

# XIII CONGRESO SOCIEDAD VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO, 2012.

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(2): 94-118

## RESÚMENES DE LAS CONFERENCIAS

### SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: MANEJO HORMONAL EN LA ADOLESCENTE

**Dra. Rita Pizzi**

*Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela*

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más frecuente en mujeres en edad reproductiva con una prevalencia de 6-8%. No hay acuerdo general en cuanto a la forma de diagnosticar el SOP en la adolescencia debido a que: Hasta el 85% de los ciclos menstruales son anovulatorios durante el primer año después de la menarquia, y hasta el 59% hasta 3 años post menarquia. El acné es común durante los años de la adolescencia, mientras que el hirsutismo asociado a SOP se desarrolla más tardíamente. La hiperandrogenemia podría ser un marcador más consistente. Sólo el 40% de las adolescentes con menstruaciones irregulares tienen ovarios poliquísticos en la ecografía.

El reciente Consenso ESHRE/ASRM de Amsterdam, sugiere que los tres elementos de los criterios de Rotterdam deberían estar presentes en adolescentes, para hacer el diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico:

-Oligomenorrea o amenorrea debe estar presente durante al menos 2 años después de la menarquia (amenorrea primaria a la edad de 16 años)

-El diagnóstico de ovarios poliquísticos en la ecografía debe incluir el aumento de tamaño del ovario (> 10 cm<sup>3</sup>)

-Hiperandrogenemia y no sólo los signos de exceso de andrógenos

Las manifestaciones clínicas individuales en las adolescentes con SOP (por ejemplo, la obesidad, hirsutismo, irregularidades menstruales) deben ser tratadas.

El tratamiento de las alteraciones menstruales, con la administración de progesterona natural o progestágenos, administrados de manera cíclica, o con anticonceptivos hormonales combinados para evitar episodios de sangrados genitales abundantes.

Las adolescentes que ameriten anticoncepción o que

presente signos clínicos de hiperandrogenismo, el uso de los anticonceptivos orales combinados (AOC) ofrece beneficios a través de diversos mecanismos: supresión de la secreción de LH, supresión de la secreción androgénica ovárica; y por su componente estrogénico, aumentan l

a secreción de SHBG con disminución de la concentración de andrógenos libres y mejoría del acné e hirsutismo; al suprimir la producción endógena de estrógenos pueden prevenir la hiperplasia endometrial. El contenido progestacional puede competir con la 5-alfa reductasa por lo cual pueden tener un efecto antiandrogénico. A pesar del efecto beneficioso de los AOC sobre el hiperandrogenismo en mujeres con SOP, este efecto no persiste después de la interrupción de su uso ya que la concentración de andrógenos retorna a sus valores basales. A pesar de que diversos estudios observacionales han demostrado mejoría del hirsutismo, ninguno de ellos tiene suficiente poder para confirmar este beneficio, el cual se puede fortalecer con la adición de un agente antiandrogénico. A nivel ovárico los AOC modifican el patrón ecsonográfico característico del SOP al reducir el volumen, densidad del estroma y tamaño de los quistes; después de la interrupción del tratamiento la apariencia ovárica retorna a su apariencia original.

No hay evidencias convincentes que demuestren que los AOC induzcan un aumento en el riesgo de diabetes y riesgo cardiovascular en mujeres con SOP. Se recomienda el uso de AOC de baja dosis para las adolescentes con resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus no complicada y debe evitarse su uso en casos de hipertrigliceridemia.

En adolescentes con hirsutismo y exceso de peso, la combinación de AOC y metformina podría ser más efectiva para suprimir el hiperandrogenismo y reducir las concentraciones elevadas de insulina. Algunos estudios han reportado el efecto beneficioso de la combinación de pioglitazona, metformina, flutamida y AOC en adolescentes no obesas. En pacientes obesas con SOP debe evitarse el uso de AOC de alta dosis pues aumentan la resistencia a la insulina y agravan otros factores de riesgo cardiometabólico.

### APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS AVANCES MOLECULARES EN CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIROIDES.

**Luis R Figueroa**

*Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela*

El cáncer de tiroides es el tumor endocrino maligno más frecuente, ocupa del sexto lugar en el sexo femenino, su incidencia ha aumentado 6,5% en los últimos 15 años, su diagnóstico es cada vez más frecuente con la utilización del ultrasonido y la biopsia por aspiración por aguja fina (PAF), así mismo los carcinomas diagnosticados son cada vez más comunes en nódulos menores o iguales a 1 cm.

La citología y el ultrasonido permiten seleccionar mejor a los pacientes. El número de pacientes con cáncer que se refieren a cirugía han aumentado en un 34% y han disminuido en un 60% las intervenciones quirúrgicas innecesarias.

Las limitaciones de la citología tiroidea radican principalmente en la categoría indeterminado del sistema de clasificación de Bethesda que incluye: atípica de significado indeterminado (AUS) o lesión folicular de significado indeterminado (FLUS), Patrón folicular (incluye neoplasia y lesión folicular), y Sospechoso de malignidad, esta categoría en buenos centros no debería exceder de un 7 a 10%. Según las pautas de la ATA estos pacientes deben ser intervenidos con el resultado de malignidad de tan solo entre 20 a 30%, lo que se traduce en alta tasa de operaciones innecesarias. El otro limitante es un falso negativo en la citología benigna que se describe entre 1-18% ya que estos pacientes, no son referidos a cirugía.

El importante avance alcanzado en los últimos 20 años en el conocimiento de la biología molecular del cáncer de tiroides con el descubrimiento de alteraciones genéticas mutuamente excluyentes que resultan en una activación permanente de la vía de señalización intracelular proteínquinasa activada por mitógenos (MAPK), responsable del control de la expresión de genes comprometidos con la proliferación celular, diferenciación, apoptosis, generando adicionalmente la sobre-expresión de ciertos receptores. Factores de crecimiento epidérmico, vascular endotelial, plaquetario, de crecimiento del hepatocito se unen a su respectivo receptor estimulando la vía de señalización intracelular. La acción paracrina y autocrina de estos factores de crecimiento potencia aun más la proliferación celular, la invasión vascular y metástasis. Entre las alteraciones genéticas descritas están el reordenamiento del RET/PTC1, RET/PTC3, la mutación BRAF600E, la translocación PAX8/PPR $\gamma$  y la mutación del N-Ras.

El ret PTC1 se ha encontrado en jóvenes y población pediátrica (40 a 70%) con variedad clásica del carcinoma papilar con metástasis locoregionales y RET PTC3 en pacientes que recibieron radiación. Existen estudios que demuestran la existencia de bajos niveles de RET en tiroiditis de Hashimoto aunque aun no hay una posición definitiva, este hallazgo explicaría la relación clínica de carcinoma papilar en nódulos con tiroiditis de Hashimoto observados principalmente en jóvenes.

