Claves de Endocrinología
Suplemento de Salud i Ciencia
Vol. 9, Nº 3 - Abril 2013
ISSN 1667-8982
es una publicación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Repercusión de la terapia endocrina del cáncer de mama sobre la masa ósea

Montse Valdés, «Miradas conscientes», óleo sobre tela, 2011.

«Los tratamientos endocrinos del cáncer de mama se asocian con diversas repercusiones sobre la masa ósea. El tamoxifeno se caracteriza por sus mínimos efectos deletéreos; para otras terapias, debería considerarse el uso de fármacos protectores, entre los que se destacan los bisfosfonatos.»

Daniela Mana, Columnista Experta SIIC, Buenos Aires, Argentina

Expertos invitados

Repercusión de la terapia endocrina del cáncer de mama sobre la masa ósea
Daniela Mana, Buenos Aires, Argentina. Pág.4

Novedades seleccionadas

Estudian la asociación entre hiperparatiroidismo primario y enfermedad celíaca en una amplia cohorte poblacional
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Pág. 8

Investigan la eficacia de la terapia de reemplazo con leptina en pacientes con lipodistrofia parcial familiar e hipoleptinemia
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Pág. 8

Determinan los umbrales óptimos en el ultrasonido cuantitativo del calcáneo para la discriminación de las fracturas asociadas con la osteoporosis
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Pág. 10

La hipertensión pulmonar asintomática es frecuente en los pacientes con hipertiroidismo
Thyroid Research and Practice. Pág. 12

Analizan la asociación entre el cáncer de tiroides y diversos trastornos endocrinos
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Pág. 13

Establecen las asociaciones entre los niveles de la TSH y la mortalidad global y cardiovascular en ancianos varones
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Pág. 15

La relación entre el uso de corticoides y los niveles de vitamina D
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Pág. 17

Morfología y función cardíaca en pacientes con hiperparatiroidismo primario leve
European Journal of Endocrinology. Pág. 19

Acerca de los incidentalomas
Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism. Pág. 20

Describen el papel de la leptina sobre el metabolismo glucémico
Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. Pág. 23

Eventos recomendados. Pág. 26

Claves de

Endocrinología

Suplemento de **Salud(i)Ciencia**

Volumen 9, Número 3 - Abril 2013

Código Respuesta Rápida
(*Quick Response Code,* QR)

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Presidente
Rafael Bernal Castro

Directora
Prof. Rosa María Hermitte

Dirección Científica
Marcelo Corti

Claves de Endocrinología
Suplemento de Salud(i)Ciencia
es una publicación de SIIC

Dirección Científica
Oscar Levalle

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)
Consejo Superior
http://www.siicsalud.com/main/siiconsu.htm

Elías N. Abdala, Miguel Allevato, Arturo Arrighi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Marcelo Corti, Carlos Crespo, Reinaldo Chacón, Juan C. Chachques, Blanca Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Juan Gagliardi, J.G. de la Garza, Estela Giménez, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirschon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Miguel A. Larguía, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos Mautalén, Pablo Mazure†, José María Méndez Ribas, Alberto Monchablón Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Domingo Palmero, Omar J. Palmieri, Rodolfo Sergio Pasqualini, Eduardo Pro, María Esther Río de Gómez del Río, Guillermo Roccatagliata, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulajman, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zuffardi.

Las obras de arte han sido seleccionadas de SIIC Art *Data Bases*:

Pág. 8 - María Fernanda Cid, «Pan», acrílico sobre madera, 2009; pág. 10 - Adolfo Vásquez Rocca, «Téchne de los cuerpos y apostasía de los órganos», técnica mixta sobre cartulina, 2012; pág. 12 - Jesús Zaldívar Moreno, «La malinche», acrílico sobre tela, 2009; pág. 15 - Isaac Daparte García, «Comiendo en el parque», óleo sobre tela, 2012; pág. 17 - Leopoldina Valdemoro Jurado, «Tomando el sol», escultura de pasta de papel reciclado, 2010; pág. 19 - Antonio Olmos López, «5000 golpes para forjar un corazón», madera, óleo y plomo; pág. 23 - Mario Eduardo Perrone, «Sin título», óleo sobre tela, 2011.

SIIC publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.

Repercusión de la terapia endocrina del cáncer de mama sobre la masa ósea

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«*Los tratamientos endocrinos del cáncer de mama se asocian con diversas repercusiones sobre la masa ósea. El tamoxifeno se caracteriza por sus mínimos efectos deletéreos; para otras terapias, debería considerarse el uso de fármacos protectores, entre los que se destacan los bisfosfonatos.*»

Entrevista exclusiva a
Daniela Mana
Médica, Hospital General de Agudos José M. Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Acceda a este artículo en siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora, autoevaluación.

Buenos Aires, Argentina *(especial para* SIIC)

SIIC: *¿Cuáles son las principales características epidemiológicas del cancer de mama?*

DM: El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer. En 2004, en Estados Unidos se produjeron aproximadamente 216 000 casos de carcinoma infiltrante de mama y 40 000 muertes por dicha causa. Se cree que en 2010 más de 2.5 millones de mujeres convivieron con cáncer de mama. La tasa de curación es alta (80% a 85% a 10 años) y está relacionada, en parte, con la eficacia de las terapias sistémicas adyuvantes y con el avance en los métodos de detección.

El tejido mamario normal se caracteriza por su dependencia de los estrógenos. ¿Qué ocurre con las neoplasias de este órgano?

Las neoplasias originadas en el tejido mamario, tanto los tumores primarios como sus metástasis, se caracterizan por conservar la dependencia hormonal, principalmente a los estrógenos. Para conocer si un tumor es hormono-dependiente se evalúan la presencia de receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP). El 75% de los tumores tienen RE y su presencia mejora el pronóstico. La ausencia de ambos tipos de receptores disminuye la tasa de respuesta a menos del 10%.

Sobre la base de esos datos, ¿cuál es el objetivo de la terapia endocrina en las mujeres con cáncer de mama?

En las mujeres con cáncer de mama, el tratamiento endocrino adyuvante tiene como objetivo prevenir la estimulación de los RE presentes en las células neoplásicas por parte de los estrógenos endógenos y, de esta forma, evitar el crecimiento y diseminación de éstas.

En las mujeres premenopáusicas suele optarse por el uso de terapias combinadas. ¿A qué atribuye esa preferencia?

La terapia combinada suele ser preferida en las mujeres premenopáusicas debido a que presenta tasas superiores de respuesta y prolonga el tiempo de progresión tumoral, con un impacto beneficioso en la supervivencia. El empleo de tamoxifeno por 5 años es considerado la terapia endocrina estándar en toda mujer premenopáusica y se lo suele combinar con agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) y, en casos aislados, con ooforectomía.

Por favor, resuma las principales características de los agonistas de la GnRH.

Los agonistas de la GnRH provocan inicialmente una sobreestimulación de los receptores de GnRH en la hipófisis anterior, con un posterior efecto de regulación en disminución *(down-regulation)* de su actividad y supresión de la secreción de gonadotropinas, lo cual provoca inhibición reversible de la actividad gonadal. Clínicamente, inducen un estado similar al menopáusico, con síntomas climatéricos típicos y rápido aumento del recambio óseo y reducción de la masa ósea. Los más utilizados son goserelina, triptorelina y leuprolide.

¿Se dispone de estudios científicos en los cuales se haya evaluado la repercusión de estos fármacos sobre la densidad mineral ósea (DMO)?

La mayoría de los estudios en los que fueron utilizados por patología benigna muestran una pérdida del 4% al 5% en la DMO de la columna lumbar luego de los primeros 6 meses de tratamiento. No obstante, teniendo en cuenta que en el cáncer de mama la terapia se extiende varios años (generalmente 2 a 5), es de esperar que el efecto óseo sea más pronunciado.

En el estudio ZEBRA, 1 640 mujeres recibieron goserelina como parte del tratamiento para el cáncer de mama. La DMO fue medida en un subgrupo de 53 pacientes y comparada con 43 que recibieron como tratamiento un régimen estándar de quimioterapia (ciclofosfamida, metrotexato y fluorouracilo). Al final del primer año de trata-

miento, el grupo que recibió goserelina perdió un 8.2% de la DMO en la columna lumbar y un 4.5% en el cuello femoral, mientras que el grupo sometido a quimioterapia perdió un 4.5% en ambas regiones.

En otro estudio pequeño, aleatorizado y controlado se midió la DMO en pacientes que recibieron goserelina (n = 13), goserelina más tamoxifeno (n = 14) y en 21 pacientes que no recibieron terapia endocrina. Al final del segundo año, el grupo de goserelina perdió un 5% de la DMO corporal total frente al 0.3% del grupo que no recibió tratamiento. Las pacientes que recibieron goserelina más tamoxifeno perdieron sólo el 1.4%, con lo cual se concluye que el agregado de tamoxifeno tendría un efecto protector de la pérdida ósea asociada con el uso de agonistas de la GnRH.

En las pacientes posmenopáusicas, el tamoxifeno es probablemente la terapia más difundida. ¿Se reconocen diferencias entre sus efectos óseos en comparación con las mujeres premenopáusicas?

El tamoxifeno es un antagonista competitivo que inhibe la unión del estrógeno con su receptor. Sin embargo, en algunos tejidos también actúa como agonista estrogénico, reduciendo o revirtiendo sus acciones antiproliferativas. El efecto agonista puede ser tanto beneficioso (prevención de la desmineralización ósea) como perjudicial (aumento del riesgo de cáncer uterino y de eventos trombóticos).

Con respecto al hueso, el tamoxifeno ejerce un efecto diferente en mujeres premenopáusicas que en posmenopáusicas. En mujeres premenopáusicas con altos niveles de estrógenos circulantes provenientes de los ovarios, el tamoxifeno tiene predominantemente un efecto antiestrogénico, que lleva a pérdida de la DMO en 1 a 2 años. Sin embargo, esta pérdida es sólo del 1% al 2% y no es persistente a lo largo de los 5 años de terapia con tamoxifeno. No se requiere control o tratamiento preventivo alguno de esta pérdida.

En mujeres posmenopáusicas, el tamoxifeno aumenta la DMO en columna y cadera, lo que demuestra que también reduce los marcadores bioquímicos de resorción y formación óseas.

En resumen, la pérdida ósea causada por el tamoxifeno en mujeres premenopáusicas no representa un problema clínico que requiera medicación protectora del hueso. En las mujeres posmenopáusicas, el tamoxifeno protege contra la pérdida ósea.

Los inhibidores de la aromatasa (IA) se han convertido en una alternativa terapéutica de gran relevancia. ¿Podría recordar su mecanismo de acción y sus efectos sobre el riesgo de recurrencia del cáncer mamario?

Los IA son potentes inhibidores de la producción de estrógenos, llevándolos a valores indetectables en sangre. Debido a que carecen del afecto agonista, son inhibidores más eficaces que el tamoxifeno. En particular, los inhibidores de tercera generación, tanto no esteroides (anatrazol y letrozol) como esteroides (exemestano), disminuyen la actividad enzimática de la aromatasa en un 96% a un 99%.

La aromatasa es una enzima perteneciente al sistema enzimático citocromo P450. Se expresa principalmente en ovario, placenta y glándula adrenal, y en menor proporción en tejido adiposo, mama, hígado, músculo y cerebro. El exemestano inhibe irreversiblemente la actividad enzimática de la aromatasa, mientras que el letrozol y el anastrazol se unen en forma reversible.

Los IA provocan una importante reducción del riesgo de recurrencia luego del diagnóstico de cáncer de mama RE positivo, administrado en lugar del tratamiento estándar, el tamoxifeno, durante 5 años o bien en secuencia luego de 2 a 3 de tamoxifeno.

Tanto el anatrazol como el letrozol presentan efectos sobre el metabolismo óseo. ¿En qué estudios se han descrito esos efectos?

