zulfar Kapoorta, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004,24:1-5.



Para mayor información comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Venezuela C.A.
Teléfono: (0212) 945.21.22. Material revisado y aprobado por la Dirección Médica
y el Farmacológico patrocinante de GlaxoSmithKline Venezuela C.A.



**NUEVA
PRESENTACIÓN**

Sólo el **Médico** puede tratar
Exitosamente
el sobrepeso y la obesidad

Ahora con **30 cápsulas**

Vintix®

SIBUTRAMINA

**Triple efecto reductor,
con una toma diaria**



Indicación: "Terapia adyuvante para el tratamiento a largo plazo de la obesidad". **Precaución:** 1 Cápsula al día. **Advertencias:** No se administra durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia. Se debe discontinuar el tratamiento en los pacientes que experimenten aumento progresivo y significativo de la presión arterial. **Precauciones:** Pacientes con hipertensión arterial adecuadamente controlada, hipertensión renal o hepática de leve a moderada. Pacientes con dislipidemia de origen arterial. Los conductores de vehículos y operadores de maquinaria. **Contraindicaciones:** Alta sensibilidad a los componentes de la fórmula. Pacientes con tratamiento con inhibidores de la MAO. Pacientes que experimenten de enfermedades crónicas: insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, hipertensión no controlada, hipertensión no controlada, aterosclerosis, epilepsia. Causas orgánicas de obesidad. Niños o adultos jóvenes (menores de 18 años). Mujeres de 65 años. **Reacciones Adversas:** **Cardiovasculares:** hipertensión arterial, taquicardia, variabilidad. **Sistema Nervioso Central:** sequedad bucal, insomnio, mareos, cefalea. **Sistémicas:** náuseas, dolor de cabeza, resaca, trastornos renales (agravamiento de insuficiencias renales). **Resistencia a la insulina.** **Otros:** nefritis intersticial aguda, queratodermia mesangiocapilar, pérgano trombocitopénico. **Interacciones:** Con fármacos que afectan actividad de la enzima CYP3A4: ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, rifampicina, fenitoína, miconazol, carbamazepina, fenobarbital y diclofenaco (inductores de la enzima); aceleran el metabolismo de la sibutramina. Inhibidores de la MAO. Inhibidores de la reabsorción de serotonina y agonistas serotoninérgicos. Algunos opiáceos como dextrometorfano, noperidina, pentazocina, fentanyl, buprenorfina. Descongestivos y antiarrítmicos que contengan efedrina, pseudoefedrina o fenproporexina.

Material revisado por la Regencia Farmacéutica y la Dirección Médica.
Para mayor información comunicarse a Laboratorios Roemmers.
2da. Av. de Campo Alegre, Torre Credival, Mazanina, Caracas.
Tel.: (0212) 263-15-15, 700-76-93


Roemmers
CONCIENCIA POR LA VIDA

Avandia®

rosiglitazona

El primero en su clase

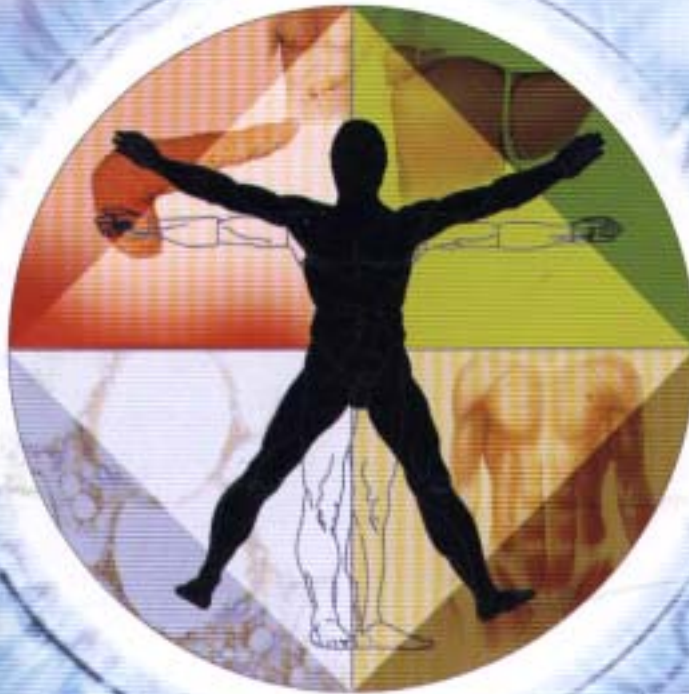
Avandamet®

rosiglitazona/metformina

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



Nuevo



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

(1) Vanderschuer, De Frenco, Metabolic and vascular effects of rosiglitazone. *Journal of Nuclear Cardiology*, vol 13, number 2, pp 311-33, July 2002 (2) Havel P, et al. *Diabetes Care*, vol 25, pp 1111-1116, August 2002 (3) Havel P, et al. *Diabetes Care*, vol 25, pp 1117-1122, August 2002 (4) Havel P, et al. *Diabetes Care*, vol 25, pp 1123-1128, August 2002 (5) Havel P, et al. *Diabetes Care*, vol 25, pp 1129-1134, August 2002 (6) Havel P, et al. *Diabetes Care*, vol 25, pp 1135-1140, August 2002 (7) Havel P, et al. *Diabetes Care*, vol 25, pp 1141-1146, August 2002 (8) Havel P, et al. *Diabetes Care*, vol 25, pp 1147-1152, August 2002 (9) Havel P, et al. *Diabetes Care*, vol 25, pp 1153-1158, August 2002 (10) Havel P, et al. *Diabetes Care*, vol 25, pp 1159-1164, August 2002 (11) Havel P, et al. *Diabetes Care*, vol 25, pp 1165-1170, August 2002 (12) Havel P, et al. *Diabetes Care*, vol 25, pp 1171-1176, August 2002 (13) Havel P, et al. *Diabetes Care*, vol 25, pp 1177-1182, August 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 Farmacológico patrocinante de GlaxoSmithKline Venezuela C.A.