La mutación del BRAF es una de las más estudiadas ya que se encuentra en otros tumores malignos como melanoma y cáncer de colon. En carcinoma papilar se encuentra en 45% de los casos en adultos (rango: 29 a 87%), y hasta en un 24% de los carcinomas anaplásicos, no se observa en carcinoma medular, folicular ni nódulos benignos. Se ha encontrado en la variedad clásica del carcinoma papilar, microcarcinoma y una alta incidencia en la variedad células altas. Su positividad en algunas poblaciones se ha relacionado con comportamiento más agresivo del tumor y al asociarse a represión del transportador Sodio/iodo estos tumores pierden la avidéz por el I-131.

Mutaciones puntuales en los genes RAS: H-RAS, N-RAS y K-RAS se han encontrado en tumores tiroideos benignos y malignos: adenoma y carcinoma folicular (40-53%) carcinoma papilar (20%), variedad folicular de carcinoma papilar (17-25%), pobremente diferenciado (20-60%), N-RAS es la isoforma más frecuente en carcinoma folicular. Reordenamiento PAX 8/PPR $\gamma$  se observa más en carcinoma folicular (39%) que adenoma (8%). Se desconoce la historia natural de nódulos benignos con marcadores genéticos positivos, sin embargo existe evidencia que sugiere que esas lesiones histológicamente benignas sean potencialmente malignas, estudios en roedores portadores de estas mutaciones han demostrado que estas son una fase temprana del proceso de tumorigénesis. Esto ha motivado a algunos autores a señalar que todo nódulo que presente mutaciones debe ser interpretado y tratado como maligno con tiroidectomía total, evitando una segunda intervención. Actualmente existe la tecnología que permite el estudio genético en una muestra de PAF, adicionando un nuevo elemento a disponibilidad del clínico y está siendo utilizado en algunos centros médicos a nivel mundial, con énfasis en la

categoría indeterminada de Bethesda.

De un 20 a 30% de tasa de malignidad en categoría indeterminada el estudio genético de estos marcadores sólo diagnostica la mitad, el costo actual del estudio es de \$ 650, siendo favorecido en la relación costo/beneficio al evitar la reintervención para completar la tiroidectomía, por lo que se ha aprobado su uso en el sistema de salud de USA.

Los fenómenos epigenéticos son un nuevo campo de investigación que está en pleno desarrollo en la investigación del cáncer en general y se refiere a la alteración de la expresión genética que no se deben a cambios en la secuencia del DNA, entre estos esta la metilación del DNA, la acetilación y desacetilación de Histona, que tienen importantes efectos en la diferenciación y proliferación celular además de represión de genes específicos de la tiroides, estos cambios generan disminución de la capacidad para concentrar Iodo radioactivo lo que afecta de forma importante el tratamiento. También ejercen efectos epigenéticos las moléculas de microRNA, que son pequeñas moléculas no codificadas de RNA que regulan la expresión de genes a nivel transcripcional, incluyendo genes asociados con la regulación del ciclo celular, respuesta inmune, invasión y metástasis. Se han realizado estudios de micro RNA en PAF con resultados alentadores en discriminar benignidad de malignidad con aumento de la expresión de micro RNA<sup>146-221, 222</sup>.

Los pacientes con carcinoma estadio III, IV, indiferenciado y anaplásico tenían hasta hace poco escasas y deficientes alternativas de tratamiento. El conocimiento de las vías genéticas de iniciación del carcinoma tiroideo estimularon el desarrollo de nuevos medicamentos dirigidos a bloquear exactamente los sitios de receptores de crecimiento y de activación anormal de la vía MAPK, desarrollando la terapia dirigida que hoy y seguramente mañana se utilizará cada vez más. Se han realizado y están en pleno desarrollo protocolos en fase II y III con respuestas parciales y sobrevida libre de enfermedad mejores que la quimioterapia tradicional con la ventaja de su administración oral y efectos adversos en general menores.

En resumen con el desarrollo avasallante de la biología molecular expresado en la genética, la bioinformática y la tecnología se estima que en un lapso de 10 años, exista una aproximación diferente al cáncer en general y en particular al tiroideo que permita una selección preoperatoria adecuada, un conocimiento genético previo que permita dirigir el tratamiento tanto quirúrgico, iodo radioactivo o medicamento y así otorgar una mejor calidad de vida a nuestros pacientes.

#### Bibliografía

- Chien W et al. Chapter 2. 35-43 *The molecular biology of thyroid cancer. In Thyroid Cancer. Springer. 2012*
- De La Chapelle and Jazdzewski. *MicroRNAs in Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab, November 2011, 96(11):3326-3336*
- Nikiforov. *Molecular analysis of thyroid tumors. Modern Pathology. (2011), 24 534-43*
- Schlumberger M. *Approach to the patient with advanced differentiated thyroid cancer. European Journal of Endocrinology (2012) 1665-11*

## EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS BIFOSFONATOS.

**Lilia Rosa Uzcategui de Saughi**

Unidad de Endocrinología, IAHULA-Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela.

Los bifosfonatos son compuestos sintéticos análogos de la molécula de pirofosfato endógeno, con sustitución de la estructura P-O-P por la estructura P-C-P; y la presencia de

este doble grupo fosfórico le confiere particular resistencia a la hidrólisis<sup>1-3</sup>. Regulan el metabolismo óseo (Ca, P), uniéndose a la hidroxiapatita de la matriz mineralizada, permanecen en el

esqueleto durante un tiempo prolongado, ejerciendo su actividad antirresortiva. La diferencia antirresortiva de los diferentes bifosfonatos radica en su cadena lateral que parte del átomo de carbono. La estructura general de los bifosfonatos es bastante fácil de modificar, por lo que las diferentes generaciones varían mucho dependiendo de sus características biológicas, terapéuticas y toxicológicas<sup>4</sup>. Los bifosfonatos son agentes farmacológicos de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, en hombres y en otras condiciones tales como la osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Paget y la hipercalcemia maligna, generalmente se utilizan por vía oral, mientras las presentaciones parenterales suelen utilizarse como tratamiento adyuvante de algunos tipos de cáncer y aprobadas en el tratamiento de osteoporosis<sup>5-10</sup>. La gran mayoría de ensayos clínicos controlados al azar (ECA)<sup>11-14</sup> y estudios observacionales han demostraron que los bifosfonatos son eficaces, preservando la densidad mineral ósea, e impidiendo las fracturas por fragilidad y reduciendo así la mortalidad global<sup>4,6-15</sup>. En los últimos años, los intentos para mejorar la eficacia anti-fractura, disminuir los efectos secundarios y proporcionar una óptima comodidad para los pacientes, ha llevado desarrollo de nuevos bifosfonatos, incluyendo aquellos que se pueden administrar con más dosificación entre intervalos<sup>7-11,14,15</sup>.

Los bifosfonatos se asocian con numerosos efectos secundarios, donde el modo de administración tiene una influencia importante sobre la incidencia de algunos de estos eventos. Esto es más notable para los eventos adversos gastrointestinales que predominan tras la administración oral y las reacciones de fase aguda que predominan tras la administración parenteral<sup>10-12,17</sup>.