En el estudio *Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination* (ATAC), cuando se analizó el efecto sobre el hueso en un subgrupo de 308 pacientes, la DMO tuvo un pequeño aumento en cadera y columna en el grupo tratado con tamoxifeno, mientras que en el grupo que recibió anastrazol se observó una disminución en dichas zonas, que en el curso de los 5 años de tratamiento fue del 7% al 8%. La incidencia de fracturas en el grupo de anastrazol fue del 12% y del 7.5% en el grupo de tamoxifeno ($p < 0.001$).

La disminución de la DMO estuvo asociada con un aumento de los marcadores de recambio óseo en el grupo de anastrazol, al contrario de lo que ocurrió en el grupo de tamoxifeno.

El letrozol produce un aumento del recambio óseo. Este efecto fue investigado en mujeres posmenopáusicas en quienes, luego de 3 meses de tratamiento con el fármaco, los marcadores de resorción ósea aumentaron un 20% ($p < 0.005$). En el estudio BIG 1-98, con un seguimiento de 30 meses, se observó un exceso del 50% de fracturas (8.6% frente al 5.8%) en las pacientes tratadas con letrozol.

¿Se han observado procesos similares para el exemestano?

El exemestano tiene un efecto androgénico débil, lo cual podría resultar en menor efecto adverso óseo que el resto de los IA.

En el estudio IES, las pacientes del grupo de tamoxifeno no mostraron cambios significativos de la DMO con respecto a la basal. En el grupo que combinó tamoxifeno con exemestano la pérdida ósea media a los 6 meses fue del 2.7% en columna y del 1.2% en cadera. Luego de 2 años, la variación de la DMO respecto de la basal fue del 3.6% para la columna y del 2.4% para la cadera. A pesar de las tasas de pérdida de densidad modestas, se verificó un incremento significativo de la incidencia de fracturas. Con una media de seguimiento de 58 meses de todas los participantes y de 30 meses del grupo de exemestano, en este último grupo se comprobó una tasa de fracturas del 7% en comparación con un 4.9% en el grupo de tamoxifeno ($p = 0.003$).

El uso de bisfosfonatos se destaca como terapia adjunta para las alteraciones de la masa ósea en estas pacientes. ¿Por qué causa el ácido zoledrónico (AZ) parece representar la mejor alternativa?

Varios estudios sugieren que los bisfosfonatos por vía oral, en dosis y esquemas similares a los utilizados para el tratamiento de la osteoporosis, son eficaces para prevenir y tratar la pérdida ósea relacionada con el uso de IA.

La eficacia del AZ se evaluó tanto en mujeres premenopáusicas como en posmenopáusicas. El estudio *Austrian Breast and Colorectal Cáncer Study Group–12* (ABCSG-12) evaluó 404 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama en estadios tempranos, quienes como terapia adyuvante recibieron supresión ovárica con goserelina más anastrazol o tamoxifeno, con tratamiento de protección ósea o sin él (AZ 4 mg por vía intravenosa cada 6 meses). Luego de 3 años de seguimiento, las pacientes con terapia endocrina sin protección ósea tuvieron un descenso del 14.4% en la DMO, mientras que las que recibieron tratamiento con AZ la mantuvieron estable. A los 60 meses (2 años después de haber completado el tratamiento), en las pacientes con terapia endocrina aislada la DMO permanecía por debajo de los niveles basales, mientras que aquellas que recibieron protección durante el mismo período conservaban el aumento en la DMO. Esto sugiere que el AZ continúa mejorando la DMO incluso luego de finalizado el tratamiento.

En mujeres posmenopáusicas, el principal estudio que evaluó el efecto protector del AZ fue el *Zometa-Femara Adjuvant Synergy*. Las pacientes reclutadas presentaban DMO normal u osteopenia. Fueron tratadas con letrozol adyuvante y aleatorizadas para recibir concomitantemente AZ (4 mg por vía intravenosa cada 6 meses) o sólo si la DMO descendía, o bien ante la aparición de una fractura no traumática. La diferencia en la DMO en ambos grupos a los 12 meses fue del 5.1% y del 3.6% en columna y cadera ($p < 0.01$), respectivamente. El recambio óseo aumentó en el grupo que recibió AZ en forma retrasada y se redujo que las mujeres que lo recibieron desde el comienzo. A los 36 meses, el grupo tratado desde el inicio con AZ mostró una diferencia significativa del 6.7% en la DMO de la columna lumbar ($p < 0.001$).

¿Considera al denosumab como un tratamiento posible para estas mujeres?

En un estudio a doble ciego se distribuyó aleatoriamente 252 mujeres con cáncer de mama y osteopenia que recibían IA como tratamiento adyuvante, a recibir placebo ($n = 125$) o denosumab 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses ($n = 127$) por 2 años. En el grupo placebo, la DMO de la columna lumbar disminuyó sustancialmente durante los 24 meses de seguimiento. Las diferencias en la DMO en la columna entre ambos grupos fue del 5.5% a los 12 meses y del 7.6% a los 24 meses ($p < 0.001$). Una mejoría similar fue observada en cadera, cuello femoral y trocánter.

Se ha mencionado un posible efecto antitumoral de los bisfosfonatos en las pacientes con cáncer de mama. ¿Cuál es el fundamento de esta afirmación?

En adición a los efectos protectores de la pérdida ósea, el AZ también ha demostrado propiedades antitumorales como tratamiento adyuvante. En el estudio ABCSG-12 ($n = 1\,803$), las pacientes premenopáusicas que recibieron AZ tuvieron un 36% de reducción en el riesgo relativo de progresión de la enfermedad, en comparación con las mujeres sometidas a terapia endocrina aislada. Esta reducción en la recurrencia de la enfermedad fue observada además en el cáncer de mama contralateral, la recurrencia locorregional y las metástasis viscerales y óseas.

El posible mecanismo que podría explicar el efecto antitumoral del AZ incluye, entre otros, la inducción de la apoptosis de las células tumorales, la inhibición de la angiogénesis tumoral, la activación de células inmunitarias y la disminución de la adherencia de las células tumorales al hueso. Evaluados en conjunto, los resultados de los trabajos en pacientes tanto premenopáusicas como posmenopaúsicas con cáncer temprano de mama indican que la adición de AZ (4 mg cada 6 meses) a la terapia endocrina adyuvante no sólo previene la pérdida ósea asociada, sino también mejora la supervivencia libre de enfermedad.

¿Cuál es la sugerencia actual para la profilaxis y el tratamiento de la pérdida de DMO asociada con el uso de IA?

La identificación de pacientes que requieren tratamiento con antirreabsortivos se basa tanto en la medición de la DMO como en la identificación de factores de riesgo. Todas las pacientes que inician un tratamiento con IA deben recibir suplementos de calcio más vitamina D, según lo recomendado por las normativas de la *American Society of Clinical Oncology*.

Cualquier paciente que inicia o bien está recibiendo tratamiento con IA, con un puntaje $T \geq -2.0$ y sin otro factor de riesgo, sólo requiere control periódico (cada 1 a 2 años) con medición de la DMO. Si el paciente experimenta un descenso anual $\geq 5\%$, las causas secundarias de pérdida ósea (tal como déficit de vitamina D) deben ser descartadas y se debe considerar el tratamiento con un bisfosfonato.

Si el paciente al iniciar el tratamiento con IA o estando bajo tratamiento presenta 2 o más factores de riesgo (puntaje $T < -1.5$, mayor de 65 años, bajo índice de masa corporal [< 20 kg/m^2], antecedentes familiares de fracturas de cadera, antecedentes personales de fracturas por fragilidad antes de los 50 años, uso de corticoides orales por más de 6 meses y tabaquismo actual o pasado) debe recibir tratamiento con bisfosfonatos.

Cualquier paciente que inicia o se encuentra recibiendo tratamiento con IA, con un puntaje $T < -2$, debe recibir bisfosfonatos y su DMO se debería medir cada año, durante el tiempo que se utilicen los IA.

De acuerdo con su experiencia, ¿se dispone de información local o regional acerca de la eficacia de estas opciones de tratamiento?

No hay información local o regional al respecto. Sólo se han informado estudios experimentales en animales.

A modo de conclusión, ¿cuáles son sus recomendaciones para la práctica clínica cotidiana?

En toda paciente con cáncer de mama con receptores hormonales positivos se debería considerar la terapia hormonal adyuvante. En las mujeres premenopáusicas, el uso de tamoxifeno es el tratamiento de elección, aunque la terapia combinada (por ejemplo con agonistas de la GnRH) muestra tasas superiores de respuesta. Debido a que el efecto deletéreo del tamoxifeno sobre el hueso en mujeres premenopáusicas es muy leve, no se requiere tratamiento protector óseo adicional.

Los IA han demostrado tener tasas de respuesta superiores al tamoxifeno, por lo cual se los utiliza en forma secuencial a éste o en su reemplazo. El daño óseo es considerable, por lo que en toda paciente que inicie o se encuentre recibiendo tratamiento con IA se debería realizar una densitometría mineral ósea y, según la presencia de factores de riesgo o un puntaje $T \geq -2$, considerar el uso de bisfosfonatos.

Resúmenes amplios de trabajos recientemente seleccionados de revistas, generales y especializadas, de alcance internacional.

Estudian la asociación entre hiperparatiroidismo primario y enfermedad celíaca en una amplia cohorte poblacional

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 97(3):897-904, Mar 2012

Örebro, Suecia

Según un estudio poblacional llevado a cabo en Suecia, los pacientes con enfermedad celíaca tendrían un riesgo relativamente más elevado de presentar hiperparatiroidismo primario (HPTP), en comparación con la población general.

El HPTP es un trastorno endocrino que se caracteriza por el exceso en la producción de parathormona. Su causa más frecuente es la presencia de un adenoma paratiroideo benigno. Una gran proporción de pacientes que presenta esta enfermedad se encuentra asintomática, por lo que con frecuencia se arriba al diagnóstico luego del hallazgo fortuito de hipercalcemia.

Por su parte, la enfermedad celíaca es una entidad autoinmune que se caracteriza por la inflamación del intestino delgado y la atrofia de las vellosidades en personas con predisposición genética. Esta enfermedad está presente en aproximadamente el 1% de la población occidental y previamente se ha asociado con otros trastornos endocrinos, como la diabetes tipo 1 o las enfermedades tiroideas.

Varios estudios han sugerido una asociación entre el HPTP y la enfermedad celíaca; no obstante, dada la ausencia de amplios ensayos poblacionales, estos hallazgos no son del todo concluyentes. Por lo tanto, se decidió llevar a cabo un estudio con el fin de establecer el riesgo de HPTP en una amplia cohorte de pacientes con diagnóstico de enfermedad celíaca. Con este objetivo, se examinaron los registros nacionales de pacientes con esta enfermedad, confirmada por biopsia entre 1969 y 2008, y se vincularon con los registros de pacientes ambulatorios e internados por causas relacionadas con el HPTP. Además, por cada persona con enfermedad celíaca se identificaron hasta 5 sujetos de referencia (de igual sexo, edad y lugar de residencia).

La muestra total estuvo integrada por 17 121 pacientes con enfermedad celíaca y 85 166 sujetos de referencia. Doscientos cuarenta participantes recibieron el diagnóstico de HPTP; de éstos, 68 tenían enfermedad celíaca y 172 pertenecían a la cohorte de referencia. De acuerdo con el análisis de la información, los pacientes con enfermedad celíaca presentaron incremento en el riesgo de HPTP, aunque este aumento sólo estuvo presente durante los 5 primeros años de seguimiento. Asimismo, si bien el riesgo de HPTP fue más alto en las mujeres con enfermedad celíaca que en los hombres, esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

La enfermedad celíaca se ha asociado con deficiencia de vitamina D y alteraciones en la absorción de calcio; ambas, causas de hiperparatiroidismo secundario. Por lo tanto, se espera encontrar niveles elevados de parathormona en los pacientes con esta enfermedad; por el contrario, no es frecuente hallar hipercalcemia asociada con HPTP. Sin embargo, más allá de los informes previos, que ya sugerían esta asociación, el presente trabajo halló un incremento de 2 veces en el riesgo de HPTP en pacientes con enfermedad celíaca. Específicamente, el riesgo absoluto de HPTP fue de 42/100 000 personas/año, con un exceso de riesgo de 20/100 000 personas/año.

