

USO Y ABUSO DE ESTEROIDES ANABÓLICOS

Anselmo Palacios

Clínica Ávila. Caracas-Venezuela

Los esteroides anabólicos androgénicos son ampliamente utilizados en forma beneficiosa en las siguientes condiciones: Deficiencia androgénica del niño y del adulto, anemias (aplásica, por lupus eritematoso sistémico, Fanconi, células falciformes, insuficiencia renal crónica, algunos tipos de leucemia y mielofibrosis), osteoporosis, pérdida marcada de masa muscular, caquexia por cáncer y HIV, angioedema idiopático, quemaduras y estados de malnutrición, promoción del crecimiento en niños con retardo constitucional del crecimiento, síndrome de Turner con retraso del crecimiento, cardiomiopatía dilatada idiopática, dolor mamario postparto, endometriosis y cuadros depresivos. El abuso de estos esteroides anabólicos es cada vez mas frecuente con el fin de obtener mayor masa muscular y mejor rendimiento deportivo en general. Las dosis suprafisiológicas de cualquiera de los esteroides anabólicos conlleva frecuentemente a alteraciones corporales entre las cuales destacan las afecciones cardíacas (hipertrofia ventricular, con alteraciones claras electrocardiográficas con acortamiento del segmento QT, fibrilación auricular, muerte súbita, hipertensión arterial, edema periférico), cambios lipídicos aterogénicos (disminución del HDL colesterol, menor fibrinólisis y tendencia a trombosis), aumento marcado de la síntesis del tejido colágeno con fibrosis miocárdica y tendencia a la ruptura de tendones y ligamentos musculares, así como mayor degradación del colágeno tipo I con menor masa ósea. La función testicular es francamente alterada con supresión de la testosterona endógena y de la espermatogénesis a veces irreversible, disminución del volumen testicular evidenciable clínicamente. En las mujeres, el acné y la masculinización es evidente con hipotrofia mamaria, seborrea y amenorrea secundaria, así como inducción de resistencia a la insulina. La ginecomastia no es infrecuente en el varón y a veces requiere tratamiento plástico. El área cognitiva en ambos sexos puede alterarse con agresividad, irritabilidad, insomnio y tendencia al suicidio, sobre todo en los jóvenes inestables emocionalmente.

FITOESTRÓGENOS Y SU POTENCIAL OSTEOGENICO EN CÉLULAS MADRE DE TEJIDO ADIPOSO

Karem Noris-Suárez¹, Ana H. Márquez¹, Freddy González-Mujica²

Laboratorio de Ingeniería de Tejidos. Dpto. de Biología Celular, Universidad Simón Bolívar. ²Cátedra de Bioquímica, IME, Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela
Por definición, las células madre son células indiferenciadas con una alta capacidad de proliferación, autorrenovación y diferenciación en múltiples linajes. Todo ello permite la regeneración de los tejidos (Salgado *et al.*, 2006). Estas características y las potencialidades que ello representa, han abierto

Otras complicaciones surgen de las vías utilizadas, habitualmente inyecciones múltiples semanales con infecciones tipo hepatitis, HIV, abscesos locales, al compartir las jeringas de inyección con otros usuarios. Los medicamentos utilizados son muy variados desde la clásica testosterona en forma de ésteres orales o inyectados así como anabólicos muy populares como el decanoato de nandrolona, methandrolona, estanozol, fluoximesterona, oximetolona, oxandrolona y otros andrógenos menos potentes como la androstenediona y la dehidroepiandrosterona(DHEA), todos de fácil obtención en farmacias y en locales comerciales diversos. Debemos destacar que con mayor frecuencia se promociona el uso en los gimnasios de otros medicamentos como la Hormona de crecimiento (GH), insulinas de corta acción para aumentar el efecto anabólico así como Gonadotropina coriónica(HCG), antiestrógenos e inhibidores de aromataza (para atenuar los efectos deletéreos sobre el testículo y la ginecomastia). En conclusión, tanto el gremio médico como el público debe ser informado adecuadamente de las frecuentes complicaciones derivadas del abuso de los útiles esteroides anabólicos androgénicos sobre todo en las poblaciones juveniles fácilmente impresionables por la propaganda comercial que se difunde sin control alguno de las instituciones relacionadas con la salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkinson AB, Evans NA. Anabolic Androgénic Steroids: A Survey of 500 users. *Med Scienc Sports Exercise* 2006; 38(4):644-651.
2. Karina T et al. Anabolic androgénic steroids produce dose-dependent increase in left ventricular mass in power athletes, and this effect is potentiated by concomitant use of growth hormone. *Int J Sports Med* 2003;24:1-7.
3. Schanzer W.(1998) Abuse of androgens and detection de illegal use. In: Nieschlag E., Behre HM, (eds) .Testosterone, Action, Deficiency, Substitution, Berlin: Springer-Verlag, pp 545-565.
4. Hoffman JR et al. Nutritional Supplementation and Anabolic Steroid Use in Adolescents. *Med Scienc Sports Exercise* 2007;40(1):15-24.

un abanico de posibles aplicaciones y usos terapéuticos para estas células, entre ellas, el poder ser empleadas como modelo *in vitro* para el estudio de potenciales compuestos farmacológicos. El tejido óseo, por otra parte, es un tejido en un proceso continuo de regeneración (remodelado) donde las células mesenquimales (células madre pluripotentes) precursoras de los células óseas son reclutadas por diversos mecanismos, entre ellos, factores hormonales, que regulan el proceso de diferenciación u osteogénesis. Más recientemente se ha encontrado una importante regulación del proceso osteogénico y metabólico por parte de diversos factores hormonales liberados por el tejido adiposo (Gimble

and Nuttall, 2004). El cese o déficit de producción de estrógenos, proceso conocido como menopausia, conlleva a diversas alteraciones en la mujer, como es el caso de la osteoporosis. Diversos estudios epidemiológicos, llevados a cabo en poblaciones asiáticas, las cuales mantienen una dieta rica en productos a base de soja (leguminosa rica en fitoestrógenos), demuestran que estas presentan una menor incidencia de osteoporosis en comparación con las mujeres que consumen la llamada "dieta americana" (Adlercreutz, 1998). Ello ha motivado un creciente interés en estudiar estos compuestos y su efecto "protector" para el organismo. Los fitoestrógenos son flavonoides derivados de las plantas, con débil actividad estrogénica comparada con el estradiol. Pertenecen químicamente al grupo de los polifenoles y se dividen en forma estructural en tres grupos según su estructura molecular: Isoflavonas, Lignanós (isoflavonoides) y Cumes-tranos. En Venezuela, estudios fitoquímicos realizados en las Leguminosae plantas *Bauhinia*, específicamente en las hojas, han permitido la identificación de compuestos flavonoides en forma de agliconas biológicamente activas con diferentes estructuras. Trabajos llevados a cabo con las hojas de *Bauhinia megalandra* (denominada comúnmente "casco" o "pata de vaca") han permitido el aislamiento y la identificación de ocho flavonoides: quercetina, kaempferol, astilbina, quercetina 3-O-á-ramnosida, kaempferol 3-O-á-ramnosida (Rodríguez *et al.*, 2008). Tomando como base estas evidencias, nos propusimos estudiar el posible efecto osteogénico de los flavonoides presentes en el extracto acuoso foliar de la planta *Bauhinia megalandra* mediante bioensayos empleando para ello, cultivos de células mesenquimales humanas obtenidas a partir de lipoaspirados, donados por pacientes sometidos a cirugía cosmética (Valente *et al.*, 2007), y cultivos de células óseas derivadas de calvaria de ratas neonatas (Noris-Suarez *et al.*, 2003). Adicionalmente, a partir del extracto acuoso foliar, se prepararon fracciones empleando solventes de polaridad creciente, con el fin de ir evaluando las características de hidrofiliidad de los compuestos bioactivos. Los resultados obtenidos se pueden resumir en: 1) el extracto acuoso foliar y la fracción

acetona muestran actividad osteogénica en cultivos de células óseas derivadas de calvaria de rata, 2) las células mesenquimales (células madre) obtenidas a partir de lipoaspirados, tanto en presencia del extracto acuoso como de la fracción acetona, mostraron la capacidad de diferenciarse hacia células óseas e inducir biomineralización, 3) los compuestos presentes en las muestras analizadas (extracto acuoso foliar y fracción acetona) mediante cromatografía en capa fina, presentan compuestos con características flavonoides, más no son isoflavonas. Se requieren otros estudios que permitan identificar el o los compuestos responsables del efecto osteogénico mostrado en los cultivos así como también ensayos *in vivo*, con el fin de plantear el uso de estos compuestos como alternativa a las terapias de reemplazo hormonal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adlercreutz H (1998) Epidemiology of Phytoestrogens. Baillieres Clin Endocrinol Metab 12:605-623.
2. Gimble JM, Nuttall ME (2004) Bone and Fat: Old Questions, New Insights. Endocrine 23:183-188.
3. Noris-Suarez K, Barrios de Arenas I, Vasquez M, Baron Y, Atias I, Bermudez J, Morillo C, Olivares Y, Lira-Olivares J (2003) Caracterización Biológica De Vidrios Modificados Del Sistema Na₂O. SiO₂. P₂O₅. Conteniendo Al₂O₃ Y B₂O₃. Empleando Células Osteoblásticas. Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales 23:6.
4. Rodríguez M, Hasegawa M, González-Mújica F, Motta N, Castillo N, Castillo J, Zea E, Mora K, Sousa L, González A, Camejo D (2008) Antidiabetic and Antiradical Activities of Plants from Venezuelan. Brazilian Journal of Pharmacognosy 18:331-338.
5. Salgado AJ, Oliveira JT, Pedro AJ, Reis RL (2006) Adult Stem Cells in Bone and Cartilage Tissue Engineering. Curr Stem Cell Res Ther 1:345-364.
6. Valente L, Noris-Suárez K, H. MA, A. H (2007) Células madres adultas obtenidas por lipoaspirado: extracción, aislamiento y cultivo. Potenciales aplicaciones en cirugía plástica y reconstructiva. Cirugía plástica y reconstructiva venezolana 9:5.