Unos serie de efectos adversos inesperados, como la osteonecrosis de la mandíbula (ONM), hepatotoxicidad, síntomas gastrointestinales, alucinaciones auditiva, alteraciones visuales, dolor osteomuscular, han sido descritos en la literatura y más recientemente, la fibrilación auricular (FA)<sup>16-17</sup>.

**Efectos Adversos Gastrointestinales:** Los efectos secundarios gastrointestinales que pueden ocurrir tras la administración oral incluyen disfagia, esofagitis y úlceras esofágicas o gástricas, todos los cuales se reportado después del uso de pamidronato, risedronato, alendronato y en ensayos clínicos con administración de ibandronato (150 mg mensuales o 2,5 mg al día), se describen esofagitis, gastritis, enfermedad por reflujo gastro-esofágico, dispepsia, diarrea, dolor abdominal y náuseas como eventos comunes, mientras que las ulceraciones esofágicas, estenosis esofágica, disfagia, vómitos y flatulencia se clasifican como infrecuentes<sup>15-17</sup>.

**Reacción De Fase Aguda:** Son síntomas de tipo gripal que pueden ser suprimidos, con administración de anti-inflamatorios y generalmente se resuelven dentro de los primeros 3 días de la inyección. Todos los aspectos de la reacción de fase aguda son sustancialmente menos frecuentes después de la primera dosis. Se cree que participan en la estimulación directa e indirecta de los linfocitos T, que pueden conducir al aumento de los niveles circulantes de interleucina-6 y factor de necrosis tumoral- $\alpha$ . Se asociación con la administración intravenosa de los bifosfonatos, pero también se describen después administración mensual por vía oral de ibandronato y con menor frecuencia tras la administración oral diaria y semanal de alendronato<sup>6,16-18</sup>.

**Los Efectos Secundarios Cardiacos:** Tanto los bifosfonatos orales como los parenterales se han asociado con una mayor incidencia de fibrilación auricular (FA). Por ejemplo, los análisis secundarios de datos de FIT sugieren mayor riesgo de eventos

adversos FA con alendronato que con placebo (1,5% frente a 1,0%) del mismo modo, en el HORIZON-PFT<sup>14</sup>, la FA fue más frecuente en los pacientes que recibieron ácido zoledrónico IV que en aquellos que recibieron placebo (1,3% frente a 0,5%,  $P < 0,001$ ). Nuevos datos de los ensayos del HORIZON-PFT/RFT reportan aumento en el riesgo de flutter auricular con FA, con la administración de ácido zoledrónico, pero no fue significativa. El único factor de interacción con el tratamiento que fue estadísticamente significativo fue la edad. Hasta la fecha, no existe un mecanismo convincente de laposible asociación entre la FA y el uso de bisfosfonatos, se ha planteado la hipocalcemia post infusión, y otro factor involucrado, liberación de citoquinas pro-inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucinas-1 y 6 que pueden causar la remodelación de la aurícula, organización del tejido, fibrosis y posterior el desarrollo de la FA. Debido a que la mayoría de las FA se produjo en un período de tiempo considerable después de la administración de los bifosfonatos, el último mecanismo parece más probable<sup>14,17,19-20</sup>.

**La Osteonecrosis De La Mandíbula:** (ONM) ha sido reportada como una complicación de la forma oral y con administración de bifosfonatos IV. La mayoría de los casos se han producido en pacientes oncológicos que han recibido altas dosis bifosfonatos IV como parte de su quimioterapia, aunque la condición también se ha descrito en pacientes con enfermedades óseas benignas, como la osteoporosis o enfermedad de Paget. El riesgo actual de las estimaciones ONM asociada a bifosfonatos en pacientes con osteoporosis variar desde 1 por 20 000 a 1 por 100 000 paciente años. La patogénesis de la ONM es poco conocida, se plantean las alteraciones de la angiogénesis, el recambio óseo, la epitelización retardada, compromiso inmunológico y la infección, como factores causales, la ONM puede aumentar en pacientes con osteoporosis por enfermedades concomitantes y la administración de drogas inmunosupresoras<sup>16-17,21-24</sup>.

**Fracturas Atípicas:** fracturas subtrocantéreas; En los últimos años, una asociación entre fracturas atípicas y la terapia largo plazo con bifosfonatos, se ha reportado. En particular, éstos implican fracturas del fémur subtrocantéreas o diafisaria, predominantemente con el alendronato a largo plazo. El análisis secundario de los datos de tres grandes ensayos clínicos aleatorios con bisfosfonatos (FIT, FLEX y HORIZON-PFT)<sup>10,14, 27</sup> identificó las fracturas de la subtrocantérea o el fémur diafisario en 10 pacientes [seis de bisfosfonato (0,077%), cuatro con placebo (0,053%)] y una incidencia global de 2,3 por cada 10.000 paciente-años. riesgo relativo en pacientes tratadas con bisfosfonatos fue de 1,03 (IC 95%: 0,06-16,46) para el alendronato por vía oral en el ensayo FIT, 1,50 (IC 95%: 0,25 a 9,00) para el ácido zoledrónico IV en el ensayo HORIZON-PFT<sup>14</sup>, y 1,33 (IC 95%: 0,12 a 14,67) para continuar por vía oral alendronato su uso en el estudio FLEX. Los estudios concluyen que la incidencia de fractura de la subtrocantérica o el fémur diafisario fue muy baja, incluso entre las mujeres que habían recibido bifosfonato. Los posible mecanismos por los que el alendronato puede predisponer las fracturas femorales atípicas incluyen la acumulación de microdaño / microfracturas, disminución de la reparación y la alteración de la cicatrización en el hueso, la supresión de el recambio óseo, la mineralización conducirá a mayor desarrollo de los huesos quebradizos, y la mineralización inadecuada. Sin embargo, no sabemos si estos mecanismos se aplican a todos los bifosfonatos que contienen nitrógeno y / u otros inhibidores de la resorción<sup>17,25-28</sup>.

**Dolor Ósteomuscular:** Losbifosfonatos son ampliamente utilizados para el control de dolor óseo en pacientes con

cáncer. Sin embargo, el dolor óseo puede ser también un efecto secundario del uso de bisfosfonatos. Se puede producir como parte de la reacción de fase aguda que se produce en algunos pacientes tras la administración intravenosa o como un raro síntoma tras la administración oral de bisfosfonatos. 12 Ensayos controlados con placebo que involucran la administración intravenosa de bisfosfonato a pacientes con la osteoporosis han demostrado que este efecto adverso es de incidencia variable, pero puede ser común en ambos. Ácido zoledrónico y pacientes tratados con placebo (en un estudio de fractura de cadera por trauma de bajo impacto seguimiento a 2 años, el dolor óseo fue reportado en 3,2 y 1,0% de ácido zoledrónico vs placebo, a 3 años de seguimiento en osteoporosis menopáusica el hallazgo fue de 5,8 y 3,2 % respectivamente) <sup>14,17,28</sup>.