De todos modos, se debe tener presente que los datos hallados en el presente estudio no brindaron información acerca de la naturaleza de la asociación entre la enfermedad celíaca y el HPTP. Los autores señalan que los hallazgos de este ensayo no permitieron deducir si se trata de una asociación causal o si ambas enfermedades están relacionadas con algún tipo de trastorno no identificado.

En conclusión, el presente trabajo halló un incremento moderado en el riesgo de HPTP en pacientes con enfermedad celíaca, aunque el aumento del riesgo absoluto fue pequeño y el exceso de riesgo desapareció luego de 5 años de seguimiento. Los estudios futuros serán necesarios para identificar los posibles mecanismos por los cuales se genera esta asociación.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/129330

Investigan la eficacia de la terapia de reemplazo con leptina en pacientes con lipodistrofia parcial familiar e hipoleptinemia

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 97(3):785-792, Mar 2012

Dallas, EE.UU.

La terapia de reemplazo con leptina ha demostrado ser muy eficaz para mejorar las complicaciones metabólicas y disminuir los depósitos ectópicos de grasa en el hígado y el músculo esquelético de los pacientes con lipodistrofia generalizada e hipoleptinemia grave. Sin embargo, aún no está claro si la respuesta metabólica a la terapia con leptina guarda relación con el grado de hipoleptinemia.

Los pacientes con lipodistrofia parcial familiar, variedad de Dunnigan (LPFD), una enfermedad autosómica dominante rara, presentan amplias variaciones en los niveles séricos de leptina.

Hasta el momento en que se realizó el presente estudio (marzo de 2012), se contaba con escasa información disponible acerca de la eficacia de la terapia con leptina en pacientes con LPFD. La información disponible sugería que la respuesta a esta terapia en estos pacientes no es de tal magnitud como la observada en enfermos con lipodistrofia generalizada. Se desconoce la causa de esta discrepancia, aunque podría deberse a que los pacientes con lipodistrofia generalizada, a diferencia de lo que ocurre con los que presentan LPFD, tienen niveles de leptina uniformemente bajos. Por lo tanto, con el fin de comprobar la hipótesis

de que la respuesta a la terapia de reemplazo con leptina depende del grado de hipoleptinemia, se llevó a cabo un estudio en el que se investigó la eficacia y la seguridad de la terapia de reemplazo con leptina en pacientes con LPFD e hipoleptinemia grave y se la comparó con la eficacia y la seguridad de esta terapia en pacientes con LPFD e hipoleptinemia moderada.

Veinticuatro mujeres con características clínicas de LPFD y niveles séricos de leptina inferiores a los 7 ng/ml (por debajo del percentil 20) fueron reclutadas para el estudio. De éstas, 14 tenían hipoleptinemia grave (nivel sérico de leptina por debajo del percentil 7) y 10, hipoleptinemia moderada (nivel sérico de leptina entre el percentil 7 y el percentil 20). Todas las participantes presentaban al menos una de las siguientes alteraciones metabólicas: diabetes mellitus, concentración sérica de triglicéridos en ayunas de al menos 200 mg/dl o insulina sérica en ayunas de al menos 30 µU/ml.

Se diseñó un estudio de observación, abierto, de grupos paralelos, en el que ambos grupos recibieron leptina humana recombinante (metreleptina) durante 6 meses. Cada participante fue evaluada al comienzo del estudio y a los 3 y 6 meses de tratamiento. La metreleptina fue administrada en dosis de 0.08 mg/kg por día mediante inyección subcutánea, dos veces al día.

En cada evaluación se obtuvieron muestras de sangre de las participantes a fin de medir glucemia, concentración de lípidos, insulina sérica, niveles de leptina y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Se les realizó una prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa a todas las pacientes no diabéticas y se calculó el valor K como índice de sensibilidad a la insulina mediante una prueba de tolerancia a altas dosis de insulina por vía intravenosa. Asimismo, se registraron las medidas antropométricas (talla, peso corporal, circunferencia de la cintura y la cadera y el espesor de los pliegues cutáneos) y se midió el gasto energético en reposo mediante calorimetría indirecta. Por último, se determinó el contenido graso corporal total y la masa de músculo liso mediante absorciometría de rayos X de energía dual, así como la concentración intrahepática de lípidos mediante espectroscopia por resonancia magnética ^{1}H.

El objetivo principal del estudio fue comparar los cambios producidos en la concentración sérica de triglicéridos entre ambos grupos. Además, se consideraron los siguientes criterios secundarios: glucemia en ayunas, concentración de insulina en ayunas, sensibilidad a la insulina, niveles de HbA_{1c} y contenido hepático de triglicéridos.

Todas las participantes fueron de sexo femenino. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad, el peso corporal y el porcentaje graso corporal entre ambos grupos. A nivel basal, todas las pacientes habían obtenido el diagnóstico de hipertrigliceridemia, pero las del grupo con hipoleptinemia moderada presentaban niveles más altos de triglicéridos. No se hallaron diferencias en los valores de glucemia en ayunas ni de la HbA_{1c} entre los grupos; sin embargo, 8 pacientes del grupo de hipoleptinemia grave tenían diagnóstico de diabetes mellitus, en comparación con sólo 4 participantes del grupo con hipoleptinemia moderada. Tres mujeres del grupo de hipoleptinemia grave y una del otro grupo abandonaron el estudio por razones personales.

La terapia de reemplazo con metreleptina incrementó los niveles séricos de leptina en ambos grupos hasta alcanzar un nivel fisiológico normal/alto a los 3 meses, nivel que se mantuvo hasta el final de los 6 meses. Al concluir el estudio, la mediana de la concentración sérica de leptina fue de 33.4 ng/ml para el grupo con hipoleptinemia grave y de 49.1 ng/ml para el otro grupo; la magnitud del incremento en los niveles de leptina no difirió entre ambos grupos.

Por otra parte, luego de 6 meses de terapia de reemplazo con leptina, la mediana de la concentración sérica de triglicéridos en ayunas disminuyó de 228 a 183 mg/dl en el grupo de hipoleptinemia grave y de 423 a 339 mg/dl en el grupo de hipoleptinemia moderada. La magnitud de la disminución fue similar en ambos grupos. En cambio, los niveles de colesterol sérico total y de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad no se modificaron durante el tratamiento.

Asimismo, durante la terapia de reemplazo con leptina no se produjeron cambios significativos en la glucemia en ayunas, el área bajo la curva de glucemia durante la prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa o los niveles de HbA_{1c} en ninguno de los dos grupos. El valor K en la prueba de tolerancia a la insulina se incrementó ligeramente en ambos grupos, aunque sin mostrar diferencias significativas.

Luego de 6 meses de terapia, la mediana del contenido intrahepático de lípidos disminuyó de 8.8% a 4.9% en el grupo de hipoleptinemia grave y de 23.7% a 9.2% en el otro grupo. Esta disminución resultó estadísticamente significativa en los dos grupos, aunque sin diferencias importantes entre ambos. El peso corporal se redujo en un 2.4% en el grupo de hipoleptinemia grave y en un 5.3% en el otro grupo. De forma similar, el contenido graso corporal total disminuyó un 12.3% en el primer grupo y un 11.7% en el segundo. Sin embargo, la magnitud de estas reducciones no resultó diferente entre ambas ramas de tratamiento. La masa de músculo esquelético no se modificó en ninguno de los grupos, al igual que la circunferencia de la cintura y la relación cintura-cadera, aunque la circunferencia de la cadera se redujo en ambos grupos. En concordancia con la disminución en el peso corporal, el gasto energético en reposo se redujo en todas las participantes.

Dado que no se obtuvieron diferencias significativas en la respuesta a la terapia con leptina entre ambos grupos estudiados en cuanto a los criterios principales y secundarios, se decidió combinar los resultados. De este modo, se hallaron disminuciones significativas en los siguientes parámetros: triglicéridos plasmáticos, esteatosis hepática, insulina en ayunas, área bajo la curva de la insulina durante la prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa, valor K, peso corporal, grasa corporal, circunferencia de la cadera, espesor del pliegue cutáneo abdominal, gasto energético en reposo y valores de aspartato aminotransferasa.

Por último, los niveles de leptina sérica basal no se correlacionaron con la reducción en los triglicéridos séricos en ninguno de los grupos, ni siquiera cuando ambos fueron analizados en forma conjunta. De manera similar, los niveles basales de leptina no obtuvieron correlación con las reducciones obtenidas en el contenido hepático de triglicéridos ni en el peso corporal.

En cuanto a los efectos adversos, 2 pacientes informaron reacciones leves en el sitio de inyección y una paciente tuvo hipoglucemia, por lo que requirió la reducción de la dosis de insulina.

A pesar de las terapias hipoglucemiantes e hipolipemiantes convencionales, algunos pacientes con LPFD continúan presentando hipertrigliceridemia extrema, esteatosis hepática y diabetes mal controlada, lo que justifica la necesidad de contar con nuevas terapias para

Información adicional en www.siicsalud.com: conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

esta población. Tal es el caso de la metreleptina, que puede ser útil como adyuvante a la restricción de grasas de la dieta y a otros cambios en el estilo de vida a fin de evitar el aumento de peso y alcanzar el tratamiento eficaz de las complicaciones metabólicas en pacientes con lipodistrofia.

En el presente estudio se obtuvieron reducciones similares y significativas en los triglicéridos séricos y en el contenido intrahepático de lípidos luego de 6 meses de terapia de reemplazo con leptina en pacientes con hipoleptinemia grave, y también en aquellos con enfermedad moderada. No obstante, la disminución en la concentración de triglicéridos séricos no resultó tan importante como lo observado en estudios previos, que informaron reducciones de hasta el 65%. En el presente trabajo se obtuvo una reducción del 20% en este parámetro, que podría deberse a que la cohorte analizada presentaba niveles basales más bajos de triglicéridos que los participantes de otros estudios. De todos modos, un análisis *post hoc* reveló una reducción del 56% en los triglicéridos séricos de los pacientes que presentaban hipertrigliceridemia grave.

Por otra parte, los efectos de la terapia de reemplazo con leptina sobre el metabolismo de la glucosa no fueron muy relevantes, ya que no se observaron cambios en los valores de HbA_{1c} ni en la tolerancia a la glucosa. Estos hallazgos concuerdan con un estudio previo llevado a cabo en pacientes con LPFD, pero difieren en la reducción notable en los niveles de HbA_{1c} y en el uso de medicación antidiabética de los pacientes con lipodistrofia generalizada luego de la terapia con metreleptina. Un análisis *post hoc* reveló una disminución significativa de la HbA_{1c} en el subgrupo de pacientes con un valor de este parámetro de 6.5% o menor. Asimismo, en el análisis de grupos combinados, una disminución significativa en la insulinemia en ayunas, el área bajo la curva de insulina y el valor K sugieren una mejoría en la sensibilidad a la insulina. Por lo tanto, la información obtenida sugirió que la terapia con metreleptina podría ser beneficiosa en el tratamiento de la resistencia a la insulina y la hiperglucemia en pacientes con LPFD.

Por su parte, la reducción de los triglicéridos intrahepáticos fue de magnitud similar a la observada previamente en pacientes con lipodistrofia generalizada luego de la terapia con metreleptina.

Dado que en ambos grupos se obtuvo una reducción de magnitud similar en los niveles de triglicéridos séricos y en los lípidos hepáticos, y dado que no se halló correlación entre la concentración sérica basal de leptina y el grado de reducción de dichos parámetros, se sugiere que la respuesta a la terapia con metreleptina no depende del grado de hipoleptinemia, pero que sería útil aun en pacientes con lipodistrofia que no presentan reducciones importantes en los niveles séricos de leptina. De todos modos, se requieren más estudios para determinar la eficacia de la terapia con metreleptina en pacientes con LPFD y normoleptinemia.