ISLET TRANSPLANTATION

Juan Domínguez-Bendala

Research Assistant Professor of Surgery. Pancreatic Development & Stem Cell Laboratory. Diabetes Research Institute. University of Miami Leonard M. Miller School of Medicine

Islet transplantation for type 1 diabetes epitomizes the promise and challenge of regenerative cell therapies. From the original proof-of-principle trials more than two decades ago to the development of novel immunosuppressive methods that sustain long-term engraftment, the advances (and setbacks) of this ever-evolving field have set the course for future stem cell therapies. Here we review the state

of the art in islet transplantation, with a special emphasis in new trends in the field, such as the use of islet containment techniques that may potentially bypass the liver while supporting the use of local immunosuppression, and the development of novel imaging strategies that allow the visualization of the graft in living organisms. Although the main challenges (rejection and supply) remain the same as 20 years ago, the promise of new stem cell approaches to restore beta cell function in type 1 diabetics would not have been possible without the pioneering work in islet cell transplantation.

LA VERDAD SOBRE LAS ESTATINAS**Oswaldo Obregón A**

Unidad de Endocrinología. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas-Venezuela

Desde hace más de veinte años, la medicina basada en la evidencia nos había presentado a las Estatinas como drogas maravillosas para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, al disminuir los niveles de LDL en sangre. Tomado este hecho como el estándar de oro, sin embargo, recientes Megametanálisis de los quince estudios clásicos, sobre un universo de aproximadamente setenta y ocho mil pacientes, revelaron que la reducción de los niveles de LDL no alcanzaba más allá del veintisiete por ciento (27%), quedando un riesgo de enfermedad cardiovascular, ahora llamado "residual", de aproximadamente setenta y siete por ciento (77%). Este análisis, obligó a revisar la situación de los niveles de triglicéridos elevados, y los de HDL bajos, como altamente predictores del riesgo de enfermedad cardiovascular, más importantes que los niveles de LDL. Esto desvió la atención, a la diabetes tipo II, y al síndrome plurimetabólico, pues ambos comparten ese patrón (Triglicéridos elevados, HDL bajo).

Sin embargo, nosotros en más de treinta años de práctica médica pública y privada, hemos actuado basándonos en el hecho de que la enfermedad cardiovascular es, OXIDATIVA, INFLAMATORIA y POSTPRANDIAL, derivada de las disfunciones mitocondriales, adipocíticas y endoteliales. Sin estrés oxidativo e inflamatorio, los niveles de LDL

no son relevantes para el desarrollo de la placa de ateroma, como lo demuestran diferentes estudios a nivel mundial. Igualmente, otros trabajos clínicos antiguos y actuales como el JUPITER, revelan que los niveles de CPR (Proteína C Reactiva) como expresión de inflamación, y su reducción por vía del uso de Estatinas es capaz de disminuir significativamente el riesgo, aún mayor que en el caso del LDL.

Es bien sabido ahora, que las Estatinas poseen efectos llamados "pleiotrópicos" como son el de antioxidante, antiinflamatorio, antiagregante, antitrombótico, vasodilatador, mejoría de la función endotelial y estabilización de placa, entre muchas otras. Todas estas funciones han sido comprobadas en gran cantidad de trabajos, por lo que para nosotros, estos son los importantes, y los que hacen verdaderamente de las Estatinas unas formidables drogas, por lo que los efectos "pleiotrópicos" serían los de reducir los niveles de LDL, y los anteriores los verdaderos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Libby, P. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1225-1228
2. Adapted from Davidson, MH. *Am J Cardiol*, 2005; 96:3K-13K.
3. Ridker PM et al. *Circulation* 1999; 100:230-5.
4. Ridker PM et al. *NJEM* 2008; 359:2195-207.
5. Takemoto and Liso. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:1712-1719.

STEM CELL**Juan Domínguez-Bendala**

Research Assistant Professor of Surgery. Pancreatic Development & Stem Cell Laboratory. Diabetes Research Institute. University of Miami Leonard M. Miller School of Medicine

Islet transplantation is a promising therapy, but its prospects as the treatment of choice for type 1 diabetes will be bleak until the problems of immunosuppression and donor tissue supply are properly addressed. The latter remains arguably the most immediate concern, as the number of potential recipients greatly exceeds that of available pancreata. This problem is further aggravated by a progressive loss of function of the graft over time, which may require periodic re-infusions of islets. These problems could be partially addressed by defining a self-renewable source of cells with the potential to become beta cells. Bone marrow- or fat-derived mesenchymal, umbilical cord, and, more recently, amniotic fluid cells have received considerable attention within the field of "adult" stem cells. It has also been proposed that the adult

pancreas may contain expandable subpopulations of cells with the ability to become endocrine tissue. Among these, ductal, acinar or islet-derived sources are commonly cited. However, the jury is still out regarding the potential ability of any of these adult cell types to restore beta cell function, be it in vitro or through endogenous regeneration mechanisms. On the other hand, embryonic stem (ES) cells and their reprogrammed counterparts (induced pluripotent stem, or iPS cells) are known to be pluripotent and immortal under defined conditions. Human ES and iPS cells have been induced to produce insulin under a variety of experimental settings. However, the efficiency is still very low and the risk of tumorigenesis remains high for these cell types.

Here we review the state of the art in stem cell-based approaches for beta cell regeneration, stressing our recent discoveries on the role of oxygen in shaping pancreatic development, as well as the use of virus-free strategies to induce stem cell differentiation and reprogramming.

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN ECOGRÁFICA PARA NÓDULOS TIROIDEOS. TIRADS

Luis R Figuero A

Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario de Caracas-Venezuela

La enfermedad nodular de tiroides es frecuente, estudios realizados por palpación revelan una prevalencia de 4 a 7% y hasta 67% por ultrasonido. Sin embargo, la probabilidad de malignidad de los nódulos tiroideos es de 3 a 10%. La prevalencia del cáncer de tiroides ha aumentado en los últimos años en paralelo a la detección de nódulos tiroideos asintomáticos encontrados al realizar diferentes estudios de imágenes.

Los estudios básicos en la evaluación del nódulo tiroideo ha sido motivo de preocupación de diversas sociedades científicas relacionadas con el tema como la Asociación Americana de Tiroides (ATA), La Asociación Europea de Tiroides, Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y la Sociedad de Radiólogos en Ultrasonido. Todos los estudios concuerdan en que si el nódulo fue detectado por palpación o por algún método de imagen el paciente debe ser sometido a ecosonograma de tiroides.

La tercera recomendación de esa evaluación aparte del estudio funcional midiendo TSH, es el estudio citológico preferentemente guiado por ultrasonido. Dada la prevalencia de la enfermedad nodular, no es costo-efectivo practicar biopsia a todos los pacientes para detectar un pequeño número de nódulos malignos.

Hasta el año 2006 la mayoría de las recomendaciones solo establecían el tamaño como condición necesaria para que un nódulo fuera sometido a biopsia sin señalar su aspecto ecográfico. Existen muchos estudios destinados a identificar alguna característica ecográfica que permitiera identificar nódulos malignos. No existe un parámetro único que indique malignidad, sin embargo, los hallazgos más frecuentes en los nódulos malignos son un nódulo sólido, hipoeoico, con halo irregular o ausente, bordes irregulares, con microcalcificaciones, vascularización intranodular.

Solo el año 2009 la ATA anexa las características ecosonográficas de los nódulos para decidir que nódulo biopsiar. El sistema Thyroid Imaging and

Data System (TIRADS) pretende utilizar una categorización de riesgo de malignidad según las características ecográficas de los nódulos estableciendo los grupos susceptibles de ser estudiados por citología, tomando como ejemplo la clasificación BIRADS establecida y aceptada universalmente para las imágenes mamarias.

Se tomaron 10 patrones de imágenes, se clasificaron en TIRADS 1 para glándula tiroidea normal. TIRADS 2 para lesiones coloideas con 0% de riesgo de cáncer y con tres tipos de imágenes Tipo 1 lesión anecoica con imagen ecorrefringente en su interior, tipo 2 nódulo complejo con imagen puntiforme sugestivas de coloide y Tipo 3 de aspecto esponjiforme con imágenes puntiformes. TIRADS 3 probablemente benigno menos de 5% de malignidad se incluyen lesiones pseudonodulares en pacientes con Tiroiditis de Hashimoto. TIRADS 4 A, nódulos sospechosos con 5 a 10% de malignidad y TIRADS 4 B con malignidad entre 10 a 80%. TIRADS 5 nódulos probablemente malignos en más de un 80% y TIRADS 6 nódulos con biopsia previa con diagnóstico de cáncer.

