

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

Lilia R Uzcátegui de Saughi

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

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

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

Modalidades de Tratamiento

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

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

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

CALCIO Y VITAMINA D

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

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

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

BISFOSFONATOS

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

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

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

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

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

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

CALCITONINA

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

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

MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTRÓGENO (SERM)

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

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

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH)

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

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

RANELATO DE ESTRONCIO

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

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

PARATOHORMONA

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

de la 1,25-dihidroxitamina D₃. Las evidencias sugieren que la PTH tiene una acción dual sobre el hueso. Sus efectos sobre la resorción predominan en estado que cursen con altas dosis de PTH en forma continua, pero el efecto anabólico se presenta cuando la administración es pulsátil.

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

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-50.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA*,2001;285(6):785-796.
3. Akesson K. New approaches to pharmacological treatment of osteoporosis. *Boletin of The World Health Organization*, 2003, 81 (9):657-663.
4. Cranney A, Guyatt G, Griddith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. The Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. *End Rev* 2002; 23: 570-578.
5. Marcus R, Wong M, Heath H and Stock J. Antiresorptive Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Comparison of Study Designs and Outcomes in large

Clinical Trial With Fracture as an Endpoint. *End Rev* 2002; 23: 16-37.

6. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and Cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308:1081-1082.
7. RogerMJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J and Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88:2961-2974.
8. Tonino RP Skeletal benefits of alendronato 7 years treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000;85:3109-3115.
9. RengisterJY, Minne HW, Sorenses OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I and Eastell R Randomized Trial of the Effects of Residronate on Vertebral Fractures (VERT) in Women with Established Postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;11: 83-91.
10. Silverman SL. Chesnut CIII, Andriano et al for the PROOF Study Group Salmon Calcitonin reduces risk of vertebral fractures in established osteoporosis and has continuous efficacy with prolonged treatment. Accrued 5 years worldwide data of the PROOF Study. *Bone* 1998; (suppl):S 174.1108.
11. Ettinger B, Black DM, Mitla BH et al. For The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treatment with raloxifene: results from a 3-years randomized clinical trial *JAMA* 1999;282:637-645.
12. Writing Group for Women Health Initiative Investigators Risk and Benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:231-238.
13. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S. Strontium ranelate reduces the vertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis (abstract): *Osteoporosis Int* 2002;13:520-522.
14. Parfitt AM. Parathyroid hormone and periosteal bone expansion. *J Bone Miner Res*; 2002; 17: 1741-1744.
15. Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, Bologneses MA, Fox J, Metcalfe AJ, Lindsay R. Efficacy and Safety of Human parathyroid Hormone-(1-81) in Increased Bone Mineral Density in postmenopausal Osteoporosis. *J Clin End Metab*,2003; 88:5212-5220.
16. Rittmaster RJ, Bolognese M, Ettinger MP, Hodsman AB, Kendler DL, Rosen CJ. Enhanced of Bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronato. *J Clin Endocrinol Metab*,2000; 85:2129-2134.

DESÓRDENES POR DEFICIENCIA DE YODO (DDY) EN VENEZUELA

Dr. José Esteban Torres Suárez

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

CONCEPTOS

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

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

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

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

DESARROLLO SOCIOECONÓMICO

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

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

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

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

EPIDEMIOLOGÍA

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

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

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

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

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

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

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

VIGILANCIA Y CONTROL EPIDEMIOLÓGICO

Intervención:

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

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

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

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

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

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

STATUS DE LOS DDY 2004

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

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

Latinoamericano de Tiroides, 2003.

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

LA SITUACIÓN ACTUAL

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

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

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

Capítulos VIII: Sostenibilidad del Programa

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

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

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

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

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

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

Capítulos IX: Evaluación Externa Conclusiones y Recomendaciones

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

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

CONCLUSIONES

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

OSTEOPOROSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Dra. Matilde García de Blanco

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

Durante mucho tiempo se ha considerado a la osteoporosis como una afección de los ancianos, sin embargo actualmente se sabe que su predisposición comienza en la niñez y la adolescencia; por lo tanto los abordajes racionales para prevenir la enfermedad deben comenzar en este período de la vida¹.

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

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

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

Primaria

- a) Posmenopáusica
- b) Senil

Secundaria

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

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

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS EN NIÑAS Y ADOLESCENTES

Dra. Nora Maulino Cardona

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

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

Se caracteriza por la disfunción ovárica.

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

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

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

Para su diagnóstico es necesario se cumplan al menos dos de los tres criterios enumerados anteriormente³

A pesar de ser una de las endocrinopatías más comunes, su etiopatogenia todavía no está bien aclarada. La heterogeneidad en los hallazgos clínicos y bioquímicos, la ausencia de criterios diagnósticos uniformes; han sido factores que han creado confusión sobre la fisiopatología del síndrome, existiendo en la actualidad "diferentes teorías", con muchos aspectos todavía sujetos a especulación. Se han planteado varias posibilidades: Defecto primario en la función hipotálamo-hipofisaria, en la actividad ovárica, en la acción de la insulina, y en el metabolismo del cortisol, sin embargo, ninguna de estas teorías por sí sola explica las múltiples alteraciones asociadas con el síndrome^{4,5} Varios estudios han evidenciado que existen bases genéticas en la etiopatogenia del problema^{6,7}. Se pudiera considerar al síndrome como producto de un círculo vicioso, el cual puede iniciarse por múltiples sitios de entrada, conduciendo a hiperandrogenismo y anovulación⁴, presentando como alteración de base un desorden en la esteroidogénesis ovárica y adrenal.

El antecedente de pubarquia precoz y el Retardo de Crecimiento intrauterino se consideran factores predisponentes para su desarrollo^{8,9}

Se ha asociado con 40 % de disminución de la sensibilidad insulínica^{10,11}. Asimismo existen

evidencias de disfunción de la célula β ^{11,12} presentando estas pacientes mayor riesgo de desarrollar diabetes, enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico.

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

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

^{14,15,16,17,18,19}

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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

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

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

Dra. Aisa Manzo

e-mail: ainsaman@cantv.net

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

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

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

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

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

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

La sonda permite determinar:

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

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

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

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

INSULINA INFLAMATORIA: SUSTRATO DEL SINDROME METABOLICO

Dr. Miguel A Contreras Z.

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

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

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

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

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

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

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

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

TALLER EXPERIENCIA NACIONAL DE DIABETES.NEFROPATÍA DIABÉTICA

Dr. Raul Carlini B.

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

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

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

Factores de riesgo para el desarrollo de la nefropatía diabética

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

Habido de fumar

Guía para la prevención de la nefropatía diabética

Hemoglobina glicosilada: <7%

Presión arterial sistólica: < 125 mmHg

Presión arterial diastólica:< 75 mmHg

LDL colesterol:< 115mg/dl

Ingesta de proteínas: < 0.8 gr/Kg/día

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

Tratamiento:

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