**La Disfunción Renal:** Es un efecto de clase de los bisfosfonatos conocidos y asociado a la administración tanto oral como IV, están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal grave con depuración de creatinina <30 ml / min. Los ensayos que incluyen el ácido zoledrónico tiene registro de aumento transitorio en la creatinina sérica dentro de 10 días de administración en un 1,8% de los pacientes tratados y 0,8% en el placebo, un análisis de seguridad renal, como parte del programa HORIZON-PFT <sup>14</sup> no encontró impacto acumulativo sobre la función renal a largo plazo (Más de 3 años). Sin embargo se recomienda que la creatinina sérica sea monitoreada antes y después de cada infusión en pacientes con compromiso renal pre-existente u otros factores de riesgo concomitantes, tales como medicamentos nefrotóxicos o diuréticos. El posible mecanismo involucrado es la precipitación de los agregados de bisfosfonato-complejos de calcio, sin embargo esto no está bien claro, en los bisfosfonatos nitrogenados, el efecto adverso sobre la función renal puede estar mediado a través de la inhibición de la FPP (es decir, el mismo mecanismo por el cual estos agentes de afectar la función de osteoclastos) <sup>17,28</sup>.

**El Cáncer De Esófago:** Veintitrés casos de cáncer de esófago tras el uso de alendronato se han informado a la FDA entre octubre de 1995 y mayo de 2008. Ocho de estos pacientes fallecieron. El tiempo promedio para el diagnóstico de cáncer de esófago de 2,1 años, de uso de alendronato. Durante el mismo período, otros 31 casos de los cuales seis fueron fatales se registraron en Europa y Japón después de su uso. Seis de estos casos también incluía el uso de risedronato, ibandronato, o etidronato. Por lo tanto, los médicos deben evitar la prescripción bisfosfonatos por vía oral a pacientes con riesgo conocido para el cáncer de esófago, como el esófago de Barrett. Los estudios retrospectivos, con datos de pacientes tratadas con bisfosfonatos se compararon con pacientes sin tratamiento previo con bisfosfonatos, sin aumento en la incidencia de cáncer de esófago. Del mismo modo, no se ha encontrado una asociación de significación estadística entre la toma de bisfosfonatos y la incidencia de adenocarcinoma de esófago en un estudio reciente de casos y control en pacientes que presentaban esófago de Barrett <sup>17,28-29</sup>. Es evidente que se requieren de ECA, para aclarar aún más esta relación.

**Trastornos Inflamatorios Oculares:** Los efectos adversos oculares de los fármacos representan el segundo motivo de consulta en oftalmología. A nivel ocular, los bisfosfonatos por lo general inducen reacciones inflamatorias, entre ellas, conjuntivitis, uveítis y episcleritis. Datos procedentes de sistemas de notificación espontánea y varias publicaciones sugieren que su uso se puede asociar de manera ocasional a efectos adversos oculares graves. La uveítis inducida por fármacos (UIF) es la causa de menos del 0,5% de las uveítis, como publicaron Fraunfelder y Rosebaum <sup>17,18,30-32</sup>.

La mayoría de los casos publicados están relacionados con la administración de pamidronato. Se han descrito 438 casos de efectos secundarios oculares de este grupo de fármacos en el Registro Nacional de EE.UU., la mayoría son inflamatorias (uveítis, escleritis y conjuntivitis). Se han descrito con alendronato, risedronato, clodronato e ibandronato <sup>16-17,32</sup>. Estos fármacos pueden estimular la liberación de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y las interleucinas 1 y 6, que podrían contribuir a una reacción inmunológica, en la que la úvea sería el órgano diana <sup>16-18</sup>.

**Conclusión:** Este resumen de datos de eventos adversos muestra que todos los bisfosfonatos no son iguales en materia de seguridad. En particular, el risedronato y alendronato por vía oral difieren en algunos aspectos de ibandronato y ácido zoledrónico parenterales, por ejemplo, están más asociados con eventos adversos gastrointestinales, mientras que estos últimos son más asociados con la reacción de fase aguda. En última instancia, la selección específica de un bisfosfonato para el tratamiento de osteoporosis, debe estar basada en la eficacia, perfil de riesgo, la rentabilidad y preferencia del paciente.

#### Referencias

1. Rogers MJ. Frommolds and macrophage-stimulating factor: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2004; 75: 451-461.
2. Benford HL, Frith JC, Auriola S, Monkkonen J, Rogers MJ. Farnesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. *Mol Pharmacol* 1999; 56: 131-40.
3. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 30-34.
4. Watts NB. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27: 197-214.
5. Fleisch H. Breast. Olszynski WP, Davison KS. Development of bisphosphonates.: Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 491-498.
6. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-1443.
7. Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997; 336: 558-66.
8. Falk MJ, Heeger S, Lynch KA, Decaro KR, Bohach D, Gibson Ks, et al. Intravenous bisphosphonate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *Pediatrics* 2003; 111: 573-8.
9. Berenson JR. Treatment of hypercalcemia of malignancy with bisphosphonates. *Semin Oncol* 2002; 29: 12-8.
10. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570-578.



- 11.- Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282:1344-1352.11.
12. Goemaere S, Boonen S, Body JJ, Kaufman JM, Reginster JY, Rozenberg S, Boutsen Y: Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: A consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2006, 17:8-19.
13. Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorst A: Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: Results of a 1-year study. *Rheumatol Int* 2006, 26:427-431.
14. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1809-1822.
15. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordstetten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S: Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007, 357:1799-1809.
16. Rizzoli R. Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same? *Q J Med* 2011; 104:281-300.
- 17.-Vidal M. A, Medina C. y Torre L. M. Seguridad de los bifosfonatos. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 2011;18:43-55.
- 18.- Dicuonzo G, Vincenzi B, Santini D, Avisati G, Rocci L, Battistoni F, et al. Fever after zoledronic acid administration is due to increase in TNF-alpha and IL-6. *J Interferon Cytokine Res* 2003; 23:649-54.
- 19.-Anselm Mak, Cheung Mike WL, Ho Chun-Man Roger, Cheak Alicia Ai-Cia and Lau. Chak Sing Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2009;10:101-113
20. Kim Seo Young, Kim Min Jung, Cadarette Suzanne M and Solomon Daniel H. Bisphosphonates and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy* 2010, 12:R30
21. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, Grbic J, Jontell M, Landesberg R, Laslop A, Wollenhaupt M, Papapoulos S, Sezer O, Sprafka M, Reginster JY: Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008, 42:841-847.
22. Reid IR, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41: 318-20.
23. Casal Llorente C, Somoza Orosa E, Rey Rodriguez E, Alvarez Crucio AM, Fariña Rodriguez J. Osteonecrosis mandibular: un problema importante poco conocido de la terapia con bisfosfonatos. *Cad Aten Primaria*, 2011;18:20-23.
24. Bagán JV, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F et al. Recomendaciones para la prevención, diagnóstico y tratamiento de osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes con cáncer tratados con bifosfonatos. *Med Oral, Patol Oral, Cir Bucal* 2007; 12: 279-83.
- 25.- Oddard MS, Reid KR, Johnston JC, Khanuja HS. Atraumatic bilateral femur fracture in long-term bisphosphonate use. *Orthopedics* 2009; 32: 607-608
- 26.- FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety rebién of oral bisphosphonates and atypical subtrochanteric femur fractures. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/>
- 27.- Dennis M. Black, Ann V. Schwartz, Kristine E. Ensrud, Jane A. Cauley. The Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX). *JAMA*. 2006;296:2927-2938.
- 28.- Seth M Arum. New developments surrounding the safety of bisphosphonates. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008; 15:508-513.
29. Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA* 2010; 304: 657-63.
30. Macarol V, Fraunfelder FT. Pamidronate disodium and possible ocular adverse drug reactions. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 220-4. 129.
31. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 219-222.
32. Malik AR, Campbell SH, Toma NMG. Bilateral acute anterior uveitis after alendronate. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 1443.