Como toda clasificación, tiene limitaciones; sin embargo, es práctica y útil.

Nuestro grupo en el Hospital Universitario de Caracas la esta usando desde mayo 2009 con resultados comparables al de los autores. Su uso ha sido ya recomendado por la Sociedad Francesa de Endocrinología. El tiempo será el encargado de señalar si será aceptada por la comunidad científica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D Cooper et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 19:1167-1214, 2009
2. F Pacini et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology* 154:787-803, 2006
3. Horvarth et al. An ultrasonogram Reporting System for Thyroid Nodules Stratifying Cancer Risk for Clinical Management. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1748-1751, 2009

CITOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE TIROIDES

Yrma Linares

Patólogo-Citopatólogo. Instituto de Anatomía Patológica "Dr. José A. O'Daly". Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela

El carcinoma de tiroides es el carcinoma endocrino más frecuente, de ahí que la importancia del estudio de los nódulos en la glándula tiroides radica en descartar carcinoma tiroideo. La Punción con Aguja Fina (PAF) juega un papel esencial, junto con la clínica y el estudio por ultrasonido en el estudio de dichos nódulos, debido a su alta sensibilidad y especificidad que puede alcanzar hasta un 98 y 100% respectivamente; la simplicidad del procedimiento

y la ausencia de complicaciones mayores es el método más eficaz y costo-efectivo para evaluar los nódulos tiroideos; así como para la evaluación de los ganglios linfáticos en el estadiaje y seguimiento del carcinoma diferenciado de tiroides. Se prefiere el uso de la **PAF guiada por ultrasonido** ya que disminuye la tasa de citologías no diagnósticas y de falsos negativos, siendo aún mayor cuando se realiza la **evaluación citológica al momento por el citopatólogo**, mediante el uso de tinciones rápidas tipo Romanoswky, ya que permite asegurar la calidad y representatividad de la muestra, preparar mejores extendidos y determinar si son necesarias

muestras adicionales para estudios auxiliares complementarios en casos seleccionados (inmuno-histoquímica, citometría de flujo y biología molecular). Una multiplicidad de categorías, diagnósticos descriptivos y términos de patología quirúrgica se habían venido utilizando para el informe diagnóstico de la PAF de tiroides, lo cual contribuía a gran confusión a la hora de determinar el riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos y su manejo por parte de los endocrinólogos y cirujanos; es así que con la finalidad de lograr una claridad en la comunicación entre los citopatólogos, endocrinólogos, radiólogos, cirujanos y otros profesionales de la salud surge un nuevo sistema de reporte para la PAF de tiroides, resultado de la reunión de consenso para la punción con aguja fina del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos: **El Sistema Bethesda para el reporte de la citopatología de tiroides**, cuya interpretación proporciona información relevante para el manejo del paciente; este sistema de nomenclatura de seis categorías diagnósticas para informes citológicos de PAF de tiroides, permite la investigación epidemiológica, de patología, biología molecular y correlación cito-histológica. La categoría **No diagnóstica o Insatisfactoria** de 1% a 4% de riesgo de malignidad, incluye muestras con celularidad limitada o con ausencia de células foliculares, fijación deficiente o muestras con excesiva hemorragia o pobre preservación; la categoría **Benigna** comprende el 70% de las PAF de tiroides, implica un riesgo de malignidad menor del 1%; la **Atipia o Lesión folicular de Significado Incierto** representa menos del 7% de las PAF con un riesgo de malignidad entre un 5% y un 10%, incluye casos donde los hallazgos citológicos no son convincentemente benignos, con grados de atipia citológica y arquitectural insuficientes para interpretarlos como neoplasia foliculares, de Hürthle o sospechosas para malignidad; **Sospechoso para Neoplasia Folicular** con un 5% a 15% de riesgo de malignidad, aquellos casos que muestran atipia arquitectural (predominio de microfolículos o grupos con

sobreposición), la distinción entre adenoma y carcinoma no puede ser establecida por la PAF y requiere de la escisión quirúrgica para diagnóstico definitivo, especificar si es de células de **Hürthle** ya que implica un riesgo mayor; categoría diagnóstica **Maligno** comprende 3% a 7% de la PAF de tiroides y se asocia con una tasa de falsos positivos menor del 1%; **Sospechoso para Malignidad** con un 60% a 75% de riesgo de malignidad, el 50% a 75% son variantes foliculares del Carcinoma Papilar. La decisión del tipo de procedimiento quirúrgico y manejo posterior con otras terapias están influenciadas además del estado clínico del paciente, por parámetros que son evaluados y deben estar consignados por el patólogo en el **informe histológico final de la pieza quirúrgica** como son el tamaño del tumor, extensión del cáncer, tipo y subtipo histológico (implica el reconocimiento de variedades agresivas del carcinoma papilar) y presencia de metástasis en los ganglios linfáticos. Los **estudios auxiliares** permiten reclasificar las PAF sospechosas e indeterminadas a una categoría benigna o maligna en un alto porcentaje, los potenciales marcadores moleculares asociados a carcinoma de tiroides detectados por PAF incluyen proteínas como la galectina-3, citoqueratina-19, HBME-1; translocaciones cromosómicas como el RET/PTC, PAX8/PPARG y las mutaciones genéticas del BRAF y RAS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. Ali SZ, Cibas ES (eds) New York: Springer; 2010.
2. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. CytoJournal 2008, 5:6.
3. Thyroid Aspiration Cytology Current Status. Layfield L, Cibas ES, Gharib H, Mandel S. CA CANCER J CLIN 2009; 59:99-110.
4. The College of American Pathologists. Cancer Protocols and Checklists. 2010.

CUÁNDO, CÓMO Y CON QUIÉN COMBINAR LOS INHIBIDORES DE LA DPP4 EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES

Humberto Valbuena Villalobos

Profesor de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo-Venezuela

La homeostasis de la glucosa depende de la interrelación de múltiples hormonas, de la Insulina y Amilina producidas por la célula B pancreática, del Glucagón producido por la célula alfa pancreática, de los péptidos gastrointestinales que incluyen el Glucagón-like-péptido-I (GLP-I) y del péptido Insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP). Una anormal regulación de estas sustancias puede contribuir a la presentación clínica de la Diabetes tipo 2¹.

Las terapias basadas en mejorar el efecto del GLP-I afectan el control de la glucosa a través de varios mecanismos²:

- a. Aumentando la secreción de insulina dependiente de la concentración de glucosa
- b. Regulando la secreción pos-pandrial de Glucagon
- c. Enlenteciendo el vaciamiento gástrico
- d. Reduciendo la toma de comida

La Dipeptidyl Peptidasa IV (DPP-IV) es una enzima expresada en la mayoría de las células de los tejidos que desactiva una variedad de péptidos bioactivos entre los cuales están el GLP-I y el GIP³, de allí que la inhibición de esta enzima plantea una alternativa terapéutica potencial en el tratamiento de la Diabetes tipo 2.

Estos inhibidores de la DPP-IV pueden ser administrados oralmente solos o combinados con otros medicamentos y uno de los más utilizados es la Metformina, la cual ha demostrado un modesto aumento en la secreción del GLP-I resultando una atractiva combinación con los inhibidores de la DPP-IV.⁴

Existen varios inhibidores de la DPP-IV en el mercado, tales como el Sitagliptin, el Vidalglipitin, el Saxagliptin, etc.

El Vidalglipitin, es un inhibidor de la DPP-IV utilizado en varios países y aún no ha sido aprobado por la FDA para su uso en USA. Ha demostrado efectividad comparativa con los otros medicamentos tanto en monoterapias como en terapias combinadas con Metformina⁵, Glitazonas⁶, e Insulina.⁷

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Egan, JM, Cloquet, AR, Elahi, D. The Insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1282.
2. Dungan, KM, Buse, JB. Glucagon-like peptide 1-based therapies for type 2 diabetes: a focus on exenatide. *Clinical Diabetes* 2005; 23:56.

3. Demuth, HU, McIntosh, CH, Pederson, RA. Type 2 Diabetes-Therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1751:33.
4. Manucci, E, Ognibene, A, Cremasco, F, et al. Effect of Metformin on Glucagon-like peptide I (GLP-I) and leptin levels in obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2001; 24:489.
5. Garber, AJ, Schweizer, A, Baron, MA, et al. Vidalglipitin in combination with Pioglitazone improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing thiazolidinedione monotherapy: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9:166.
6. Ritcher, B, Bandeira-Echtler, E, Bergerhoff, K, Lerch, CL. Dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) inhibitors for type 2 Diabetes Mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; : CD006739.
7. Drucker, DJ, Nauck, MA. The incretin system: glucagon-like peptide-I receptor agonist and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696.

PREGNANCY IN WOMEN WITH DIABETIC NEPHROPATHY

Susan H. Hou

Professor of Medicine. Medical Director, Renal Transplant Program. Loyola University Medical School. Maywood, Illinois USA

The most important determinant of pregnancy complications in women with renal disease is preconception renal function rather than the specific renal disease. Women with diabetic nephropathy share common problems with women with other types of renal disease.

There are changes in renal function during pregnancy that occur to a greater or lesser extent in women with renal disease. Renal size increases by 1-.5 cm. There is a dilatation of the collecting system which predisposes to urinary tract infections. Glomerular filtration rate increases by 50%. There is systemic vasodilatation which results in a drop in blood pressure in the first and second trimesters. The drop frequently occurs even in women with preexisting hypertension.