La terapia con metreleptina es segura y eficaz para la reducción de los triglicéridos séricos y la esteatosis hepática tanto en pacientes con hipoleptinemia grave como en aquellos con enfermedad moderada. Asimismo, la respuesta metabólica a la terapia con leptina parece no depender del grado de hipoleptinemia en los pacientes con lipodistrofia y bajos niveles de leptina. Aún queda por investigar si este tipo de terapia también es eficaz en pacientes con LPFD y normoleptinemia.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/129335

Determinan los umbrales óptimos en el ultrasonido cuantitativo del calcáneo para la discriminación de las fracturas asociadas con la osteoporosis

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 97(3):800-809, Mar 2012

Shanghai, China

El rastreo adecuado de la osteoporosis, una enfermedad cada vez más frecuente en todo el mundo, tiene una importancia fundamental a nivel individual y de salud pública. En este contexto, es necesario disponer de estrategias sensibles y no costosas que puedan ser aplicadas en amplias poblaciones de riesgo. En la actualidad, la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) representa el procedimiento estándar para determinar la densidad mineral ósea (DMO). La osteoporosis se diagnostica en presencia de un puntaje T igual o inferior a -2.5 desviaciones estándar (DE). Sin embargo, añaden los autores, la densitometría no es una técnica apta para el rastreo de un número importante de enfermos, especialmente en áreas que no disponen de altos recursos económicos.

El utrasonido cuantitativo (USC) permite conocer la estructura, la fragilidad, la elasticidad y la densidad del hueso y representa una alternativa diagnóstica a la DXA; incluso, algunos parámetros valorados con el USC del calcáneo podrían ser más útiles que las mediciones densitométricas para identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar fracturas por osteoporosis. En un estudio previo, los autores también demostraron la utilidad del USC en la valoración del riesgo de fracturas no vertebrales en mujeres posmenopáusicas y, en otra investigación, el procedimiento permitió detectar defectos de la calidad ósea en pacientes con diabetes tipo 2. El menor tiempo requerido para el estudio y la falta de exposición a la radiación son algunas ventajas importantes del USC en comparación con la densitometría.

Si bien la eficacia del USC se confirmó en numerosos trabajos transversales y prospectivos, todavía no se establecieron los umbrales óptimos para definir el mayor riesgo e identificar los enfermos en quienes estaría indicada la densitometría. La diversidad de los equipos utilizados en el USC, la valoración de diferentes regiones anatómicas, las edades diversas de las poblaciones evaluadas y los distintos métodos comparativos de referencia son, sin duda, algunos de los factores que contribuyeron a este fenómeno. Actualmente se considera que el calcáneo representa la única localización anatómica válida para el USC; por este motivo, el objetivo del presente trabajo fue establecer los umbrales adecuados en dicho estudio a partir de los datos obtenidos de 9 352 individuos de 40 años o más, sobre la base del antecedente de fracturas por osteoporosis. Para ello se evaluó la capacidad discriminatoria de la atenuación

del ultrasonido de banda ancha *(broadband ultrasound attenuation* [BUA]), de la velocidad del sonido *(speedy of sound* [SOS]), del índice de rigidez (IR) y del puntaje T derivado del IR (PT-IR) para las fracturas vertebrales, las fracturas vertebrales clínicas y las fracturas múltiples. De esta forma, los autores propusieron umbrales óptimos para el rastreo de sujetos con riesgo alto de fracturas.

El presente estudio se realizó en el contexto de un programa destinado a conocer la epidemiología de los trastornos metabólicos y sus factores de riesgo, en dos comunidades de China en 2010. En total, 10 375 hombres y mujeres de 40 años o más aceptaron participar en la investigación. Se excluyeron las pacientes con amenorrea primaria, los enfermos con artritis reumatoidea o lupus eritematoso sistémico, los pacientes con posibles enfermedades malignas y los participantes tratados con glucocorticoides, estrógenos y progesterona, entre otros criterios.

Se tuvieron en cuenta la edad, la edad al momento de la menopausia, los antecedentes clínicos y de fracturas, el consumo de alcohol, el tabaquismo y el índice de masa corporal (IMC). Mediante un cuestionario se registraron todas las fracturas que tuvieron lugar después de los 25 años; las fracturas por osteoporosis fueron aquellas asociadas con traumatismos menores; sin embargo, no se incluyeron las fracturas de las falanges, cara, cráneo y pies. Las fracturas por osteoporosis se clasificaron en fracturas no vertebrales (de cadera, fémur, huesos de las piernas, pelvis, antebrazo, brazo y costillas), fracturas clínicas vertebrales (hallazgos radiográficos en combinación con dolor lumbar agudo o importante) y fracturas múltiples (en más de una localización anatómica o diversas fracturas en distintos momentos).

Se efectuó USC del calcáneo dominante con el *Achilles Express Ultrasound;* los parámetros de interés incluyeron la SOS, la BUA, el IR y el PT-IR. Las diferencias en la edad, IMC, años desde la menopausia y parámetros del USC entre los individuos con antecedentes de fracturas y los sujetos sin fracturas se compararon con pruebas ANOVA. La prevalencia de fracturas por osteoporosis en hombres y mujeres y entre las participantes, según el estado menopáusico, se comparó con pruebas de *chi* al cuadrado. Los *odds ratio* (OR) se calcularon con modelos de regresión logística, con ajuste según la edad, el sexo, el IMC, el estado menstrual, los años desde la menopausia, el hábito de fumar y el consumo de alcohol. La eficacia de las variables del USC para la identificación de los pacientes con fracturas por osteoporosis y sin fracturas se calculó con el área bajo la curva (ABC); el umbral óptimo del PT-IR se estableció con el índice de Youden, en función de la sensibilidad y especificidad.

La muestra para el presente análisis abarcó 9 352 participantes de 40 años o más; la relación mujer:hombre fue de 1.6:1. La edad promedio de la cohorte fue de 58 años (57.6 años para las mujeres y 58.5 años para los hombres; $p < 0.001$) en tanto que la media del IMC fue de 25.1 kg/m^2 (24.9 kg/m^2 en las mujeres y 25.2 kg/m^2 en los hombres; $p < 0.001$). El 75.5% de las mujeres eran posmenopáusicas; el intervalo promedio desde la menopausia fue de 11.7 años.

En total, 1 430 participantes presentaron fracturas asociadas con traumatismos menores: 1 048 fracturas no vertebrales, 95 fracturas clínicas vertebrales, 158 fracturas múltiples y 129 fracturas en otras localizaciones. La prevalencia de fracturas por osteoporosis fue de 14.9% en las mujeres y de 12.2% en los hombres ($p < 0.001$). El 64.6% y 35.6% de todas las fracturas se produjeron en mujeres y hombres, en ese orden (1.8:1). Las mujeres con fracturas fueron de más edad (60.7 años en comparación con 57 años en las participantes sin fracturas; $p < 0.01$). Asimismo, el intervalo desde la menopausia fue más prolongado en las mujeres con fracturas (13.7 años en comparación con 11.3 años en aquellas sin fracturas; $p < 0.01$). Los hombres con fracturas presentaron un menor IMC en comparación con los varones sin fracturas (24.9 y 25.3 kg/m^2, respectivamente; $p < 0.05$).

Las fracturas no vertebrales representaron el 73.3% de todas las fracturas, cuya prevalencia global fue de 11.2% (12.2% en las mujeres y 9.6% en los hombres; $p < 0.001$). Las fracturas clínicas vertebrales fueron infrecuentes en las mujeres (n = 70; 1.2%) y en los hombres (n = 25; 0.7%). La frecuencia de fracturas múltiples fue de 1.5% y 1.9%, en el mismo orden. Respecto de las participantes premenopáusicas, la prevalencia de todo tipo de fracturas fue mayor en las posmenopáusicas: fracturas no vertebrales (13.8% en comparación con 7.4%; $p < 0.001$), fracturas clínicas vertebrales (1.3% respecto de 0.8%; $p > 0.05$) y fracturas múltiples (1.8% en comparación con 0.7%; $p = 0.001$).

Los participantes con fracturas, especialmente las mujeres posmenopáusicas, presentaron valores más bajos de todos los parámetros del USC en comparación con los sujetos sin antecedentes de fracturas; las diferencias persistieron incluso después de considerar la edad, el sexo, el estado menopáusico, los años desde la menopausia, el IMC, el hábito de fumar y el consumo de alcohol ($p < 0.001$ para todas las comparaciones). El riesgo de todos los tipos de fracturas aumentó progresivamente desde los cuartiles más altos hasta los cuartiles más bajos para cada parámetro del USC, en los participantes de ambos sexos. Independientemente de los factores de confusión, el descenso de 1 DE en el PT-IR se asoció con un OR de fracturas no vertebrales, fracturas clínicas vertebrales y fracturas múltiples de 1.5 ($p < 0.001$), 1.49 ($p < 0.001$) y 1.98 ($p < 0.001$), respectivamente. Igualmente, la disminución en una DE en la BUA o en el SOS aumentó el riesgo de fracturas en 32% a 98%.

Los índices de fracturas en todas las localizaciones en la totalidad de las mujeres, así como en las posmenopáusicas aumentaron en relación con la disminución del puntaje T ($p < 0.001$). Este fenómeno, en cambio no se observó en las participantes premenopáusicas. Para los hombres, se comprobó un incremento del riesgo de fracturas no vertebrales y de fracturas múltiples en asociación con la declinación del puntaje T.

Todas las variables obtenidas en el USC, en la totalidad de los hombres y de las mujeres, tuvieron el mismo poder de discriminación de las fracturas por osteoporosis ($p < 0.001$, en todos los casos). Cuando los valores de las ABC se calcularon por separado en las mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas, la utilidad de los parámetros del USC persistió en el primer caso pero no en las premenopáusicas (valores bajos de ABC). Por ende, los análisis posteriores se limitaron a los hombres y a las mujeres posmenopáusicas.

En general, los PT-IR (el IR, añaden los autores, es un parámetro que integra la BUA y el SOS) mostraron mejores resultados; el IR y los PT-IR estuvieron fuertemente asociados ($r = 0.942$; $p < 0.001$). Los umbrales de los PT-IR para la detección de las fracturas no vertebrales, las fracturas clínicas vertebrales y las fracturas múltiples fueron de -1.25, -1.55 y -1.80 en las mujeres posmenopáusicas y de -1.30, -1.90 y -2.0 en los varones, respectivamente. La sensibilidad correspondiente para cada uno de estos valores fue de 82%, 84% y 85%, en las mujeres posmenopáusicas, y de 76%, 83% y 81% en los hombres, en tanto que la especificidad fue de 40%, 50% y 51% en

las pacientes posmenopáusicas y de 38%, 44% y 37% en los hombres, respectivamente.

En el presente trabajo, los autores definieron los umbrales para los PT-IR obtenidos con USC del calcáneo, adecuados para discriminar las fracturas no vertebrales, las fracturas clínicas vertebrales y las fracturas múltiples en mujeres posmenopáusicas y hombres. Los resultados indican que cada disminución de una DE en las variables del USC se asocia con un incremento de alrededor de 1.5 veces en el riesgo de fracturas no vertebrales, después de considerar el sexo, la edad, el IMC, el hábito de fumar, el consumo de alcohol, el estado menstrual y los años desde la menopausia, coincidentemente con las observaciones de investigaciones anteriores. Si bien la fractura de cadera es el tipo más común de fractura asociada con la osteoporosis, especialmente en los sujetos de edad avanzada, en esta ocasión, por el escaso número de eventos, las fracturas de cadera se incluyeron en la categoría de fracturas no vertebrales. Aun así, destacan los autores, un estudio anterior reveló la utilidad del USC para predecir el riesgo de dichas fracturas.

Los participantes con fracturas clínicas vertebrales, así como aquellos con fracturas múltiples, presentaron valores más bajos de las variables registradas mediante USC; los OR ajustados aumentaron en 1.32 a 1.98 por cada descenso de una DE en las mediciones del ultrasonido. Los hallazgos indican que la utilidad de este procedimiento, en términos de la discriminación del riesgo, es mayor para el caso de las fracturas múltiples, la forma más grave de fracturas asociadas con la osteoporosis.

En el *Basel Osteoporosis Study* y en el *Osteoporosis and Ultrasound Study,* el USC fue prácticamente igual de eficaz que la densitometría central para la identificación de las mujeres con riesgo alto de sufrir fracturas vertebrales y fracturas vertebrales múltiples, asociadas con la osteoporosis. La sensibilidad y l especificidad de todas las variables fueron similares a las referidas por otros grupos.