## IMPACTO MATERNO-FETAL DEL SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS (SOPQ).

**Elsy Velázquez-Maldonado.**

Universidad de los Andes. Facultad de Medicina. Unidad de Endocrinología. Mérida, Venezuela.

El SOPQ es la endocrinopatía crónica más frecuente en la mujer en edad reproductiva. Su prevalencia varía entre 5-10%. Clínicamente se caracteriza por disfunción menstrual, anovulación, hiperandrogenismo (acné/hirsutismo), infertilidad, obesidad y desordenes metabólicos relacionados a la resistencia a la insulina que predisponen al desarrollo de alteraciones en la tolerancia a la glucosa (Intolerancia a la glucosa/DM2), dislipidemia y enfermedad cardiovascular a largo plazo.

La fertilidad está afectada por diversos factores tanto

intrínsecos como extrínsecos, los cuales afectan la calidad del ovocito y embrión. Entre los factores intrínsecos se destacan la anormalidad endometrial, lo cual afecta la implantación y viabilidad fetal. La resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo de la madre favorece el desarrollo de diabetes gestacional, hipertensión arterial inducida por el embarazo y preeclampsia. El hiperandrogenismo, a través de diversos mecanismos, favorece una foliculogénesis defectuosa, función luteal-endometrial inadecuada y abortos. La hipersecreción de LH induce una maduración prematura del ovocito y embrión, activa

precozmente la meiosis por daño del núcleo del ovocito, lo cual conduce a la apoptosis y abortos.

Además de las alteraciones anteriormente señaladas, la morbilidad obstétrica y neonatal asociada al SOPQ incluye una mayor frecuencia de parto de pretérmino, anomalías del peso del recién nacido (macrosomía o bajo peso) con una mayor frecuencia de asistencia intensiva del neonato. Comparado con la población normal, la diabetes gestacional es más frecuente (3,4% vs 46%) y se asocia con hiperinsulinismo fetal, macrosomía, traumas al nacimiento y mayor frecuencia de cesárea. La hipertensión inducida por el embarazo es consecuencia de la interacción de la resistencia a la insulina y los efectos secundarios del hiperandrogenismo, los cuales incluyen un aumento en la respuesta presora a las catecolaminas, desbalance de las prostaglandinas con disminución de la prostaciclina y aumento de la agregación plaquetaria.

Las alteraciones del peso fetal depende de la anomalía predominante: la resistencia a la insulina favorece el desarrollo de diabetes gestacional e hiperinsulinismo fetal secundario y macrosomía. La hipertensión arterial inducida por el embarazo favorece el desarrollo de preeclampsia con subsiguiente disfunción placentaria y bajo peso fetal. Las complicaciones neonatales que ameritan cuidados intensivos incluyen el síndrome de distress respiratorio, la hipoglucemia e hiperbilirrubinemia.

El tratamiento con metformina ha sido utilizado en diversos estudios. En metaanálisis reciente se concluyó que la administración de metformina aumenta las posibilidades de ovulación y en combinación con el citrato de clomifeno, favorece el embarazo. Su uso durante el embarazo se ha relacionado con una menor frecuencia de complicaciones materno-fetales. Además del tratamiento farmacológico, es importante promover hábitos alimentarios adecuados y ejercicio para prevenir el desarrollo de complicaciones del embarazo y de su producto.

#### Referencias recomendadas:

Rotterdam ESHRE/ASRH.PCOS consensus workshop group. *Hum Reprod* 2004;19:41

Palomba S et al. *FertilSteril* 2010.

JieQiao et al. *Hum Reprod Update* 2010;00,1:1-9

Gianghui Li et al. *J perinat Med* 2010;38:141

Boomsma CM et al. *Hum Reprod Update* 2006;12:673

Roos N et al. *Hum Reprod* 2010;25, Suppl 1:i53

Haq et al. *J ObstetGynecol Res* 2008;34:832

## INMUNOMETABOLISMO: LA INTERFASE ENTRE EL SISTEMA INMUNOLÓGICO Y EL METABOLISMO.

José Manuel Barboza Vilchez.

Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes. Mérida, Venezuela

Durante mucho tiempo se consideró al tejido adiposo visceral como un simple almacén de energía, sin embargo la evidencia actual indica que este es un tejido complejo y dinámico que, además regular actividades metabólicas del organismo, también da soporte a las interacciones moleculares que contribuyen al desarrollo de aberraciones metabólicas como la resistencia a la insulina, la diabetes tipo II, así como a las complicaciones cardiovascular de estas, cuando su patrón de secreción de adipocinas se altera durante la obesidad.

En la actualidad se conoce que la obesidad promueve la disfunción metabólica de los adipocitos haciendo que se altere su diferenciación y función, dando inicio a la producción de sustancias bioactivas (inmunológicas o no) que promueven la transformación de los macrófagos residentes con perfil anti-inflamatorio (M2) en células con un perfil pro-inflamatorio (M1). Esto genera un estado inflamatorio crónico de bajo perfil en el que los ácidos grasos saturados liberados como consecuencia de la lipólisis de los adipocitos maduros por los macrófagos se comporten como ligandos endógenos (DAMPs) para el complejo TLR4, lo que conduce al reclutamiento y activación de nuevos macrófagos, y por ende a la exacerbación del proceso inflamatorio. Otras células también reclutadas incluyen los neutrófilos, mastocitos, células NK y linfocitos T, siendo también sus estados de activación y señalización modulados por los mediadores producidos haciendo que contribuyan con el mantenimiento del proceso inflamatorio.

Como consecuencia de este proceso inflamatorio se activan las vías intracelulares JNK e IKK trayendo como consecuencia la disrupción de la fosforilación del IRS-1 y por tanto la conexión

del receptor de la insulina con la señalización a través de la cascada de la PI3K. Por otra parte, al ser menos sensibles a la acción anti-lipolítica de la insulina, los adipocitos hipertrofiados mantienen concentraciones elevadas crónicas de ácidos grasos circulantes lo que reduce el uso de la glucosa como fuente celular de energía e incrementa la producción de metabolitos tales como diacilglicerol y ceramida a nivel muscular y hepático, los cuales activan isoformas de la PKC impidiendo así la señalización insulínica celular. Estos ácidos grasos también alteran el funcionamiento de las células  $\beta$  pancreáticas, lo cual en conjunto con la resistencia insulínica agrava la hiperglicemia, hecho este que se ve potenciado por el detrimento generado por los mediadores pro-inflamatorios, la reducción en la producción de la adiponectina y la disregulación de la autofagia.