What is the effect of renal disease on pregnancy and pregnancy on the renal disease? In women with serum creatinine levels of 1.4 mg/dl or less prior to conception, pregnancy does not usually result in an acceleration of the progression of disease. These women are at increased risk for worsening hypertension, preeclampsia, worsening proteinuria and preterm birth.

In women with serum creatinine levels above 1.4 mg/dl prior to conception, there is a 30-50% risk of acceleration of the renal disease if a woman becomes pregnant. In 11 women with type 1 diabetes with

pre pregnancy serum creatinine levels between 1.4 and 4 mg/dl, 7 experienced a worsening of renal function. Of these women who became pregnant and had a deterioration of renal function during pregnancy we estimated that they would need to start dialysis 5 years sooner than they otherwise would have.

Hypertension is a major problem in women with diabetic nephropathy. ACE inhibitors and ARBs are contraindicated in pregnancy. There is one report of increased cardiac anomalies in children with first trimester exposure to ACE inhibitors. When given in the second and third trimesters, ACE inhibitors can cause renal dysplasia and oligohydramnios leading to pulmonary hypoplasia. It is thought that ARBs would have the same effect. Most other antihypertensive medications can be used.

Women with end stage renal disease from diabetic nephropathy who are receiving dialysis have markedly reduced fertility. Their likelihood of conception is about 1 in 200 per year. Only about half of pregnancies result in surviving infants although with very intensive dialysis the outcome may be better. Eighty percent of infants of women on dialysis are born prematurely.

The outcome of pregnancy is better in transplant recipients, but with elevated serum creatinine before conception, there is a risk of worsening renal function. Immunosuppressive medications have to be adjusted prior to pregnancy. Several of the infections that are increased in transplant recipients are of particular concern in pregnancy.

REFERENCES

Armenti VT, Radoski JS, Moritz MJ, Gaughn WJ, Phillips L, McGrory CH, Coscia LA: Report from the National Transplantation Pregnancy registry: Outcomes of pregnancy after transplantation. In Cecka and Terasaki eds. *Clinical Transplants 2001*. PP 97-105

Hernández-Díaz S; Arbogast PG; Dudley JA; Dyer S; Gideon PS; Hall K; Ray WA: Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Eng J Med* 2006;354:2443-51.

Hou S, Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME, et al: Effects of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care* 1996;19:1067-1074.

Jones DC, Hayslett JP: Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Eng J Med* 1996; 335: 226-232

Okundaye IB, Abrinko P, Hou S: A Registry for Pregnancy in Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 31:766-773, 1998.

TRANSITIONAL MANAGEMENT OF GROWTH HORMONE DEFICIENCY

Mark E. Molitch

Professor of Medicine. Division of Endocrinology, Metabolism and Molecular Medicine. Northwestern University Feinberg School of Medicine. Chicago, Illinois USA

Traditionally, growth hormone (GH) replacement in GH deficient (GHD) children is stopped when adolescents approach final height. However, it is now well-accepted that adults with GHD have decreased muscle mass and strength, increased fat mass, decreased bone mass with an increased fracture rate, and a decreased quality of life. Whether the increased mortality associated with hypopituitarism is due to GHD remains unproven and is controversial.

In normal individuals, full bone, body composition and psychosocial maturation is not completed until the early twenties; the period between this point and the completion of puberty with achievement of final height has been referred to as "Transition." This time period often coincides with change from pediatric to adult care as well as going off to college with loss of parental supervision of care. Recognition of this delay in full bone and body composition maturation as well as the adult GHD syndrome has prompted an evaluation of the GH status and body composition, bone and quality of life status during the Transition of adolescents and young adults who have terminated their childhood GH treatment upon achieve final height.

The majority of children treated with GH have idiopathic, isolated GHD rather than organic causes. Retesting of adolescents and young adults in Transition show that the great majority of those with organic causes continue to display GHD on retesting, whereas the opposite is true for those who did not have organic causes of GHD. Other predictors of persistent GHD include low GH levels on provocative testing initially (< 3 µg/L) or IGF-1 SDS Levels < -2. The most reliable provocative tests are insulin-induced hypoglycemia and the arginine-GHRH test, which generally provide excellent discrimination between normal and GHD. The reasons for the finding of GHD in young children who are not growing normally and have subnormal GH responses to testing but then have normal responses on retesting as young adults are not clear. In some cases, these differences simply represent

the imprecision of these tests in diagnosing GHD. However, it is also possible that it requires a greater amount of GH to grow than to maintain normal body composition in adulthood. Therefore it is possible that a child with partial GHD who responds to GH treatment may then have sufficient GH during adulthood and show a normal response on testing. Whether adult GH cutoffs or higher cutoffs established in some studies of younger adults with stimulation tests should be used in Transition is still controversial. Those individuals with known mutations causing GHD and hypopituitarism or anatomic lesions causing hypopituitarism may only require demonstration of a low IGF-1 level one month off therapy rather than repeat provocative GH testing.

Young adults who have not taken GH for two years show an increase in fat mass, a decrease in muscle mass, and a decrease in bone mineral content compared to controls, with those with persistent GHD generally having worse changes than those with sufficient GH responses on retesting. Most but not all studies have shown that treatment of those with persistent GHD during Transition will abrogate most of these changes in bone mineral content, muscle mass and fat mass. Adult doses during the Transition seem to provide as good a benefit as pediatric doses, which are at least twice as great. The weight of evidence is in favor of continuing GH treatment in those in whom GHD has been confirmed with retesting. How long GH therapy should then continue in adults has not been defined, but many consider this to be a life-long treatment.

Fortunately, adverse consequences of continued GH treatment of GHD adults are negligible, aside from costs. A theoretical concern that GH treatment should cause a regrowth or recurrence of prior benign or malignant brain, pituitary or other tumors has not been borne out by multiple registries of GH use. Mild worsening of glucose tolerance may occur. GH therapy is monitored by maintaining IGF-1 levels in the mid-part of the normal range, by avoidance of adverse effects (edema, arthralgias) and by achievement of clinical benefit (bone mineral density, quality of life, lipid measurements, glucose tolerance status).

The concept that childhood GHD is a life-long condition that requires life-long GH treatment is a new one that is only now being adopted by pediatric endocrinologists and general pediatricians. An extremely important feature of this concept is that the pediatrician must have the patient and family understand and embrace this concept so that they will not be told that GH treatment can stop once final height has been achieved. Families should be told that there will need to be retesting once final height has been achieved so that those who have persistent GHD can continue on GH therapy to enable optimal health.

REFERENCES

Attanasio AF, Shavrikova E, Blum WF et al. Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4857-4862.

Clayton PE, Cuneo RC, Juul A et al. Consensus statement on the management of the GH-treated

adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005;152:165-170.

Clayton PE, Gleeson H, Monson J et al. Growth hormone replacement throughout life: insights into age-related responses to treatment. *Growth Hormone & IGF Res* 2007;17:369-382.

Mauras N, Pescovitz OH, Allada V et al on behalf of the Transition Study Group. Limited efficacy of growth hormone (GH) during transition of GH-deficient patients from adolescence to adulthood: a phase III multicenter, double-blind randomized two-year trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3946-3955.

Radovick S, DiVall S. Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1195-1200.

Savage MO, Drake WM, Carroll PV et al. Transitional care of GH deficiency: when to stop GH therapy. *Eur J Endocrinol* 2004;151:S61-S65.

USOS Y ABUSOS DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO EN EL ADULTO

José L. Cevallos

Profesor de Endocrinología. Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela

El tratamiento con HC sintética (rhGH) cuando se ha comprobado su deficiencia, o en casos particulares como el Síndrome de Turner en pacientes pediátricos, está plenamente indicado, así como también en la llamada "Etapa Intermedia" entre la adolescencia y la adultez, de persistir tal deficiencia.

Lo que si no se había considerado hasta recientemente, era continuar el tratamiento con HC en esos mismos pacientes ya adultos, debido a que el enfoque inicial del mismo se limitaba a lograr el máximo crecimiento posible, desconociéndose las consecuencias negativas, que conlleva su persistente deficiencia, en términos metabólicos en general y de calidad y de expectativa de vida.

Circunstancias estas que no se habían dilucidado con anterioridad, por no disponer de HC en cantidades suficientes para su administración prolongada, así como tampoco de las mediciones confiables de IGF1, IGHBP3, y de múltiples otras variables proteicas, lipídicas, glucídicas y nucleicas relacionadas; a lo cual se aunaba el no disponer de pruebas de estimulación mejor toleradas que la del patrón oro de la prueba, cual es la hipogluceemia insulínica, a fin de poder comprobar su deficiencia.

Varias nuevas y promisorias indicaciones terapéuticas de la HC se están abriendo en la actualidad, las cuales van desde su empleo en enfermedades caquetizantes como el SIDA, hasta su uso en adultos mayores de comprobarse una deficiencia de dicha hormona, adquirida de novo.

Pero se ha llegado a traspasar la barrera de lo ético y racional, al indicar empíricamente e indiscriminadamente la HC con fines de "antienvejecimiento" y como anabolizante, con miras a mejorar la apariencia física en unos casos y la actuación deportiva en otros.