A pesar de que el riesgo de fracturas también depende de otros factores, en el presente estudio, el poder de discriminación del USC fue independiente de todos los factores de confusión considerados.

Los autores señalan, sin embargo, que la principal utilidad del USC es el rastreo de los sujetos con mayor riesgo de fracturas; según los resultados de investigaciones anteriores, tanto la BUA como el SOS son mediciones clínicamente aptas para predecir el riesgo de fracturas, independientemente de la DMO; por su parte, el PT-IR aporta información similar a la de la DMO central e identifica mejor que las otras dos mediciones los enfermos con mayor riesgo de presentar fracturas por osteoporosis. En este estudio, el USC no fue eficaz para predecir el riesgo de fracturas en las mujeres premenopáusicas.

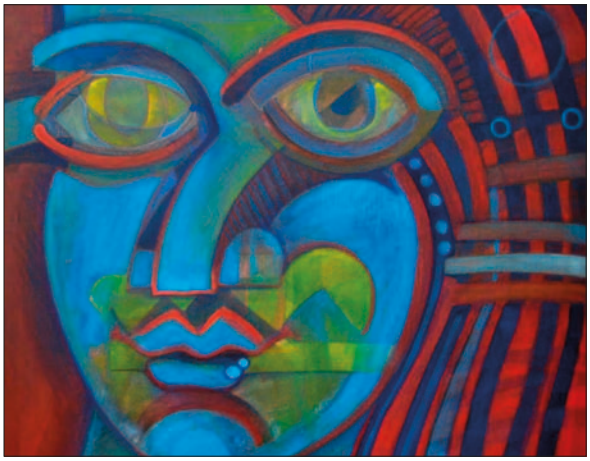
Los valores de sensibilidad (76% a 85%) y de especificidad –muy inferiores– indican que en los varones y en las mujeres posmenopáusicas, el USC sólo es útil en términos de rastreo y no para el diagnóstico. En conclusión, los autores proponen que en mujeres posmenopáusicas y hombres los valores de los PT-IR inferiores a -1.25 y -130, respectivamente, reflejan un mayor riesgo de fracturas por osteoporosis; en estos enfermos estaría particularmente indicada la densitometría.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/129327

Información adicional en www.siicsalud.com:
conflictos de interés, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

La hipertensión pulmonar asintomática es frecuente en los pacientes con hipertiroidismo

Thyroid Research and Practice 10(1):8-11, Ene 2013



Sanathnagar, India

Los trastornos cardiovasculares son frecuentes en los pacientes con hipertiroidismo. El hipertiroidismo puede agravar los trastornos cardíacos preexistentes o puede ser la causa de diversas anormalidades cardíacas, por ejemplo fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca. Recientemente, también se sugirió una vinculación entre el hipertiroidismo y la hipertensión pulmonar (HP). Sin embargo, a diferencia de la HP secundaria o idiopática primaria, la HP asociada con hipertiroidismo (HP-H) tendría un pronóstico favorable, ya que el trastorno se normaliza luego del tratamiento antitiroideo. El objetivo del presente estudio fue evaluar la evolución natural, las manifestaciones clínicas y los cambios hemodinámicos de la HP-H.

El estudio prospectivo se llevó a cabo entre 2007 y 2008 con pacientes ambulatorios con hipertiroidismo. Se excluyeron los enfermos con trastornos cardíacos preexistentes o con insuficiencia cardíaca sintomática, enfermedades valvulares cardíacas significativas, enfermedad coronaria, miocardiopatía hipertrófica o dilatada e insuficiencia cardíaca congestiva, entre otros criterios. Tampoco se incluyeron los enfermos con antecedentes de tromboembolismo o con trastornos pulmonares importantes, los sujetos con enfermedades del tejido conectivo, los pacientes que habían recibido tratamiento antitiroideo con anterioridad y los enfermos tratados con betabloqueantes, entre otras variables de exclusión.

Se tuvieron en cuenta los antecedentes farmacológicos, los hallazgos en el electrocardiograma y en la radiografía de tórax y los resultados del estudio bioquímico que incluyó la determinación de los niveles de las hormonas tiroideas, de la TSH y de los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea.

En total, 25 enfermos con hipertiroidismo (20 mujeres) fueron sometidos a ecocardiografías seriadas, con la finalidad de detectar HP-H y de conocer su evolución luego del tratamiento, en estado de eutiroidismo (entre 3 y 12 meses después de comenzada la terapia). Los resultados se compararon con los de 15 sujetos saludables, similares en cuanto a edad y sexo.

Los participantes fueron sometidos a ecocardiografía bidimensional en modo M, estudio Doppler del flujo y estudio Doppler tisular. La HP se definió en presencia de presión sistólica en la arteria pulmonar (PSAP) de al menos 15 mm Hg. Los valores de la presión de enclavamiento capilar pulmonar (cociente entre la velocidad de flujo diastólico transmitral temprano [E] y la velocidad anular mitral diastólica temprana [E']) se utilizaron para distinguir la HP arterial de la HP venosa en los pacientes con

enfermedades del corazón izquierdo. La HA arterial se estableció en los pacientes con cociente E/E' normal, en tanto que en los sujetos con valores altos de E/E' se diagnosticó HP venosa. Los pacientes fueron controlados cada dos a tres meses; todos los estudios se repitieron cuando los participantes se hallaron eutiroideos. Las comparaciones estadísticas se realizaron con la prueba de la *t*.

La edad promedio de los enfermos era de 40 años; el 80% era de sexo femenino. Todos los pacientes presentaban supresión de la TSH y aumento de la T_4 libre. En el 78% de los casos, el hipertiroidismo fue atribuible a enfermedad de Graves, en tanto que en el 20% correspondió a bocio multinodular. En un paciente obedeció a adenoma tóxico. Cuatro enfermos tuvieron fibrilación auricular en el electrocardiograma. Todos los pacientes estaban tratados con carbimazol.

Todos los enfermos hipertiroideos tuvieron función sistólica normal del ventrículo izquierdo; 14 sujetos (56%) presentaron HP con PSAP de al menos 35 mm Hg.

El eutiroidismo se asoció con disminución de los niveles promedio de la PSAP de 47 ± 2 a 34 ± 2 mm Hg ($p \leq 0.01$), descenso del volumen minuto de 6.1 ± 0.5 a 4.5 ± 0.3 l/min ($p \leq 0.01$) y de la frecuencia cardíaca de 89 ± 5 a 77 ± 4 latidos por minuto ($p \leq 0.01$) y con aumento de la resistencia vascular total de 1 319 ± 96 a 1 710 ± 108 dinas.seg.cm^{-5} ($p \leq 0.01$).

El 56% de los pacientes con hipertiroidismo y función sistólica normal del ventrículo izquierdo, evaluados en el presente estudio, presentó HP asintomática en la ecocardiografía. En el 72% de los casos se constató HP arterial, y en el 28% se registró HP venosa. Los enfermos con HP arterial presentaron resistencia vascular total significativamente inferior y volumen minuto más alto en comparación con los pacientes con HP venosa.

El aumento de la PASP, en los pacientes con HP arterial, señalan los autores, obedecería a la falta de respuesta vasodilatadora pulmonar a las hormonas de la glándula tiroides y al mayor volumen minuto. En cambio, los sujetos con HP venosa presentaron valores de E' significativamente más bajos respecto de los pacientes con HP arterial, de modo tal que la disfunción diastólica temprana sería el trastorno subyacente más importante. De hecho, recientemente se sugirió que el hipertiroidismo subclínico prolongado podría inducir disfunción ventricular diastólica. Los pacientes con HP venosa tendieron a ser de más edad respecto de los enfermos con HP arterial, un fenómeno que también participa en el aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo.

La HP remitió en todos los enfermos, luego del tratamiento antitiroideo y cuando se logró el estado de eutiroidismo, de modo tal que el trastorno hormonal estaría directamente involucrado en la HP.

Los trabajos previos mostraron que el 40% al 50% de los enfermos con hipertiroidismo tienen aumento de la PASP (igual o mayor de 35 mm Hg); sin embargo, los mecanismos que participan en la HP en estos casos todavía no se conocen. En el presente estudio, el 56% de los pacientes con hipertiroidismo presentó HP asintomática. Aunque las causas de la asociación no se han establecido es posible que la disfunción del endotelio mediada por mecanismos inmunológicos, el aumento del metabolismo del óxido nítrico (en el contexto del estado hipermetabólico que caracteriza el hipertiroidismo), la circulación hiperdinámica, la menor síntesis de surfactante y los desequilibrios del sistema nervioso autonómico tengan algún papel en la HP-H.

Debido a que los enfermos del presente estudio no fueron sometidos a estudios hemodinámicos invasivos, las determinaciones hemodinámicas fueron imprecisas. Asimismo, advierten los autores, tampoco se realizaron análisis adicionales para descartar causas de HP, tales como enfermedades del tejido conectivo o tromboembolismo pulmonar. Sin embargo, la HP desapareció en todos los enfermos luego del tratamiento antitiroideo, un fenómeno que avala la vinculación directa entre ambas anormalidades.

El 56% de los enfermos con hipertiroidismo y función sistólica ventricular normal presentó HP arterial con aumento del volumen minuto (40%) o HP venosa con aumento de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (16% de los casos). La HP-H fue asintomática en todos los pacientes y revirtió luego del tratamiento apropiado, cuando se alcanzó el estado de eutiroidismo.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/135663

Analizan la asociación entre el cáncer de tiroides y diversos trastornos endocrinos

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 97(8):2661-2669, Ago 2012

Bethesda, EE.UU.

La incidencia estimada de cáncer de tiroides (CT) en 2008 fue de 16.3 y 5.6 por 100 000 personas/año en mujeres y hombres, respectivamente. Aunque el incremento registrado en los últimos años sería atribuible, en parte, a la mayor vigilancia, la información en conjunto sugiere que la frecuencia del CT ha aumentado independientemente de este factor. Aun así, el CT es menos común que el cáncer de mama, próstata o pulmón.

En la etiopatogenia del CT estarían involucrados diversos factores genéticos y ambientales; el tumor es significativamente más común en las mujeres pero los índices de mortalidad son más altos en los hombres. Entre los factores predisponentes, la exposición a la radiación, especialmente durante la niñez, representa uno de los más importantes. Por su parte, en un análisis global de 12 estudios, las enfermedades benignas de la glándula tiroides, tales como el bocio y los adenomas benignos, también incrementan el riesgo de CT. Los trabajos con familias sugieren un componente genético importante, con riesgos relativos (RR) estimados de 3 a 4 en los parientes de primer orden. No obstante, por el momento, la mayoría de los determinantes genéticos sigue sin conocerse. Con el propósito de comprender mejor los factores que influyen en la aparición del CT en los hombres, y considerando que casi todos los estudios se realizaron en mujeres, los autores analizaron la relación entre el CT y diversos trastornos subyacentes de la tiroides y enfermedades endocrinas, en general, en una muestra de 4.5 millones de ex militares varones de los Estados Unidos.

La información se obtuvo a partir del *Patient Treatment File* del sistema *U.S. Veterans Affairs* (VA) de 142 hospitales, con registros desde 1969 a 1996. Los participantes fueron hombres de origen caucásico o afroamericano, de 18 a 100 años, internados al menos una vez durante el período de estudio (n = 4 501 578).

El CT, los trastornos benignos de la glándula tiroides (bocio nodular no tóxico, hipotiroidismo, bocio no especificado, tirotoxicosis y tiroiditis, entre otros) y las anormalidades endocrinas (diabetes y enfermedades pancreáticas, hipofisarias, de las glándulas suprarrenales, de los testículos y de las glándulas paratiroides) se definieron según el sistema internacional de clasificación de enfermedades (CIE-8 y CIE-9). En los análisis sólo se

consideraron aquellos trastornos diagnosticados antes del CT. También se tuvo en cuenta el antecedente de múltiples anormalidades endocrinas.