Además del metabolismo, la respuesta inmunológica también se ve afectada por el tejido adiposo obeso asociado a estructuras linfoides, el cual puede favorecer el inicio y/o la exacerbación de patologías autoinmunitarias tales como trastornos de la tolerancia oral y lesiones ateroscleróticas, pudiendo también afectar la eliminación de las infecciones virales. Ante esta evidencia se hace necesaria la inhibición del proceso inflamatorio en el tejido adiposo obeso a través de estrategias farmacológicas y/o genéticas que permitan prevenir y tratar la alteración en la producción de los mediadores que generan y mantienen dicho proceso de tal manera que podamos evitar sus consecuencias.

**Palabras claves:** inmunometabolismo, adipocinas, DAMPs, autofagia, resistencia a la insulina, DM II, aterosclerosis, respuesta inmunológica.

## MANEJO DEL HIPOPIUITARISMO EN TRANSICIÓN.

Angela Farías

Servicio de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Niños J. M. de Los Ríos, Caracas, Venezuela.

El manejo del hipopituitarismo en transición depende de la disfunción a nivel del hipotálamo e hipófisis, lo cual definirá

la terapia hormonal específica. El periodo de transición es arbitrariamente definido, y comprende una etapa que comienza

al final de la pubertad y termina con la completa maduración del adulto, está caracterizado por los cambios físicos y psicológicos que se inician en la adolescencia y que terminan en la etapa adulta. Usualmente implica un periodo comprendido entre la adolescencia media y tardía hasta seis a siete años después de adquirir talla final. En este lapso se logra el desarrollo somático completo del adulto incluyendo la ganancia de masa muscular y el pico de masa ósea.

El propósito de la evaluación en el periodo de transición es el traslado planteado del adolescente o adulto joven con enfermedad crónica diagnosticada en la infancia o niñez a los centros o equipos de salud de adultos. La reevaluación del paciente debe ser realizada conjuntamente entre endocrinólogo pediatra y el de adulto con la finalidad de:

- Reducir el riesgo cardio-metabólico
- Permitir la maduración somática, sexual y reproductiva
- Lograr el desarrollo psicosocial del adulto
- Educar al paciente en la comprensión de su enfermedad y brindar herramientas para desarrollar autonomía en la toma de decisiones en el manejo de la misma.

### Hipopituitarismo

Según la etiología del déficit de las hormonas hipotálamo hipofisarias, ya sea este total o parcial, se definirá el manejo del hipopituitarismo en la etapa de transición.

### Hormona de Crecimiento (HC)

En relación con la HC, el paciente con déficit diagnosticado en la infancia o niñez, quien recibió o recibe tratamiento con HC y alcanzó su talla final (velocidad de crecimiento menor de 2 cm/año y edad ósea igual o mayor a 15 años o 16 años en niñas o niños, respectivamente), debe ser reevaluado. El tratamiento con HC debe suspenderse por un periodo de uno a tres meses para realizar los exámenes pertinentes.

El propósito de identificar los pacientes con déficit permanente de HC es prevenir las consecuencias negativas que se derivan de los efectos deletéreos de la falta de la hormona sobre la composición corporal: masa muscular y ósea, metabolismo de los lípidos, función cardíaca y rendimiento físico.

La persistencia del déficit dependerá de la etiología e indicará cual prueba diagnóstica se realizará. Así:

- Los pacientes con déficit severo de HC en la infancia con o sin deficiencias hipofisarias múltiples (dos o tres) causadas por anomalía genética, alteración estructural hipotálamo-hipofisaria, tumor en el sistema nervioso central, cirugía, traumatismo, radioterapia (50 Gy) tienen alta probabilidad de continuar con déficit de HC. No ameritan pruebas de estimulación para hormona de crecimiento, se les determinará IGF1. El valor de IGF1  $\leq 2$  DS (sin tratamiento por al menos 4 semanas) hace el diagnóstico de déficit de HC. Si el valor de IGF1 es  $> -2$ DS se les debe realizar una prueba de estimulación, si el valor de HC es menor que el punto de corte se confirma el diagnóstico. Si el valor es mayor que el punto de corte de HC, el diagnóstico debe ser reconsiderado.

-Los pacientes a quienes durante la niñez o infancia se les diagnosticó déficit idiopático de HC con o sin otro déficit hipofisario, tienen baja probabilidad de déficit de HC (20-87%) y ameritan la realización de una prueba de estimulación más la determinación de IGF1. Si ambas resultan por debajo del valor normal se reconfirma el diagnóstico. Si las dos dan resultados positivos se descarta el déficit. Si las pruebas son discordantes se debe hacer seguimiento por un periodo mínimo de cinco años.

Los pacientes deben tener hormonas tiroideas normales, ya sea con o sin tratamiento con L-tiroxina y se les debe repetir la resonancia cerebral con énfasis en la región hipotálamo-hipofisaria.

La prueba recomendada para reevaluar adolescentes en el periodo de transición es HGH/insulina (punto de corte: 5,1  $\mu$ g/L). Una alternativa cuando no se puede realizar la prueba con insulina son el test GHRH/Arginina (punto de corte: 9  $\mu$ g/L) o HGH/glucagon.

Tanto la secreción fisiológica de hormona de crecimiento como la de IGF1 disminuyen en la etapa de transición por lo cual los pacientes deben reiniciar HC a una dosis: 0,2-0,5 mg/día (máximo 2mg/día), la cual se debe ajustar de acuerdo al valor de IGF1 (no exceder el rango normal: + 2DS) según edad y sexo. Las mujeres quienes reciben estrógenos pueden requerir dosis más altas de HC con relación a los hombres.

La IGF1 debe determinarse cada 3 a 6 meses. El tratamiento transicional se continúa hasta alcanzar el pico de masa ósea y luego de este periodo se utilizarán los criterios de deficiencia del adulto para continuar con la terapéutica hormonal.

### Hormona Tiroidea (HT)

El diagnóstico de hipotiroidismo central se realiza con la concentración baja de T4libre y TSH normal o baja. La determinación de HT debe estar normal para reevaluar la secreción de HC. Los pacientes tratados con HC pueden presentar alteración de las HT y se recomienda la determinación periódica de T4libre y TSH, e iniciar terapia con L-tiroxina en aquellos casos de disfunción hipotálamo-hipofisis tiroidea para mantener los niveles de T4libre en la mitad superior del rango de referencia.