En consecuencia, se analizarán los efectos beneficiosos de esta terapéutica en el adulto, destacándose no obstante, la similitud clínica existente entre la carencia parcial de la misma y el envejecimiento per se; pero igualmente se considerarán los posibles perjuicios derivados de su uso prolongado e indiscriminado, no sin dejar de un lado la cuestionable relación costo-beneficio de su empleo, con las inmanentes incidencias administrativas relacionadas con la salud pública que ello podría acarrear.

Se harán unas consideraciones finales sobre lo que subyace colectivamente tras el deseo de encontrar en un medicamento, en una hormona milagrosa, la "Fuente de la eterna juventud", representada en esta oportunidad por la HC, sin necesidad de cambiar los estilos de vida perjudiciales a que en mayor o menor grado estamos acostumbrados.

ADVANCES IN THE TREATMENT OF ACROMEGALY

Mark E. Molitch

Professor of Medicine. Division of Endocrinology, Metabolism and Molecular Medicine. Northwestern University Feinberg School of Medicine. Chicago, Illinois USA

The primary goals of treatment of acromegaly are (a) normalization/control of IGF-1 and GH levels, with resultant decrease in morbidity and mortality, and (b) reduction/control of tumor size. Treatment modalities include surgery, irradiation (conventional and focused stereotactic) and medical. The last includes dopamine agonists, somatostatin analogs and GH receptor antagonists singly or in combination.

Microadenomas and small, intrasellar macroadenomas are best treated by transsphenoidal surgery, which provides cure rates of 80–90% when done by experienced, pituitary neurosurgeons. Controversy exists regarding the initial management of large and/or invasive macroadenomas that obviously cannot be cured by surgery, such as those which invade the cavernous sinus. Primary medical therapy with a somatostatin analog alone or in combination with cabergoline is reasonable for such patients as long as there is no obvious need for rapid relief of mass effects such as visual field defects due to chiasmal compression. On average, there is about a 50% reduction of tumor size with somatostatin analogs, although the amount of actual tumor size reduction in the individual patient is highly variable and therefore cannot be relied upon when visual field defects are present. Some patients who do not normalize GH/IGF-1 levels with medical therapy alone may then do so after subsequent surgical debulking. Contrariwise, there is wide experience with initial surgical debulking followed by medical therapy with or without concomitant irradiation. Following surgery, the amount of residual tumor is often small and located in the cavernous sinus, so that focused stereotactic radiotherapy may be very helpful.

Patients with only mild elevations of GH/IGF-1 either initially or postoperatively will respond to cabergoline alone in about 20–30% of patients. Most studies show that co-secretion of prolactin is not a requirement for responsiveness to cabergoline. Most patients who require medical therapy, however, will need a somatostatin analog for hormonal and tumor size control. Control of GH (to < 1 µg/l) and normalization of IGF-1 can be achieved with both octreotide-LAR and lanreotide autogel in about 50% of patients. An advantage of lanreotide is that it can be self-injected or injected by a partner whereas octreotide-LAR usually has to be given by an experienced nurse. Somatostatin analogs have been given preoperatively to determine if this would help surgical outcomes, but the results of several such studies are mixed.

Over half of the patients who do not achieve hormonal control with a somatostatin agonist alone can do so if cabergoline is added and again, this is not dependent upon prolactin co-secretion by the tumor. In those controlled by somatostatin analogs,

over several years the dose may be reduced and even discontinued successfully in about 20% of patients. When the combination of somatostatin analogs and cabergoline is not successful in hormonal control, patients may be switched to pegvisomant or have this drug added to their treatment regimen. Pegvisomant given alone or given weekly along with a somatostatin analog can normalize IGF-1 levels in over 90% of patients. Pegvisomant has no direct effect on the tumor and likely does not cause an increase in tumor size. Newer somatostatin analogs with specificity against somatostatin receptors other than SST2 and SST5 as well as chimeric drugs active against the somatostatin and dopamine receptors are currently being evaluated.

Although surgery may be curative in small tumors, multimodality therapy is usually necessary for larger tumors. An option for clearly nonresectable tumors is primary medical therapy. Combination medical therapy often is helpful when single drug therapy is not successful either before or after surgery. In a small proportion of patients, somatostatin analogs may eventually be able to be tapered off with maintenance of normal hormone levels. Irradiation can always be done at any point if surgery is not curative and may be necessary for when control cannot be achieved with surgery plus medical therapy. Hypopituitarism following any type of radiotherapy is expected and must be looked for periodically and treated as necessary.

REFERENCES

- Buchfelder M, Schlaffer S, Droste M, et al. The German ACROSTUDY: past and present. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(Suppl 1):S3-S10.
- Cozzi R, Attanasio R, Lodrini S et al. Cabergoline addition to depot somatostatin analogues in resistant acromegalic patients: efficacy and lack of predictive value of prolactin status. *Clin Endocrinol.* 2004;61:209-15.
- Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:89-95.
- Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1509-1517.
- Murray RD, Melmed S. A critical analysis of clinically available somatostatin analog formulations for therapy of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2957-2968.
- Neggess SJ, de Herder WW, Janssen JA, et al. Combined treatment for acromegaly with long-acting somatostatin analogs and pegvisomant: long-term safety for up to 4.5 years (median 2.2 years) of follow-up in 86 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4598-4601
- Ronchi CL, Rizzo E, Lania AG, et al. Preliminary data on biochemical remission of acromegaly after somatostatin analogs withdrawal. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:19-25.

TISM. PERSPECTIVES ON THE ENDOCRINE SOCIETY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

Robert L Rosenfield

MD, Professor of Pediatrics and Medicine, The University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, IL 60637, USA

A Clinical Practice Guideline for the evaluation and treatment of women with hirsutism was recently published by The Endocrine Society. The target audience for these guidelines was practicing general endocrinologists. Accordingly, the guidelines were written with an eye to the diagnostic and therapeutic tools that are generally available to the majority of practitioners.

Hirsutism, excess sexual hair growth, is more than a cosmetic problem: it is a sign of risk for a hyperandrogenic state. Hyperandrogenism, in turn, has potential serious implications that include infertility, malignancy, and diabetes mellitus and dyslipidemia with their cardiovascular disease risk. Testosterone is the major circulating hormone that determines androgenization. The plasma free testosterone concentration is about 50% more sensitive for the detection of hyperandrogenemia than the total testosterone concentration. Because reliable testosterone assays are not available to many physicians, the task force suggested a work-up only in hirsute patients at high-risk for hyperandrogenemia. A diagnostic algorithm was suggested in which risk factor assessment includes not only the degree of hirsutism, but the evaluation of symptoms and signs for risk of serious underlying causes. However, if a reliable method for measuring plasma free or bioavailable testosterone is available to the practitioner, cost is not an issue, and it would facilitate patient management, it would be a more reasonable choice for initial testing.

The evidence for the relative efficacy of treatments of hirsutism from controlled trials was evaluated by metaanalyses and found to be generally not of high quality. Only a small, though significant, benefit was found in controlled studies of OCP-antiandrogen combination therapy vs monotherapy with a non-antiandrogenic OCP. This contrasts with convincing evidence from observational studies of about a one-third reduction in fully virile sexual hair growth with combination antiandrogen-OCP therapy. The task force concluded by suggesting adding an antiandrogen if patient-important hirsutism remains despite ≥ 6 months of OCP monotherapy. There is little evidence for a substantial benefit of insulin-lowering drugs on hirsutism *per se*. Therefore, while insulin-lowering therapies may improve ovulatory efficiency and are important for treatment of the metabolic disturbances that often are associated with androgen excess, they cannot be used as monotherapy with the expectation that they will significantly help hirsutism.

REFERENCES:

1. Rosenfield RL: Clinical Practice: Hirsutism. *N Engl J Med* 2005; 353: 2578-88.
2. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA: Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1105-1120.
3. Rosenfield RL: Perspectives on The Endocrine Society Clinical Practice Guideline for the evaluation and treatment of women with hirsutism. *Endokrynol Pol* 2008; 59:254-255.

ANDROPAUSIA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO CON TESTOSTERONA

Roald Gómez-Pérez

Profesor de Endocrinología. Universidad de los Andes. Mérida-Venezuela

La terapia con testosterona ha sido usada por más de 70 años en el tratamiento del hipogonadismo masculino. Es inequívocamente aceptado en la práctica clínica, que cualquier hombre con niveles bajos de testosterona, para su edad, requiere terapia de andrógenos. Además de las formas clásicas de hipogonadismo, en la última década, se ha demostrado que, con el aumento de la edad, muchos hombres sufren una disminución de la producción de testosterona. Cerca de 15 a 25% de los hombres mayores de 50 años experimentan niveles de testosterona sérica por debajo del umbral que se considera normal para los hombres entre 20 y 40 años de edad.

Cualquier hombre adulto que presente una producción baja de testosterona y signos clínicos de hipogonadismo en comparación con los hombres sanos de similar edad requiere terapia con andrógenos.

La causa de la edad asociada a hipogonadismo no se ha establecido claramente. Sin embargo, parece que la producción de testosterona reducida es un efecto combinado de las perturbaciones sutiles en los tres niveles de la regulación de la función testicular. El hipotálamo secreta menos GnRh, llevando a una reducción de la producción de LH. Por otra parte, las células de Leydig responden menos a la estimulación de LH debido a una alteración en la transducción de la señal intracelular. La disminución en la producción de Testosterona (T) con la edad se acompaña con una reducción de la formación de sus metabolitos activos. Hay una regulación parcial de la 5 α -reductasa, lo que disminuye la conversión de T a dihidrotestosterona (DHT). Los estudios también demuestran un aumento en la conversión de T a estradiol (E₂), esto condiciona una mayor proporción de E₂/T en hombres en envejecimiento sumado a un aumento de la SHBG. Así, la proporción de E₂/T biodisponible es significativamente superior que el total de E₂/T. Estos cambios pueden contribuir a la

mayor incidencia de ginecomastia en este grupo etario.