Se aplicaron modelos de regresión de Poisson para estimar los RR de CT en cada caso, con ajuste según la edad (18 a 40 años, 40 a 50 años, 50 a 60 años, 60 a 70 años, 70 a 80 años y más de 80 años), el año calendario (1969 a 1974, 1975 a 1979, 1980 a 1984, 1985 a 1989 y 1990 a 1996), la raza, los años de seguimiento (2 a 3 hasta más de 15) y el número de internaciones. Se consideró el intervalo de "latencia": período entre el diagnóstico de la enfermedad benigna y la detección del CT (menos de 5 años y 5 años o más), el año calendario (antes y después de enero de 1980, año en el que se introdujo la ecografía y antes o después de 1990, momento en el que comenzó a realizarse aspiración con aguja fina de la tiroides guiada por ecografía) y el origen étnico.

En el transcurso de los 52.7 millones de personas/año de seguimiento se detectaron 1 053 CT en 4.5 millones de varones. La mediana de edad de los casos y controles de raza blanca (n = 882 y n = 668 362) fue similar, cercana a los 53 años, en tanto que en los casos de origen afroamericano (n = 171) fue ligeramente superior en comparación con la de los controles de la misma etnia (n = 832 163; 51.1 y 47.7 años, respectivamente). La media del seguimiento fue de 11.7 años. Los CT en los pacientes de caucásicos y afroamericanos se diagnosticaron en promedio 7 y 8 años luego de la internación inicial, respectivamente; la mediana de edad al momento de la detección del CT fue de 60.9 años y 61.3 años, en ese orden.

Los RR del CT fueron sustancialmente mayores en los sujetos con antecedentes de cualquier trastorno de la glándula tiroides así como también en aquellos con antecedentes de enfermedades específicas de la glándula tiroides; por ejemplo, en los pacientes con adenomas, bocio nodular no tóxico y bocio indeterminado, los RR fueron mayores de 40. El incremento también se relacionó con el número de anormalidades (RR = 48.6 en los sujetos con dos o más anormalidades y RR = 30.1 en los enfermos con un único trastorno, respecto de los individuos sin enfermedades de la tiroides; $p < 0.001$). En cambio, el antecedente de diabetes sólo aumentó levemente el riesgo de CT (RR = 1.2) en tanto que los trastornos de las paratiroides se asociaron con aumento de casi 11 veces en el riesgo de CT.

Con excepción de la diabetes, los RR presentaron una amplia variabilidad según la latencia: los RR fueron considerablemente mayores en los primeros cinco años, de forma tal que en los siguientes modelos se excluyeron todos los pacientes en quienes los trastornos benignos de la glándula tiroides se diagnosticaron menos de cinco años antes. En estos modelos, los RR persistieron incrementados para el adenoma de tiroides (RR = 28.9, en comparación con RR = 67.9), para el bocio nodular no tóxico (RR = 25.9 y RR = 77.8), para el bocio simple o no especificado (RR = 23.3 y RR = 41.5), para el hipotiroidismo (RR = 6.0 respecto de RR = 8.8) y para la tiroiditis (RR = 12.9 y RR = 23.9). El mismo fenómeno se observó en los modelos de 5 años o más de latencia para otros trastornos de la tiroides (RR = 12.1), para las enfermedades de las paratiroides (RR = 3.4) y para la presencia de dos anormalidades o más de la tiroides (RR = 31.3). Por el contrario, los RR asociados con el antecedente de tirotoxicosis (con bocio o sin bocio) y de diabetes dejaron de ser significativos (RR = 2.0 y RR = 1.1, respectivamente).

En un paso posterior, en los mismos modelos se incluyeron la historia de adenoma de tiroides, bocio nodular no tóxico y otras formas de bocio como también los antecedentes de otras anormalidades de la tiroides y de otros trastornos endocrinos. Aunque los RR se redujeron, continuaron siendo significativos para el hipotiroidismo, la tiroiditis y otros trastornos de la tiroides. Cuando el hipotiroidismo y la tiroiditis se analizaron en forma simultánea, las asociaciones declinaron pero se mantuvieron significativas (RR = 5.2 y RR = 5.4, respectivamente). Este hallazgo, señalan los expertos, sugiere que ambas enfermedades se asocian en forma independiente con el riesgo de CT.

Los pacientes más jóvenes con cualquier trastorno de la tiroides (bocio de cualquier tipo e hipotiroidismo) tendieron a presentar RR más altos de CT, en comparación con los sujetos de más edad. No se encontraron variaciones significativas en los RR en relación con el año calendario. Los RR del CT en asociación con el antecedente de cualquier trastorno de la tiroides tendieron a ser más altos en los sujetos de raza negra, en comparación con los participantes blancos; las disparidades fueron esencialmente atribuibles a las diferencias estadísticamente significativas en los RR para cualquier tipo de bocio, de bocio simple o no especificado y de hipotiroidismo.

Numerosos trabajos epidemiológicos anteriores demostraron una relación entre los trastornos de la glándula tiroides y el CT en las mujeres; en el presente estudio, que sólo abarcó varones, también se encontraron asociaciones importantes entre el CT y las anormalidades glandulares estructurales, especialmente el bocio nodular y el adenoma de tiroides.

Debido a que la presencia de enfermedades benignas de la tiroides puede generar errores en las estimaciones (por la mayor vigilancia de los pacientes y por la posible presencia de cáncer oculto), los autores realizaron diversos análisis para reducir la posibilidad de sesgo atribuible a estos fenómenos. De hecho, los excesos de riesgo de CT asociados con el bocio nodular no tóxico y el adenoma folicular fueron mayores en el transcurso de los cinco años posteriores al diagnóstico del trastorno. Por este motivo, los análisis se repitieron en los pacientes en quienes el CT se identificó cinco años o más después del diagnóstico de las otras anormalidades glandulares. Aun así, señalan los expertos, algunos aspectos relacionados con los diagnósticos deben ser especialmente tenidos en cuenta. Por ejemplo, en los estudios epidemiológicos, la diferenciación entre los adenomas y los nódulos benignos es difícil y cabe destacar que los trabajos moleculares recientes en pacientes con adenomas foliculares revelaron, en estos últimos, mutaciones en los genes *RAS* y *RET,* habituales en los cánceres de tiroides e involucradas en los primeros pasos del proceso de transformación maligna. La información en conjunto sugiere que la relación entre el adenoma y el CT podría ser causal. Por su parte, el bocio en las áreas sin deficiencia de yodo por lo general obedece a tiroiditis de Hashimoto o a enfermedad de Graves; al igual que para los trastornos funcionales no se dispuso de información diagnóstica suficiente.

Coincidentemente con los resultados de un análisis global de 12 estudios de casos y controles, el RR de CT asociado con el hipertiroidismo en los hombres dejó de ser significativo, después del ajuste según la presencia de bocio, de manera tal que dicha anormalidad no parece ser un factor de riesgo de CT en los varones. Por el contrario, el hipotiroidismo aumentó considerablemente el riesgo de CT, posiblemente como consecuencia de la estimulación constante de la glándula tiroides, por la TSH. En las poblaciones sin deficiencia de yodo y especialmente entre las mujeres, el hipotiroidismo por lo general obedece a

trastornos autoinmunitarios y algunos estudios recientes sugirieron que la tiroiditis autoinmune, especialmente la forma crónica o de Hashimoto, representa un factor de riesgo de CT. Nuevamente, la modalidad diagnóstica aplicada complica el establecimiento de conclusiones definitivas.

El *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) reveló que la incidencia global de CT es más baja en los sujetos de origen afroamericano de los Estados Unidos, en comparación con los pacientes de raza blanca; asimismo, algunos trastornos glandulares benignos serían menos frecuentes en el primer grupo. En el presente estudio, sin embargo, los RR de CT asociados con el antecedente de bocio e hipotiroidismo fueron mayores en los afroamericanos, posiblemente en asociación con factores genéticos o ambientales.

En conjunto, los resultados de esta investigación sugieren fuertemente una vinculación entre ciertas enfermedades benignas de la tiroides –adenoma, bocio nodular, hipotiroidismo y tiroiditis– y el CT en los varones; más aun, algunas asociaciones parecen estar influidas por la edad y el origen étnico. Los estudios epidemiológicos prospectivos futuros serán, sin duda, de gran utilidad para establecer conclusiones firmes al respecto.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/133317

Establecen las asociaciones entre los niveles de la TSH y la mortalidad global y cardiovascular en ancianos varones

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 97(3):862-870, Mar 2012

Riverside, EE.UU.

Todavía no se estableció con precisión la estrategia terapéutica óptima del hipotiroidismo subclínico: es decir, niveles altos de hormona estimulante de la tiroides (TSH) con T_4 libre normal, fenómeno que obedecería, en parte, a la falta de datos categóricos que vinculen el trastorno endocrino con la evolución clínica adversa. En cambio, al menos 2 trabajos demostraron una asociación entre el hipertiroidismo subclínico, definido en presencia de niveles bajos de TSH y T_4 libre normal, y el riesgo de fibrilación auricular, la mortalidad cardiovascular y la mortalidad general.

Posiblemente, los resultados discordantes entre las distintas series tengan que ver con diferencias en la edad, el sexo y las características de las poblaciones evaluadas. Debido a que algunas investigaciones con personas de edad avanzada encontraron riesgo más bajo de mortalidad entre los pacientes con niveles altos de TSH, es probable que exista una relación, dependiente de la edad, entre la función de la glándula tiroides y los parámetros evolutivos. Por otra parte, un metanálisis reciente que incluyó más de 55 000 enfermos reveló mayor riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria en los pacientes con hipotiroidismo subclínico; si bien la asociación no se vinculó con la edad de los participantes, es de destacar que no se prestó atención especial a la población de edad avanzada.

La relación entre la disfunción subclínica de la glándula tiroides y la mortalidad también parece ser distinta según el sexo; por ejemplo, algunos trabajos encontraron mayor mortalidad sólo entre los hombres con hipotiroidismo subclínico, un trastorno presente en aproximadamente el 15% de los varones de más de 60 años.

En el presente estudio se utilizó la información proporcionada por el estudio *Osteoporotic Fractures in Men* (MROS) para determinar la relación entre la funcionalidad basal de la glándula tiroides y la mortalidad en varones de edad avanzada, residentes en la comunidad.

El estudio MROS tuvo un diseño prospectivo y abarcó 5 994 hombres no hospitalizados. El objetivo principal de la investigación fue analizar el riesgo de fracturas en una población de varones de 65 años como mínimo. El reclutamiento se llevó a cabo entre 2000 y 2002 en 6 instituciones de los EE.UU. En una muestra de 1 602 participantes seleccionados en forma aleatoria (cohorte utilizada en el presente estudio) se efectuaron determinaciones de los niveles de TSH y T_4 libre. Sin embargo, se excluyeron 12 individuos tratados con fármacos antitiroideos y 3 pacientes con niveles extremadamente altos de TSH (> 20 mUI/l).

La concentración de TSH se conoció mediante ensayos de tercera generación, para los cuales los valores normales son de 0.55 a 4.78 mUI/l. Los niveles de T_4 libre se valoraron con inmunoensayo competitivo, con valores normales de 0.70 a 1.85 ng/dl.

Se establecieron cuatro categorías de funcionalidad de la glándula tiroides: hipertiroidismo subclínico (TSH < 0.55 mUI/l; T_4 libre de 0.7 a 1.85 ng/dl), eutiroidismo (TSH de 0.55 a 4.78 mUI/l; T_4 libre de 0.7 a 1.85 ng/dl), hipotiroidismo subclínico con elevación leve de la TSH (TSH de 4.79 a 9.9 mUI/l; T_4 libre de 0.7 a 1.85 ng/dl) e hipotiroidismo subclínico con aumento importante de la TSH (TSH de 10 a 20 mUI/l; T_4 libre de 0.7 a 1.85 ng/dl).

En los análisis finales fueron excluidos 26 pacientes con resultados discordantes entre la TSH y la T_4 libre. Debido a que el objetivo del estudio fue determinar la relación entre la disfunción leve de la glándula tiroides tampoco se consideraron los pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo francos. Por lo tanto, en los modelos de predicción de la mortalidad se evaluaron 1 552 participantes.