### Hormona Cortisol

Los pacientes adolescente quienes reciben reemplazo de glucocorticoides: hidrocortisona desde la infancia o niñez, deben continuar con su dosis calculada por superficie corporal a razón de 8-12 mg/m<sup>2</sup>sc/día, administrada tres veces al día. El tratamiento con hormona de crecimiento acelera el metabolismo del cortisol, lo cual podría incrementar el riesgo de insuficiencia suprarrenal en aquellos pacientes con deficiencia leve de ACTH o quienes reciben dosis subóptimas de hidrocortisona. En adultos la dosis de hidrocortisona se calcula a 20mg/día, dividida en tres tomas (10-5-5mg) para replicar el ritmo circadiano de la secreción del cortisol. En casos de estrés se debe duplicar o triplicar la dosis de glucocorticoide para evitar insuficiencia suprarrenal.

### Hormonas Sexuales

La inducción de la pubertad se realiza bajo la responsabilidad del endocrinólogo pediatra, en el inicio de la adolescencia. La terapia de reemplazo hormonal continúa en este periodo y debe cubrir las necesidades del paciente siendo crítica para optimizar

el desarrollo somático.

Los estrógenos se pueden indicar vía oral o transdérmica según preferencia de la paciente. La pubertad en las niñas se puede iniciar a los 11-12 años con estrógenos conjugados a dosis bajas, luego se incrementa cada 6-12 meses por 2 a 3 años, hasta llegar a la dosis de adulto. Luego de 6 a 12 meses de terapia o en caso de sangrado menstrual se debe añadir el ciclo de progestágeno por 10 a 12 días, cada mes para proteger el útero y establecer los ciclos menstruales. La píldora anticonceptiva puede ser considerada si hay riesgo de fertilidad. Dosis altas de estrógenos si son bien toleradas, permiten mantener la masa ósea. Los andrógenos pueden ser indicados para el desarrollo de vello púbico y la líbido.

En los varones la testosterona por vía intramuscular es comúnmente utilizada para inducir la pubertad en los varones. Se sugiere comenzar con dosis baja (enantato de testosterona 25-50 mg mensual, VIM) e ir incrementando gradualmente a la dosis de adulto 250 mg cada 2 a 4 semanas. Una alternativa la constituyen las presentaciones transdérmicas y los implantes. El aumento del volumen testicular y la espermatogénesis podrían inducirse con hormona liberadora de gonadotropinas o con gonadotropina coriónica humana usualmente combinada con hormona folículo estimulante. Los criterios para monitorear el tratamiento dependen de la edad. Durante la transición se hace énfasis en lo caracteres sexuales secundarios y la función sexual. Se debe medir los niveles de andrógenos y realizar hematología completa. Más tarde se deben determinar de rutina perfil lipídico, antígeno prostático y DMO.

#### Referencias

- 1.-Ascoli P, Cavaganini. *Hypopituitarism.Pituitary* 2006;9:335-342
- 2.-Pugeat M, Nicolino M. *from Paediatric to adult endocrinology care: the Challenge of the transition period. Pediatric Endocrinol Rew.*2009;8(4):519-522.
- 3.-Kirk J, Clayton P. *Specialist services and transitional care in paediatric endocrinology in the UK and Ireland.ClinEndocrinol* 2006;65:59-63.
- 4.-Attanasio A, Shalet S. *Growth Hormone and the transition from Puberty into Adulthood.EndocrinolMetabClin N Am* 2007;36:187-201.
- 5.-Consenso Venezolano sobre el uso de la Hormona de Crecimiento. *Sociedad Venezolana de Endocrinología y*

*Metabolismo. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría.*

- 6.-Clayton P, Cuneo R, Juul A, Monson J, Shalet S, Tauber M. *Consensus Statement on the management of GH-treated adolescent in the transition to adult care. Eur J Endocrinol* 2005;152:165-170.
- 7.-Toogoog A, Stewart P. *Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. EndocrinolMetabClin N Am* 2008;37:187-201.
- 8.-Radovick S, DiVall S. *Approach to the Growth Hormone-Deficient Child during Transition to Adulthood. J ClinEndocrinol-Metab;* 92(4):1995-1200.
- 9.-Corneli G,Beccuti G, Prodam F, Rovere S, Bellone J, Grotoli S, Aimaretti G, Chigo E. *Retesting the Childhood-onset GH deficient patient. J Clin Endocrinology* 2008; 159:S45-S52.
- 10.-Stanhope R. *Transition from paediatric to adult endocrinology: hypopituitarism. Growth Horm IGF Res* 2004;14:S85-S88.
- 11.-Savage M, Drake W, Carrol P, Monson J. *Transitional care of GH: When to stop GH therapy. Eur J Endocrinol* 2004; 151:S61-S65.
- 12.-Attanasio A, et al. *Continued Growth Hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset Gh-deficient patients. . J ClinEndocrinolMetab* 2004;89:4857-4862.
- 13.-Attanasio A et al. *Body composition, IGF1 and IGFBP-3 concentrations as outcome measures severity GH-deficient (GHD) patients after childhood GH treatment: a comparison wtiyh adult onset patients. J ClinEndocrinolMetab* 2002;87(7):3368-3372.
- 14.-Mauras N and Cols. *Limited efficacy of growth hormone (GH) during transition during transition of GH-deficient patients from adolescence to adulthood: a phase III multicenter, double-blind, randomized two-year trial. J ClinEndocrinol-Metab* 2005;90:3946-3955.
- 15.-Layman L.*HypogonadotropicHypogonadism. Endocrinol-MetabClin N Am* 2007;36:283-296.
- 16.-Viswanathan V, Eugster.*Etiology and treatment of hypogonadism in adolescents.EndocrinolMetabClin N Am* 2011;58:1181-1200.

## NUEVAS FORMAS DE HACER TIROIDECTOMIAS

### Franklin García Peña

*Cátedra de Clínica y Terapéutica Quirúrgica "D" Servicio de Cirugía IV Servicio de Endocrinología Hospital Universitario de Caracas-Venezuela.*

Theodor Kocher hacia finales de 1800, en Suiza, sentó las bases de la cirugía tiroidea hasta el punto que logro bajar la mortalidad operatoria a un nivel del 0,2% y con un volumen de más de 5000 tiroidectomías, le valió el premio Nobel de Medicina en 1909. Su incisión clásica, cervical transversa, era de unos 8 cm originando en ocasiones defectos cosméticos apreciables. Michael Gagner, ya para el año 1992 sentó las bases de la cirugía endocrina de acceso mínimo y fue Hüscher et al, quienes en 1997 realizaron la primera lobectomía por acceso mínimo transcervical. De ahí en adelante diferentes autores propusieron diferentes formas de acceder a la tiroides con acceso mínimo con llevando la única finalidad de minimizar la cicatriz cervical. Podemos clasificarlas tiroidectomías mínimamente invasivas de la siguiente forma:

**1.-Transcervicales:** sub-dividiéndose en acceso mínimo endoscópico (donde cada autor coloca los portales en forma diferente e incisión mínima para extraer la pieza; no logro la aceptación mundial por dejar varias cicatrices) y una forma híbrida, tiroidectomía video asistida, formalizada por Micoli (1999), donde uso incisión transcervical mínima de 25 mm y material endoscópico con pinzas anguladas especiales, muy aceptada.