En relación al valor diagnóstico de niveles de T podemos considerar, si la Testosterona total (Tt) es de 400 ng/dL se descarta el hipogonadismo. Un nivel de Tt de 200 ng/dL indica hipogonadismo verdadero. Si el nivel total de Tt se encuentra entre 200 y 400 ng/dL, se recomienda medir la T libre o la biodisponible (TB). Si la TB es baja, a continuación, deben obtenerse los niveles de LH y prolactina. Una resonancia magnética nuclear de silla turca debería ser ordenada si la TB es menor de 20 ng/mL y LH no esta elevada o la prolactina esta elevada.

En contraste con los hombres con hipogonadismo clásica, los pacientes con hipogonadismo parcial asociado a la edad deben ser tratados sólo cuando los niveles séricos de testosterona están bajos, los síntomas clínicos están presentes y estos mejores con la administración de la terapia hormonal. Entre los síntomas que frecuentemente observamos están la pérdida de la libido, la fatiga, la osteoporosis, la atrofia muscular, los cambios del estado de ánimo y la sudoración profusa. La disfunción eréctil, si bien está presente, está asociada a otras alteraciones como la HTA, el hábito tabáquico, la aterosclerosis, por lo que rara vez mejora con la administración aislada de testosterona. Después de exclusión de contraindicaciones, tales como el carcinoma de próstata o la hipertrofia prostática benigna sintomática, puede ser iniciada la terapia sustitutiva con testosterona. Si pasado 3 a 6 meses, los signos y síntomas causantes del inicio de la terapia no mejoran, los andrógenos deben ser suspendidos.

Los preparados para la sustitución de testosterona son: el enantato de testosterona de administración intramuscular, el undecanoato de testosterona oral e inyectado y la testosterona transdérmica, ya sea como parche o como un gel. Hasta la fecha, no ha

habido un estudio clínico epidemiológico aleatorio que haya demostrado que un preparado tenga ventajas sobre los otros, en términos de sustitución más eficiente, mejores resultados en los puntos clínicos (por ejemplo, corrección de la anemia, reducción de las tasas de fractura, mejor desempeño sexual) o incluso a largo plazo de la morbilidad y la mortalidad. Por lo tanto, la elección de la preparación de andrógenos para utilizar depende de aspectos prácticos, tales como la viabilidad de la aplicación, la farmacocinética, el comportamiento y la preferencia del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Delian P, Delev, Ivanka I, Kostadinova, Iliia D. Kostadinov, Dafinka K, Ubenova. Physiological and clinical characteristics of andropause. *Folia Medica LI* (1) 2009. 15-22.
2. Travison T, Shackelton R, Araujo A, Hall S, Williams R. The natural history of symptomatic androgen deficiency in men: onset, progression and spontaneous remission. *J Am Geriatr soc.* 2008. 56: 831-839.
3. Leung-Wing C, Sidney T, Annie K, Tai-Pong L. A short version of the ADAM questionnaire for androgen deficiency in Chinese men. *J Gerontology: medical sciences* 2008. 63: 426-231.
4. Darby E and Bradley D. Male hypogonadism. An update on diagnosis and treatment. *Treat Endocrinol* 2005. 4: 293-309.
5. Raynor M, Carson C, Pearson M, Nix J. Androgen deficiency in the aging male: a guide to diagnosis and testosterone replacement therapy. *CJU* 2007. 14: 63-68.
6. Kaufman J. and Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocrine Reviews.* 2005. 26: 833-876.

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS) IN ADOLESCENTS AND YOUNG ADULTS

Robert L Rosenfield

MD, Professor of Pediatrics and Medicine, The University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, IL 60637, USA

The essence of PCOS is functional ovarian hyperandrogenism. The widely accepted diagnostic criteria are otherwise unexplained hyperandrogenism and oligo-anovulation (NIH criteria), with a polycystic ovary (PCO) being an alternative manifestation of ovarian dysfunction (a Rotterdam criterion endorsed by The Androgen Excess-PCOS Society). PCOS is typically characterized by 17-hydroxyprogesterone (17OHP) hyperresponsiveness to GnRH agonist/hCG stimulation and/or subnormal suppression of plasma free testosterone upon suppression of adrenal function by dexamethasone. The disorder usually arises from intrinsic dysregulation of ovarian function, which

includes flaws in FSH actions on granulosa cells. PCOS appears to arise as a complex trait with contributions from both heritable and non-heritable factors. There is a close relationship of PCOS to paternal metabolic syndrome. The insulin-responsive transcription factor KLF15 is a co-activator of both testosterone and fat formation, so it appears likely that transcription factor dysregulation underlies the association of ovarian hyperandrogenism with obesity-related features of the syndrome.

The initial work-up suggested by ACOG/Rotterdam involves ultrasonic imaging of the ovary and endocrine studies to rule out disorders that commonly mimic PCOS. However, this work-up will miss very uncommon adrenal disorders, so further work-up that includes urinary corticoids, dexamethasone-suppression testing, and ACTH testing may be indicated in selected cases.

Management of PCOS is symptomatic. Oral contraceptive pills are the usual first-line therapy

for the cutaneous and menstrual abnormalities of the syndrome, and metformin is a useful adjunct to behavior modification approaches for the metabolic abnormalities that accompany the syndrome. The diagnosis of PCOS in an adolescent should lead to consideration of type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome in parents and PCOS in sisters.

REFERENCES

1. Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescents. Definition and pathogenesis/ Clinical features and diagnosis/ Treatment. In: Rose B (ed). UpToDate. Wellesley MA: UpToDate, 2007- (www.utdol.com).
2. Rosenfield RL 2008 What every physician should know about polycystic ovary syndrome. *Dermatologic Therapy* 21: 354-61.
3. Barnes RB, Ehrmann DA, Rosenfield RL. Hyperandrogenism, hirsutism, and the

polycystic ovary syndrome. In: DeGroot LJ, Jameson JL, et al (eds). *Endocrinology*. WB Saunders, Philadelphia, 5th ed, 2010; in press.

4. Hirshfeld-Cytron J, Barnes RB, Ehrmann DA, Caruso A, Mortensen MM, Rosenfield RL 2009 Characterization of functionally typical and atypical types of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1587-94.
5. Du X, Rosenfield RL, Qin K 2009 KLF15 is a transcriptional regulator of the human 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 5 gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 94: 2594-2601.
6. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al.: Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551-66.

BIOÉTICA EN ENDOCRINOLOGÍA

Claudio L. Urosa

Profesor de Endocrinología. Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela

La Endocrinología constituye un amplio y apasionante campo de la medicina tanto en la práctica clínica como en la investigación, en la cual estudiamos los procesos íntimos de producción y acción hormonal. Como en otros ámbitos de la Ciencia, los profesionales enfrentamos situaciones en las cuales se plantea duda en cuanto cual es la acción correcta que debemos elegir. El avance de la Ciencia nos ha traído nuevos retos que no se plantearon en el pasado: la genética, la manipulación celular, etc. Nos preguntamos: ¿Toda aquella técnica y científicamente factible es éticamente aceptable? ¿La ciencia y la tecnología dan respuesta a las interrogantes que se hace el hombre? ¿La ética es un conjunto de reglas y normas que se oponen al avance científico y al beneficio de los pacientes? A lo largo de la historia los médicos han sido los profesionales más preocupados por la corrección moral de su actuación: Hipócrates, Esculapio, Maimónides. En nuestra era Van Reselaer Potter en 1970 introduce el término "bioética" y, aunque ha sufrido varios cambios, la Encyclopedia of Bioethics la define como: "El estudio sistemático de la conducta humana en el ámbito de las ciencias de la vida y de la salud, examinado a la luz de los valores y principios morales." Los endocrinólogos también enfrentamos diversos retos en este campo, entre los cuales están: 1. La relación médico-paciente. 2. La transmisión de la vida humana: anticoncepción, técnicas de fecundación artificial. 3. La investigación clínica. 4. La investigación con y el uso de células madres. 5. La atención del paciente terminal. 6. La relación con la industria biomédica. 7. La sexualidad humana. 8. etc. Aunque hay diferentes aproximaciones a la bioética (principista, personalista, seculares, etc.) realmente hay una sola que se fundamenta en el conocimiento de la Verdad de la