La variable principal de análisis del presente estudio fue la mortalidad general; los parámetros secundarios de evaluación fueron la mortalidad cardiovascular y la mortalidad por cáncer. Se tuvieron en cuenta los antecedentes clínicos (hipertensión, enfermedades de la glándula tiroides, trastornos cardíacos, cáncer y accidente cerebrovascular), el origen étnico, el tabaquismo, el índice de masa corporal, la presión arterial sistólica y el perfil de lípidos. En cuestionarios específicos, los participantes refirieron su percepción acerca de su estado general de salud. Se consideraron los fármacos utilizados durante al menos un mes.

Las características basales se compararon según la evolución y la función de la glándula tiroides con pruebas de χ^2, de la *t*, de Fisher o de Wilcoxon, según el caso. Mediante modelos proporcionales de Cox de variables múltiples (MVM) se determinaron los riegos relativos *(relative hazard* [RH]) de mortalidad por cada incremento

de 1 mUI/l en la TSH, con ajuste según la edad, la etnia, el tabaquismo y la utilización de hormonas tiroideas, entre otros factores. En un paso posterior se aplicaron los mismos modelos para calcular los RH de mortalidad en cada categoría de función de la glándula tiroides (hipertiroidismo subclínico, eutiroidismo, hipotiroidismo subclínico con TSH < 10 mUI/l e hipotiroidismo subclínico con TSH ≥ 10 mUI/l). Finalmente, se determinó la interacción con la edad (por encima y por debajo de la mediana de 73 años), con el uso de hormonas tiroideas y con el estado cardíaco.

La edad promedio de los participantes fue de 74 años; aproximadamente el 90% era caucásico. En general, las características clínicas basales fueron semejantes en las diferentes categorías de funcionalidad de la glándula tiroides.

Los pacientes con hipertiroidismo subclínico presentaron los niveles más altos de T_4 libre. La concentración de T_4 libre fue significativamente más alta entre los pacientes con hipertiroidismo subclínico respecto de los sujetos con eutiroidismo, en tanto que los pacientes con hipotiroidismo subclínico (THS < 10 y THS ≥ 10 mUI/l) tuvieron niveles más bajos de T_4 libre, en comparación con los participantes eutiroideos ($p < 0.01$ para todas las comparaciones).

En el curso de los 8.3 años de seguimiento en promedio se registraron 432 fallecimientos (134, 150 y 148 atribuibles a cáncer, eventos cardiovasculares u otros trastornos, respectivamente). La edad, el tabaquismo, la presencia de diabetes, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, accidente cerebrovascular y cáncer no cutáneo fueron factores asociados con la mortalidad.

La utilización de hormonas tiroideas fue más frecuente entre los sujetos que fallecieron (11.8% en comparación con 6% entre los individuos que sobrevivieron; $p < 0.01$). No se registraron diferencias importantes en los niveles promedio de TSH o T_4 libre entre los grupos, según el estado vital basal.

En los modelos ajustados por edad no se observaron asociaciones significativas entre los niveles de TSH (como variable continua) y el riesgo de mortalidad (RH: 1.01 por cada 1 mIU/l de TSH; intervalo de confianza del 95% [IC]: 0.95 a 1.06; $p = 0.87$); el mismo fenómeno se constató en los MVM (RH: 1.01 por cada 1 mUI/l de TSH; IC: 0.95 a 1.06; $p = 0.85$). Al excluir de los modelos los pacientes que utilizaban hormonas tiroideas, los resultados fueron esencialmente los mismos (RH: 0.97 por cada 1 mUI/l de TSH; IC: 0.91 a 1.04; $p = 0.33$).

No se encontraron diferencias sustanciales en el riesgo de mortalidad entre los grupos según la funcionalidad de la glándula tiroides; sin embargo, los RH sugirieron mayor mortalidad entre los participantes con hipotiroidismo subclínico y niveles de TSH ≤ 10 mUI/l. No obstante, los resultados derivaron de un escaso número de pacientes y los intervalos de confianza fueron amplios.

En los análisis limitados a los pacientes con niveles de TSH en el espectro de la normalidad tampoco se observaron asociaciones entre los niveles de la hormona y la mortalidad (RH en los MVM: 0.95 por cada 1 mUI/l; IC: 0.85 a 1.06).

No se encontraron asociaciones entre la concentración de TSH (como variable continua) y el riesgo de mortalidad cardiovascular (RH en los MVM: 1.05 por mUI/l de TSH; IC: 0.96 a 1.15). Cuando fueron excluidos los pacientes tratados con hormonas tiroideas, el RH fue de 1.04 por cada 1 mUI/l de la hormona (IC: 0.95 a 1.15).

La mortalidad cardiovascular tendió a ser más alta entre los pacientes con hipotiroidismo subclínico y TSH ≤ 10 mUI/l (RH en los MVM: 3.95; IC: 0.97 a 16.12).

Tampoco se constató una asociación significativa entre los niveles de la TSH y la mortalidad por cáncer (RH en los MVM: 0.96 por mUI/l; IC: 0.85 a 1.07) ni entre la categoría funcional y la mortalidad por cáncer (RH en los MVM: 0.80 por 1 mUI/l de TSH; IC: 0.29 a 2.23 para el hipertiroidismo subclínico en comparación con el eutiroidismo y RH: 0.88, IC: 0.44 a 1.74 para el hipotiroidismo subclínico con niveles de TSH < 10 mUI/l respecto de los sujetos eutiroideos).

Si bien los resultados sugirieron una interacción dependiente de la edad entre los niveles de la TSH y la mortalidad general ($p = 0.04$ cuando la edad se consideró una variable continua y $p = 0.1$ cuando se compararon los sujetos con edad por encima o debajo de la mediana de 73 años), los resultados en los MVM difirieron mínimamente (participantes de 73 años o más; RH: 1.04 por mUI/l; sujetos < 73 años; RH: 0.93 por mUI/l).

Al evaluar los pacientes de edad más avanzada, los RH para la mortalidad general sólo fueron levemente diferentes (sujetos de 82 años en promedio [79 a 99 años], RH: 1.07 por 1 mUI/l respecto de los sujetos en el cuartil inferior de edad, RH: 0.94 por 1 mUI/l).

Ningún indicio sugirió que la utilización de hormonas tiroideas modifique la interacción entre la TSH y la mortalidad (RH: 1.07 en los pacientes tratados y RH: 0.97 por 1 mUI/l en los sujetos no tratados). No se observaron asociaciones entre los niveles de la T_4 libre y la mortalidad por cualquier etiología, la mortalidad cardiovascular o la mortalidad por cáncer.

En los modelos de variables únicas, la utilización de hormonas tiroideas se asoció con mayor riesgo de mortalidad; luego del ajuste según la concentración de la TSH y otros factores de confusión, el tratamiento permaneció como un factor predictivo independiente de la mortalidad general (RH: 1.4) y de la mortalidad por cáncer (RH: 1.94), pero no de la mortalidad cardiovascular (RH: 1.01).

En la presente cohorte de sujetos de edad avanzada, residentes en la comunidad, no se encontraron asociaciones entre los niveles séricos de TSH y T_4 libre y la mortalidad general o específica. Sin embargo, entre las cuatro categorías de función de la tiroides, la mortalidad cardiovascular tendió a ser más alta en los pacientes con hipotiroidismo subclínico y niveles de TSH de 10 mUI/l o por debajo de este valor. Empero, el número de pacientes para este análisis fue escaso, de modo tal que los hallazgos deben interpretarse con mucha cautela.

En coincidencia con las observaciones de este estudio, el *Cardiovascular Health Study* y el *Health, Aging and Body Composition Study* tampoco encontraron correlaciones significativas entre la disfunción tiroidea subclínica y la mortalidad. En el *Leiden 85+* se reclutaron pacientes de 85 años, que fueron seguidos por 3.7 años, en promedio. En el estudio, la supervivencia tendió a ser mayor entre los participantes con niveles más altos de TSH, un hallazgo que sugiere que el hipotiroidismo subclínico podría ejercer cierto efecto protector en los pacientes de edad avanzada. Aunque en el presente estudio no se confirmó el efecto beneficioso, cabe destacar que la cohorte del MROS fue más joven que la del *Leiden 85+*. No obstante, al limitar el análisis a los pacientes de 82 años en promedio, los niveles más altos de TSH tampoco predijeron menor mortalidad. A diferencia de los resultados de trabajos anteriores, el hipertiroidismo subclínico no se vinculó con mayor riesgo de mortalidad cardiovascular o general.

En 2 estudios previos, el hipertiroidismo subclínico y los niveles altos de T_4 libre, incluso en el espectro del eutiroidismo, se asociaron con mayor incidencia de fibrilación auricular, un trastorno que se acompaña de mayor demanda de oxígeno y riesgo más alto de eventos cardiovasculares. Por su parte, el hipotiroidismo subclínico induce dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial y

trastornos de la función del endotelio, todos ellos asociados con riesgo más alto de mortalidad.

La determinación de las hormonas tiroideas en una única ocasión fue la limitación principal del presente estudio, ya que es sabido que los niveles alterados de TSH se normalizan espontáneamente en un porcentaje considerable de pacientes. Tampoco se valoraron los niveles de la T_3, de manera que no se pudieron establecer asociaciones en este sentido. A pesar de éstas y otras limitaciones inherentes al diseño de la investigación, en esta cohorte de sujetos de edad avanzada no se encontraron indicios de que el hipertiroidismo subclínico o el hipotiroidismo subclínico se asocien con el aumento de la mortalidad. Los resultados, sin embargo, deben ser confirmados en investigaciones futuras.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/129329

La relación entre el uso de corticoides y los niveles de vitamina D

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 97(3):738-744, Mar 2012

Melbourne, Australia

Los corticoides resultan muy eficaces en el tratamiento de diversas enfermedades, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoidea, los trastornos autoinmunes y la distrofia muscular de Duchenne. Pero, por otro lado, pueden provocar efectos colaterales graves; entre ellos se destaca la osteoporosis inducida por corticoides (OIC), la forma más frecuente de osteoporosis secundaria, y causa de hasta el 30% a 50% de las fracturas que se producen en las personas tratadas con corticoides, incluso en dosis de 2.5 a 7.5 mg/día de prednisona o su equivalente.

El uso sostenido de corticoides reduce la absorción intestinal de calcio y aumenta la excreción renal de calcio, lo que resulta en un balance negativo y una mayor resorción ósea. La vitamina D regula el equilibrio del calcio mediante el aumento de la absorción intestinal de calcio y su reabsorción a nivel del riñón. La generación de la forma biológicamente activa de vitamina D requiere dos hidroxilaciones secuenciales, una a nivel del hígado, que produce el calcidiol (25[OH]D), y la segunda a nivel del riñón (bajo el efecto de la parathormona [PTH]), que produce calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D_3). El calcidiol es el mejor indicador del estado de la vitamina D y la forma usada en los suplementos por vía oral.

En el presente artículo se definió la deficiencia de vitamina D a partir de niveles séricos de 25(OH)D < 20 ng/ml. Con concentraciones entre 10 y 20 ng/ml (25 a 50 nmol/l) se elevan los niveles de PTH, se reduce la absorción intestinal de calcio y se manifiestan los efectos deletéreos sobre el hueso. Con niveles de 25(OH)D por debajo de 24 a 30 ng/ml (60 a 75 nmol/l) se ven comprometidas las funciones muscular e inmunitaria. Si bien aún existen discusiones acerca de las dosis óptimas de vitamina D para como suplemento, un estudio señaló que se necesitaron dosis diarias de 4 000 UI (100 µg) de vitamina D durante 2 meses para lograr niveles de 25(OH)D por encima de 24 ng/ml (60 nmol/l) en 27 de 28 sujetos aparentemente sanos, que tenían niveles iniciales de 15.2 ± 5.4 ng/ml (37.9 ± 13.4 nmol/l).

Diversas revisiones sistemáticas indicaron la eficacia del suplemento con vitamina D en términos de mantenimiento de la densidad mineral ósea (DMO) y la reducción del riesgo de fracturas vertebrales en los pacientes que reciben tratamiento con corticoides.