**2.-Extracervicales o Remotas:** usa vías de acceso alejadas del cuello, para los puristas no es precisamente cirugía de acceso mínimo y hay controversias; se destacan la vía Transaxilar (Ikeda, 2000), Axilar anterior (Takami, 2000), Mamaria uní o



bilateral (Oghami, 2000), llegando a sitios tan remotos como la Transoral (Witzel, 2008) y la Retro auricular (Schardey, 2008).

Vamos a destacar las formas de acceso trans-axilar (Ikeda, 2000 al 2004) en realidad se llega al espacio tiroideo por vía subcutánea trans-axilar, usa 3 puertos de: 2 de 5 mm y uno de 10-12 mm con óptica de 30° y presiones no mayores de 8 mmHg extrayendo la pieza con bolsa plástica; su tiempo operatorio promedio fue de 168 minutos, 0 mortalidad y morbilidad mínima. El procedimiento fue extrapolado en Korea, donde sufrió una modificación con la utilización de un gran separador axilar (separador de Chung), accede a través de una incisión axilar de 8 cm y no usando gas, pudiéndose realizar hasta procedimientos tiroideos más complejos como vaciamientos de cuello en cáncer, lo que llevo la aplicación del procedimiento a la Robótica por esta vía. En USA, fue Duncan (2006 al 2009) quien utilizo la técnica original de Ikeda y paulatinamente fue ampliando procedimientos de lobectomía hasta tiroidectomías totales logrando tiempo promedio de 238 minutos, 0 mortalidad y 5% de morbilidad.

En Latinoamérica, hasta donde tengo conocimiento, se destaca el trabajo de Bernal et al, en Colombia, quienes en el 2004 realizaron 10 procedimientos por vía mamaria sin otros informes

de continuidad y en Venezuela solo trabajos en modelo animal de Navarrete et al (2004), Lucena et al (2008) y Vasallo et al (2010).

Nuevas tecnologías trae nuevas formas de complicaciones; si bien la morbilidad de acceso mínimo se equipara a la cirugía convencional, quiero destacar dos formas de morbilidades nuevas: las relacionadas con el empleo del CO2 para crear el espacio de trabajo que se evitan usando presiones muy bajas y la otra con la siembra de tejido tiroideo, benigno o maligno, a lo largo del plano de disección, que se minimiza con el trato gentil del tejido y extracción obligatoria en bolsa plástica.

Traemos los primeros 3 pacientes operados por Vía Trans-axilar Subcutánea, técnica de Ikeda, realizadas en Venezuela, todas femeninas de: 27, 23 y 50 años de edad, nódulos sólidos derechos, benignos según punción con aguja fina ecoguiada, con tiempo promedio operatorio de 268,3 minutos y hemorragia de menos de 53,3 ml; morbilidad solo en la primera disfonía transitoria, dolor pos-operatorio leve a moderado y todas satisfechas con resultado cosmético.

Mi maestro, el Dr. Pablo Briceño Pimentel, en la década de los 80 me dijo: "...la cirugía de acceso mínimo llevo para quedarse." El tiempo le dio la razón, honor a mi maestro.

## “SER O NO SER: AHÍ ESTÁ EL DILEMA”. Enfoque y Manejo Clínico de la Transexualidad

**María Luisa Francis Santos**

*Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.*

El fenómeno de la transexualidad está reflejado en todas las culturas y a lo largo de los tiempos. En la Roma antigua, existían unas personas nacidas con cuerpo de varón, que decidían su género y autocastraban sus genitales masculinos. Eran las sacerdotisas Gallae. El emperador romano Heliogábalo (218-222 d. C.) afirmaba sentirse mujer. Este llegó a pedir a sus médicos que le practicasen una cirugía para cambiarse de sexo. Ya en la Edad Media tenemos incluso referencias de transexualidad dentro de la misma Iglesia Católica. Del Papa Juan VIII (sucesor de León IV) siempre han corrido rumores de que biológicamente había nacido mujer aunque se hizo pasar toda su vida por varón. El Transexualismo genuino (moderno Síndrome de Harry Benjamin) fue descrito por primera vez por los profesores Krafft-Ebbing y Havelock Ellis (1889). El psiquiatra D.O. Cauldwell publica *Psychopatia Transsexualis*. (1949)

Transexualidad = Transgénico = Disforia de Género = Trastorno de la Identidad Sexual = Trastorno de la Identidad de Género = Trastorno de la Identidad Sexual de Género = GenderIdentityDisorder (GID).

La Transexualidad es el deseo irreversible de pertenecer al sexo contrario al genéticamente establecido y asumir el correspondiente rol (el contrario al esperado) y de recurrir si es necesario a un tratamiento hormonal y quirúrgico encaminado a corregir esta discordancia entre la mente y el cuerpo. La primera definición surge en 1980 en el DSM-III. Actualmente están en uso los criterios de DSM-IV-TR o ICD-10. La prevalencia de transexualismo es 1:37.000 hombres y 1:107.000 mujeres en el mundo.

En los últimos decenios se han llevado a cabo investigaciones, genéticas, anatómicas y hormonales. (Se iniciaron en 1991 con los estudios de Bailey y Pillard). Existen distintas teorías tanto hormonales como no hormonales que apoyan una base genética para el transexualismo.

El diagnóstico incluye una serie de patrones a seguir:

- 1-. Distinguir entre GID y condiciones intersexuales

(Hermafroditismo, SIA, Hiperplasia Adrenal Congénita, SK): evaluación endocrinológica.

- 2-. Excluir otras condiciones psiquiátricas (esquizofrenia, Síndrome de Skoptik): evaluación psiquiátrica.
- 3-. Ofrecer las mejores opciones de tratamiento: guías WPATH (World Professional Association of TransgenderHealth), o Guías Prácticas de la Sociedad de Endocrinología (2009).
- 4-. Ofrecer al paciente un equipo multidisciplinario, con experiencia y con buena interrelación: psiquiatras, endocrinólogos, ginecólogos, urólogos, cirujanos, otorrinolaringólogos, dermatólogos, nutricionistas, asesores deportivos, estilistas.

En cuanto a la terapéutica existen varios pasos a seguir que incluyen:

- 1-. El Test de la Vida Real: el paciente vive y trabaja en su nuevo rol de género, antes de una cirugía de reasignación de sexo. Cambio de nombre legal (Venezuela?). Funcionar socialmente como mujer u hombre.
- 2-. Terapia Hormonal: Indispensable la evaluación general y psiquiátrica antes de iniciar cualquier terapia.

-Se debe entrenar al paciente a tener conciencia en cuanto:

-Duración de por vida de la terapia.

-Aparición de caracteres sexuales secundarios (irreversibilidad de algunos)

-Efectos secundarios.

- 3-. Cirugía de Reasignación Sexual: El cirujano forma parte de un equipo, sin embargo bajo ningún concepto se debe encargar de la terapia hormonal después de la reasignación.