Persona Humana y lo que ella implica en su carácter único, individual, insustituible y trascendente, que la coloca en el centro de la sociedad y del actuar médico; de aquí se deriva que no es un medio ni un objeto. Boecio define a la persona como "sustancia individual de naturaleza racional." De aquí se derivan consecuencias fundamentales en bioética: la sacralidad de la vida humana, la trascendencia y la dignidad de la persona humana, el respeto merecido. El respeto al paciente se fundamenta en su dignidad: "Cualidad de toda persona de ser merecedor de respeto por el hecho de serlo." La dignidad del paciente: "Dignidad intrínseca, peculiar del paciente, derivada de su estado de debilidad y dependencia." Un punto central de la ética en endocrinología está en la relación médico-paciente que es el centro de la actuación ética del médico, relación fundamentada en la confianza y el respeto mutuo, es única y por ello términos como "usuario" o "proveedores de salud" no son adecuados. Detrás del fracaso terapéutico, tan frecuente con pacientes diabéticos, obesos, dislipidémicos, entre otras cosas está una relación M-P inadecuada, con una aproximación al "caso", a la hemoglobina A1C, el HDL, la terapia insulínica y no a la PERSONA enferma, con su cultura, hábitos, virtudes, defectos. Una información adecuada, veraz al paciente sobre su condición y las alternativas terapéuticas es fundamental, respetando la libertad del paciente (principio de autonomía) de tomar una decisión apropiada. El consentimiento informado, verbal o escrito, deriva de lo anterior. El endocrinólogo y su especialidad tocan aspectos medulares para el ser humano con profundas implicaciones bioéticas:

La bioética, la endocrinología y la transmisión de la vida humana: Mencionaremos aquí brevemente dos puntos: la anticoncepción y las técnicas de reproducción asistida. Los anticonceptivos orales en uso desde hace cincuenta años tienen entre sus mecanismos de acción: 1. Inhibición de la liberación LH y FSH por el hipotálamo. 2. Alteración de la

motilidad tubárica. 3. Alteración del desarrollo del endometrio. 4. Alteración del moco cervical. De tal manera que pueden actuar inhibiendo la ovulación o en ocasiones impidiendo el curso del embarazo. Una situación distinta es la de "la píldora del día siguiente" con una gran concentración de Levonogestrel que tomada inmediatamente después del acto sexual retrasa la ovulación, pero que al tomarla después de 72 horas modifica las paredes del útero impidiendo la implantación actuando como abortivo con la consecuente implicación ética de suprimir la vida humana de un embrión. En una visión antropológica y no solamente biológica de la sexualidad humana, el acto sexual tiene un carácter unitivo al igual que procreativo que deben ir juntos y no separarse, de lo contrario se contradice su propia naturaleza.

Reproducción asistida vs. reproducción natural: Las técnicas de reproducción asistida (TRA) buscan sustituir el proceso natural de fecundación a través de una relación sexual entre un hombre y una mujer cuando dicho proceso ha fracasado. Las TRA buscan la unión de dos gametos bajo ciertas circunstancias para transferirlo luego al útero. Existen técnicas intracorpóreas y extracorpóreas, en éstas últimas la fecundación se sucede en el exterior del tracto reproductivo femenino (in vitro) permitiendo la manipulación del embrión desde sus primeros momentos. ¿Qué riesgos y qué objeciones éticas tienen estas técnicas? 1. Pérdida de embriones. 2. Malformaciones genéticas. 3. Embarazos múltiples. 4. Síndrome de hiperestimulación ovárica. 5. Embriones congelados: con riesgo de daño y el dilema ¿qué hacer con ellos? Entre las objeciones éticas a estas técnicas están: La separación absoluta del carácter unitivo y procreativo del acto sexual. La fecundación "in vitro" deja al embrión desprotegido, expuesto a cualquier manipulación, se "domina" el procrear. Se lesiona el derecho a ser concebido en forma natural en y del matrimonio. La desnaturalización de la maternidad: genética, uterina y social. La paternidad anónima (no conoce el hijo sus padres biológicos). El riesgo de la "trivialización" del embrión humano.

La investigación Clínica: Un factor determinante en el prestigio de la medicina moderna es el conocimiento científico que hace que nuestra práctica se base más en la "evidencia" obtenida a través de ensayos clínicos controlados, terapéuticos o no; es condición indispensable el libre consentimiento de la persona sujeto de investigación. (Código de Nuremberg 1947, Declaraciones de Helsinki (1964) y Tokio 1975). Requisitos para efectuar un EC: 1. Experimentación básica previa. 2. Consentimiento informado. 3. Libertad del sujeto para retirarse. 4. Adecuado índice entre beneficios y riesgos. 5. Solvencia del investigador. 6. Prevalencia del interés individual frente al colectivo. 7. Existencia de un protocolo experimental. 8. No privar al paciente de un tratamiento adecuado. 9. Fidelidad en la publicación. Al considerar los aspectos

deontológicos de los EC debemos mencionar: 1. Ética Científica: resultados veraces, fiables y reproducibles. a) los riesgos para el sujeto. b) la ética de la aleatorización. 2. La Ética Médica. La ciencia no puede prevalecer sobre la persona y ésta debe de estar en el centro del proceso de investigación.

Bioética de la investigación y uso de células madres en terapia regenerativa: La investigación con células madre (estaminales) en los últimos años promete alternativas terapéuticas para enfermedades como la diabetes mellitus tipo 1, enfermedades cardíacas, etc. Estas células totipotenciales o pluripotenciales pueden obtenerse de embriones o de personas adultas. Parte del debate se ha centrado en el uso de embriones humanos fruto de técnicas de fertilización artificial que no van a ser implantados sino que se mantienen congelados. Algunos miembros de la comunidad científica y de otras organizaciones insisten en que estas células serían mejores que aquellas llamadas de adulto, sin embargo los resultados con líneas celulares obtenidas de adulto cada vez dan resultados más promisorios. Estas células madres se mantienen en determinados nichos como: el cerebro, la médula ósea y también en los islotes pancreáticos que al ser colocados bajo determinados estímulos se pueden transformar en una determinada línea celular. Es un imperativo ético de la comunidad científica divulgar la verdad de los excelentes resultados, cosa que no siempre es así. ¿Qué objeciones éticas tiene el uso de células embrionarias en este contexto? - la destrucción o manipulación de embriones humanos. - la obtención de embriones con fines de investigación y/o comerciales. - la comercialización de gametos. No puede ser éticamente aceptable la destrucción de embriones humanos vivos ni la obtención de gametos por cualquier método aunque los fines sean muy "loables".

Conclusión: En la actuación clínica, de investigación o comunitaria, el médico a través de la bioética puede tener los elementos necesarios para actuar correctamente tomando en cuenta a la persona y a su dignidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Potter V. R. Bioethics: Bridge to the future. Prentice Hall, Englewood Cliffs(NJ) 1971
2. Polaino Lorente: Manual de Bioética General: 4a edición, Madrid, Editorial Rialp 2000
3. López Moratalla N.: Ética de la investigación en terapia regenerativa. Cuadernos de Bioética, 2008,66: 195 -210
4. Urosa Claudio, Aspectos éticos en Medicina Clínica en "Grandes Problemas en Medicina del Adulto". Mario Durand Editor. 2005 Fondo Editorial de la Facultad de Medicina.
5. Code of Ethics of the Endocrine Society, 2001 by The Endocrine Society
6. Pellegrino E. D. Toward a Reconstruction of Medical Morality. Am J. of Bioethics 6(2)65.-71,2006.

7. Tomas y Garrido Gloria Cuestiones actuales de bioética. 2000, EUNSA España.
8. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para la investigación en seres humanos. www.wmw.net
9. Instrucción "Dignitas Personae": Sobre algunas cuestiones de bioética
10. Spagnolo Antonio G The Origin of Bioethics : A Brief Historical Overview, ITERS Interdisciplinary Encyclopedia of Religion and Science. Edited by G. Tanzella. <http://www.inters.org>.

PUBARQUIA PRECOZ: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Minerva Licha

Hospital "Dr. Pérez Carreño". Unidad de Endocrinología. Caracas-Venezuela

La pubarquia precoz (PP) es la aparición aislada de vello pubiano antes de la edad de 8 a en las niñas y 9 a en los niños^{1,2}. La AP es la maduración adelantada y aislada de la zona reticular de la corteza adrenal y es la causa mas frecuente de PP^{1,2,3}. En la adrenarquia histológicamente se produce un aumento del grosor de la zona reticular de la corteza adrenal y funcionalmente un cambio en el patrón de respuesta al estímulo de la ACTH, por lo que aumentan los esteroides $\Delta 5$ (17 OH Pregnenolona y DHEA), comparados con los $\Delta 4$ esteroides (17OHP y $\Delta 4$ androstenediona) en presencia de una respuesta normal del cortisol.

La aparición de la PP esta condicionada por: 1. los andrógenos circulantes propios de la adrenarquia (DHEA y $\Delta 4$ androstenediona), que siendo andrógenos débiles, puedan convertirse en andrógenos mas potentes a nivel periférico (especialmente en niñas obesas) y 2. la sensibilidad periférica individual a los niveles de andrógenos circulantes, la cual es determinada por la actividad transactivacional de los receptores de andrógenos. Hay casos de PP con andrógenos séricos normales, denominadas PP idiopática^{1,6,7}.

Bioquímicamente, la AP es similar a la adrenarquia fisiológica y se caracteriza por niveles de DHEA-Sulfatada > 40-50 mcg/dl y no supera niveles de 130 mcg/dl, dichos rangos son similares a los de las niñas en pubertad temprana (Tanner II y III de vello pubiano)^{1,4,5}.

Clínicamente puede constatarse: vello axilar o pubiano (signo preponderante de adrenarquia) de lenta progresión, aumento discreto de la actividad sebácea, especialmente en la cara y olor apocrino. Cursa con una discreta aceleración de la velocidad de crecimiento y de la maduración ósea, y esta última es proporcional al crecimiento. No compromete la talla final y no altera ni el TIMING ni el TEMPO de la pubertad. Esta es la forma de presentación de la variante normal, llamada AP simple, aislada o típica^{1,6}.

Cuando la PP cursa con una evolución rápida, avance significativo de la maduración ósea (EO/ET > 1) o se acompaña de otros signos de virilización, se la cataloga como una AP atípica y su causa puede ser: una AP también atípica (7-8%), un desorden de la esteroidogénesis (7-10%), una patología tumoral adrenal o gonadal o una pubertad precoz atípica^{3,6}.

La AP atípica, se describe como una adrenarquia exagerada o pronunciada, y representa una forma extrema de AP. Este término se originó de la hipótesis del Hiperandrogenismo Adrenal Funcional (HAF) de la mujer adulta con PCOS. No está claro, si es ocasionada simplemente por un avance en la maduración de la capa reticular de la corteza adrenal o si representa la primera manifestación de un hiperandrogenismo adrenal persistente originado en una disregulación esteroidogénica^{4,8}. Bioquímicamente los andrógenos se ubican en los rangos de los estadios puberales medios a tardíos (Tanner IV o V)⁴ e inclusive por encima de las púberes⁸: DHEA-Sulfatada > 130-185 mcg/dl, $\Delta 4$ androstenediona > 75-90 ng/dl y 17OH Pregnenolona 60' post ACTH > 750 ng/dl. La Testosterona total no sobrepasa el límite inferior del rango de la mujer adulta (20 ng/dl)^{4,8}. Los Andrógenos post estimulación ACTH y los radios $\Delta 5/\Delta 4$: 17OH Pregnenolona/17OHP y DHEA/ $\Delta 4$ androstenediona se reportan elevados sin llegar a calificar para bloqueo enzimático 3 β HSDII, es decir >3DS y <10DS de la media para edad y sexo^{9,10,11,12}.

El Test de ACTH esta indicado cuando la PP cursa con: EO/ET > 1, 17OHP basal en prepúberes > 1 ng/ml y en púberes > 2 ng/ml, con signos de virilización^{17,18}.

La respuesta post 60' al ACTH permitirá diagnosticar:

1. **PP por AP simple, típica o aislada:** los andrógenos basales y estimulados no superan las 2 DS del promedio de los controles normales ajustadas para sexo, edad y estadio puberal^{4,5,6,19,20}. Respuesta similar a la de las niñas en estadio Tanner II a III de vello pubiano.
2. PP por AP exagerada (ya descrita).
3. PP por HSC NC (hiperplasia adrenal congénita no clásica) **déficit 21 hidroxilasa**. CYP21A2 (95%), marcador 17OHP: > 15 ng/ml diagnóstico de certeza, entre 12-15 ng/ml amerita confirmación genética y < 12 ng/ml se descarta el diagnóstico¹⁹.

Las niñas con AP exagerada pueden presentar respuestas de 17OHP similares a la de adultos heterocigotos obligados para déficit 21 hidroxilasa, sugiriendo defectos leves de la esteroidogénesis. En ellas, la 17OHP puede oscilar entre 4.5 y 13 ng/ml^{16,19,21} a los 60' post ACTH.

Déficit 3 β HSD II (3-5%): marcadores esteroides $\Delta 5$; 17 OH Pregnenolona y DHEA que superan las 10 DS y los radios $\Delta 5/\Delta 4$: 17OH Pregnenolona/17OHP y DHEA/ $\Delta 4$ androstenediona son > 15^{12,14,20}.

Déficit 11 hidroxilasa CYP11B1: marcadores: 11 desoxicortisol > 15 ng/ml; ARP (actividad de renina

plasmática) normal o disminuida y 17 OHP algo elevada. El radio $\Delta 4$ androstenediona/17OHP es > 1-2; si es < 0.5 sugiere déficit 21hidroxilasa²⁰.

La PP generalmente se presenta como una condición benigna que no amerita intervención terapéutica y lo aconsejable es su seguimiento en el tiempo y proporcionar tranquilidad al paciente y a sus padres. En la adrenarquia atípica hay que individualizar según la causa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garcia , Cuartero B. Pubarquia. Adrenarquia. Hirsutismo. Rev. Pediatr Aten Primaria 2009; 11 (suplemento 16): 5143-5154
2. Avchus R. J. Adrenarcho, Physiology, Biochemistry and Human disease. Clin Endocrinol 2004; 60(3): 286-296

3. Utriainen P., Voutilainen R., Jaaskelainen J. Continuum of phenotypes and sympathoadrenal function of premature adrenarcho. Europ J Endocrinol 2009; 160: 657-665
4. Rosenfield R., Cooke D.W., Radovick S. Puberty and its disorders in the female. Chapter 14. Pediatric Endocrinology/Edited by M. A. Sterling. 3er edition. 2008. 912 pag.
5. Rosenfield R. L. Normal an almost normal precocious variations in pubertal development premature adrenarcho and premature thelarche revisited. Horm Res. 1994; 41 (suppl 2): 7-13
6. Siegel S.F., Finegold D. M., Urban M.D., Mc Vie R., Lee P.A. Premature Pubarche: Etiological heterogeneity. J Clin Endocrinol Metab. 1992; 84: 239-247

DIABETES Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

Xiomara Giménez de Salazar

Prof. Agregada. Fac. de Odontología. Universidad Central de Venezuela. Caracas-Venezuela

Con la creciente incidencia de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), la cual se proyecta para el año 2025 con un 72% de aumento, se hace necesario la aplicación de diversas medidas multidisciplinarias para la prevención de la misma. La DM tiene un impacto significativo sobre distintos tejidos corporales incluyendo la cavidad bucal, donde se presentan manifestaciones de diabetes claramente definidas como cambios salivales y dentales, alteraciones en la mucosa bucal y alteraciones periodontales.

La xerostomía presente en pacientes con DM provoca la disminución del efecto salival del barrido microbiano, conduciendo a un incremento considerable de la población de microbiota gram-con aumento de las infecciones como la periodon-

titis, la cual interviene en la regulación de los niveles de glucosa en la sangre. Adicionalmente se observan niveles elevados de glucosa en los fluidos bucales, que favorecen la aparición y progresión de la periodontitis.

Los estudios de Knowier y Pettit en 1990, Enrich 1991, Taylor 1998, García Arocha 1998 entre otros, demuestran que la periodontitis es un factor de riesgo para la progresión de la DM2, además se observa una reducción de los niveles de la insulina después del tratamiento periodontal.

Por estas razones, el gremio médico debe considerar la condición periodontal de los pacientes diabéticos y fortalecer las medidas preventivas periodontales, tomando en cuenta que mantener una buena salud periodontal es sencillo y los beneficios van mucho más allá de la cavidad bucal. El control de la infección periodontal mejora el control metabólico de la diabetes (Gustke 1999)

ALTERACIONES CARDIOMETABÓLICAS EN EL SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS. IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Elsy Velázquez Maldonado

Prof. Titular de Endocrinología. Fac. de Medicina. Universidad de los Andes. Mérida-Venezuela

El Síndrome de Ovarios poliquísticos (SOPQ) afecta hasta un 10% de las mujeres en edad reproductiva. Además de las alteraciones endocrino reproductivas, el SOPQ se asocia con resistencia a la insulina, adiposidad central, dislipidemia, hipertensión, estado inflamatorio y protrombótico y un aumento en la prevalencia de síndrome metabólico, diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular. Aproximadamente el 40% de las mujeres con SOPQ tienen alteraciones en la tolerancia a la glucosa o DM2. La población femenina con este desorden endocrino-metabólico representa un segmento importante de la población en riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular.

En consecuencia, es importante el reconocimiento temprano de esta enfermedad así como sus consecuencias metabólicas para de esa manera, determinar las estrategias de intervención terapéutica que disminuyan las complicaciones tardías de la enfermedad y en consecuencia mejorar la calidad de vida de estas pacientes.

Recientemente la Sociedad del Síndrome de Ovario Poliquístico y de Exceso de Andrógenos (AE-PCOS) publicó los lineamientos relacionados a la evaluación del riesgo cardiovascular y prevención primaria de enfermedad cardiovascular en mujeres con SOPQ. Este consenso concluye que las mujeres con SOPQ y obesidad, tabaquismo, dislipidemia, hipertensión, alteraciones de la tolerancia a la glucosa y enfermedad vascular subclínica están *en riesgo* mientras que las que presentan síndrome metabólico y/o diabetes mellitus se consideran *en riesgo muy alto* para enfermedad cardiovascular. Se recomienda para todas las pacientes el registro del índice de masa corporal, circunferencia abdominal,

lipidograma/glucosa y presión arterial. La prueba de tolerancia a la glucosa oral se debe realizar en las pacientes con obesidad, edad avanzada, historia personal de diabetes gestacional o historia familiar de diabetes tipo 2. Los cambios de estilo de vida se recomiendan para la prevención cardiovascular primaria, enfoque especial sobre el metabolismo lipoproteico e iniciar tratamiento con sensibilizadores de insulina y/ otros medicamentos si persiste la dislipidemia. La pesquisa de dislipidemia y anormalidades de la tolerancia a la glucosa debería

ser realizada regularmente, al menos una vez al año. La evaluación de enfermedad arterial temprana debería ser evaluada después de los 30 años con la evaluación del espesor de media-íntima carotídea por Eco-Doppler y la evaluación del contenido de calcio coronario debería comenzar a la edad de los 45 años. El tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular (resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia) debería ser incluido en la evaluación de rutina de cualquier paciente con SOPQ.