En cuanto a las dosis óptimas para el suplemento de vitamina D, las recomendaciones varían. La *American College of Rheumatology* recomienda la administración de 800 a 1 000 UI/día (20 a 25 µg/día), aunque podría indicarse más en los pacientes tratados con corticoides. La *Endocrine Society* indica dosis mayores, ya que plantea que los pacientes en tratamiento con corticoides duplican o triplican sus requerimientos en relación con las personas sanas de la misma edad; en el caso de un individuo de 30 años, esto equivale a 3 000 a 6 000 UI/día (75 a 150 µg/día) de 25(OH)D. A su vez, el *Royal College of Physicians* de Londres sólo indica el suplemento en caso de comprobarse una deficiencia de vitamina D.

Aunque es claro que el suplemento con vitamina D aporta beneficios en la prevención y el tratamiento de la OIC, no se conoce en qué medida los corticoides afectan el estado de la vitamina D. En cuanto a los efectos a largo plazo del uso crónico de corticoides, algunos autores sostienen que los niveles de vitamina D no parecen modificarse, en tanto que otros investigadores señalan que éstos disminuirían. Como la deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo para osteopenia, osteoporosis y aumenta el riesgo de fracturas, ésta exacerba la OIC y atenúa la eficacia del suplemento tradicional de la vitamina con 800 a 1 000 UI/día (20 a 25 µg/día), porque el logro de niveles óptimos de 25(OH)D depende de los niveles iniciales.

El objetivo principal de la siguiente revisión sistemática y metanálisis fue determinar los niveles de 25(OH)D en pacientes tratados con corticoides y demostrar la hipótesis de que estos niveles se encuentran por debajo de los hallados en personas que no reciben ese tratamiento. Los métodos usados para investigar estos hechos son el cálculo de la media ponderada de niveles de 25(OH)D en pacientes tratados con corticoides, la comparación de los niveles de 25(OH)D en pacientes tratados con corticoides, respecto de los controles sin corticoides, sanos o con enfermedad activa, y la comparación de los niveles de 25(OH)D antes y después de la administración de corticoides. Según las autoras, ésta es la primera revisión sistemática que investiga la relación entre los niveles de 25(OH)D y el uso de corticoides. La comprensión de esta relación aportará datos para la indicación personalizada del suplemento de vitamina D en los pacientes tratados con corticoides.

Se efectuó una búsqueda en Medline vía Ovid y CINAHL. Los términos de búsqueda fueron "prednisolona", "corticoides", "hormonas de la corteza suprarrenal", "vitamina D", "deficiencia de vitamina D" e "insuficiencia de vitamina D". En la búsqueda en Medline se incorporaron otros dos términos: "hidroxicolecalciferol" y "calcitriol", en tanto que en la búsqueda en CINAHL los términos agregados fueron "25-hidroxivitamina D", "colecalciferol" y "calcitriol". Las búsquedas se limitaron a estudios en

seres humanos, publicados en inglés, entre enero de 1970 y agosto de 2011. Se incluyeron diseños experimentales, pero no estudios de casos, comentarios, revisiones narrativas, resúmenes de presentaciones ni editoriales.

La información extraída de todos los artículos seleccionados comprendió filiación y patrocinio, diseño del estudio, localización, tamaño de la muestra, características de la población, posibles variables de confusión (edad, sexo, raza, suplemento con vitamina D, exposición al sol, dosis acumulada de corticoides, dosis diaria de corticoides), tipo de prueba de 25(OH)D y niveles medios de 25(OH)D. Los estudios que no aportaran estos datos o, mínimamente, el tamaño de la muestra o los niveles medios de 25(OH)D, fueron excluidos.

Se examinaron tres elementos: la media ponderada de los niveles de 25(OH)D, la comparación de los niveles de 25(OH)D entre los sujetos tratados con corticoides y los no tratados con estos fármacos y la comparación entre los niveles de 25(OH)D antes y después de un mes o más de tratamiento con corticoides. En el último caso se excluyeron los casos que recibían suplementos de vitamina D.

La calidad de los estudios se clasificó como positiva, neutra o negativa según los criterios de la *American Diabetes Association*. En todos los estudios se analizó la heterogeneidad en forma cualitativa y cuantitativa; ésta se definió como baja por debajo del 25%, media por debajo del 50% y alta, por debajo del 75%.

Se seleccionaron 1 309 estudios para clasificar; se recuperaron 171 y, de estos, 38 resultaron elegibles para la extracción de datos. Durante la extracción fueron excluidos otros 13 estudios por datos insuficientes. De los 25 restantes, 12 fueron estudios transversales, 2 de cohortes, 6 de una sola rama de intervención o no aleatorizados y 5 fueron aleatorizados y controlados. El 92% de los trabajos incluidos mostró una calidad neutra; 1, positiva y 1, negativa. Los pacientes incluidos recibieron corticoides por enfermedad inflamatoria intestinal, sarcoidosis, artritis reumatoidea y otros trastornos reumáticos; enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, trastornos del tejido conectivo y lupus eritematoso sistémico. De los 25 estudios incluidos, 13 se llevaron a cabo en los EE.UU. y los demás en Europa (n = 10), Nueva Zelanda (n = 1) y Canadá (n = 1). La edad de los participantes fue 23 a 69 años, el 0% a 100% eran de sexo masculino y recibían 5 a 150 mg/día de corticoides.

Veinticinco estudios, con 867 participantes, permitieron la determinación de una media ponderada de los niveles de 25(OH)D por tamaño de muestra de 22.4 ng/ml (intervalo de confianza del 95% [IC]: 19.4, 25.3), mientras que 23 estudios, con 640 participantes, permitieron la estimación de una media ponderada de 21.0 ng/ml (IC: 13.5, 28.5).

En 12 estudios, que incluyeron 271 participantes tratados con corticoides y 251 no tratados (123 sanos y 128 enfermos), se pudieron comparar los niveles de 25(OH)D entre ambos grupos. El metanálisis indicó que la diferencia media estandarizada (DME) no fue significativa (DME: -0.2 ng/ml; IC: -0.4, 0.1]. Sin embargo, se detectó un grado moderado de heterogeneidad entre los estudios (I^2: 56.9%).

Los metanálisis evaluaron, además, las relaciones entre los sujetos tratados con corticoides y los controles sanos, y entre los pacientes asignados a corticoides y los controles enfermos. Los niveles de 25(OH)D en los individuos tratados con corticoides fueron significativamente menores que en los controles sanos (DME: -0.5 ng/ml; IC: -1.0, -0.1; p = 0.03). La heterogeneidad fue moderada (I^2: 56.4%). Por el contrario, no hubo diferencias entre los participantes tratados con corticoides y los controles enfermos (DME: 0.0 ng/ml; IC: -0.2, 0.3). El grado de heterogeneidad entre los estudios fue bajo (I^2: 16.2%).

Sólo 2 estudios, con 33 participantes, pudieron analizarse con el objetivo de comparar los niveles de 25(OH)D antes y después del tratamiento con corticoides. No se identificaron cambios significativos después de 6 meses de tratamiento (DME: -0.2 ng/ml; IC: -0.7, 0.3). Sin embargo, la dosis diaria media de corticoides difirió notablemente entre los estudios. Cuando la dosis media fue de 19.9 mg/día, el efecto de tamaño fue demasiado pequeño, mientras que si la dosis fue de sólo 5 mg/día, no se observaron cambios en los niveles de 25(OH)D.

Los pacientes adultos tratados con corticoides en general presentan niveles subóptimos de 25(OH)D para evitar la aparición de OPC. Si bien ninguna media ponderada estadística (por tamaño de la muestra: 22.4 ng/ml [IC: 19.4, 25.3]; por desviación estándar: 21.0 ng/ml [IC: 13.5, 28.5]) estuvo por debajo de 20 ng/ml, la amplitud de los IC sugirió que la verdadera media ponderada podría haber indicado deficiencia de vitamina D. Incluso, los niveles de 25(OH)D en los pacientes tratados con corticoides fueron, en promedio, de -0.5 ng/ml (IC: -1.0, -0.1), menores que en los controles sanos. Esta relación no se observó entre los sujetos tratados y los controles enfermos, lo que sugiere que el estado de enfermedad explicaría la diferencia en los niveles de 25(OH) D entre los pacientes tratados y los controles sanos. Esto coincide con lo señalado en la *National Health and Nutrition Examination Survey III*; los autores determinaron que los usuarios de corticoides tuvieron el doble de posibilidades de presentar deficiencia de vitamina D (definida por niveles de 25(OH)D < 10 ng/ml) en relación con aquellos que no reciben estos fármacos.

La prednisona no sólo exacerba el catabolismo de la vitamina D sino que además puede inducir aumento significativo de peso. Por su parte, la obesidad puede exacerbar los efectos deletéreos de los corticoides sobre el estado de la vitamina D, ya que el tejido adiposo secuestra la vitamina y reduce su biodisponibilidad. Así, la prevalencia de obesidad complica la evaluación de los efectos de los corticoides sobre la vitamina D. No obstante, es claro que los niveles de 25(OH)D eran subóptimos en los pacientes tratados con corticoides, lo que indicó la necesidad de revisar las recomendaciones del suplemento en estos casos. De acuerdo con la medias ponderadas en adultos, entre 16 y 24 ng/ml, se necesitaría un suplemento con 1 800 UI/día (45 µg/día) de vitamina D para lograr niveles ≥ 32 ng/ml. En cambio, la *Endocrine Society* recomienda una dosis más alta (3 000 a 6 000 UI/día [75 a 150 µg/día]), mientras que el *American College of Rheumatology* sugiere dosis menores (800 a 1 000 UI/día [20 a 25 µg/día]).

Es fundamental determinar los niveles de 25(OH)D al iniciar un tratamiento con corticoides por las posibles variaciones en el estado de la vitamina D y, por ende, en los requerimientos de suplemento. Esta revisión, sin embargo, identificó una falta de evaluación de la salud ósea en los pacientes que reciben corticoides. Dado que la masa ósea se pierde rápidamente en los primeros meses del tratamiento parece prudente recomendar suplemento con una dosis de vitamina D > 2 000 UI/día (50 µg/día) para lograr niveles óptimos de 25(OH)D en ese período crítico.

Podrían considerarse como excepciones, la presencia de riesgo de hipercalciuria e hipercalcemia (por ejemplo, en pacientes con sarcoidosis). Esta dosis se encuentra por debajo del límite superior seguro de 4 000 UI/día propuesto por el *Institute of Medicine*, que en casos de deficiencia podría elevarse a 10 000 UI. La toxicidad por vitamina D es rara y no se verifican efectos adversos graves con niveles < 700 nmol/l. Igualmente, no se recomiendan bolos con dosis muy altas, ya que podrían asociarse con mayor riesgo de caídas y fracturas (por ejemplo, dosis de 500 000 UI). Los resultados presentados respaldaron la indicación de

suplemento con vitamina D en los sujetos tratados con corticoides.

Como limitaciones del trabajo se mencionan que se basó principalmente en determinaciones transversales de 25(OH)D, que el grado de heterogeneidad entre los estudios fue mayormente moderado y que faltó información sobre la exposición al sol y las variaciones estacionales de los niveles de 25(OH)D. Según las autoras, se requieren más estudios clínicos longitudinales para investigar los efectos de los corticoides sobre el estado de la vitamina D.

La mayoría de los adultos tratados con corticoides tiene niveles subóptimos de 25(OH)D. Las recomendaciones de suplemento en estos casos requieren una revisión. Por último, concluyen las autoras, los resultados indican que se necesitan dosis de al menos 1 800 UI/día (45 µg/día).

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/129325

Morfología y función cardíaca en pacientes con hiperparatiroidismo primario leve

European Journal of Endocrinology 163(3):461-467, Sep 2010

Estocolmo, Suecia

Los adenomas paratiroideos solitarios suelen ser la causa del hiperparatiroidismo primario (HPP), un trastorno endocrino relativamente frecuente. La prevalencia es mayor entre las mujeres posmenopáusicas; en la actualidad, el HPP suele asociarse con pocos síntomas y de hecho la mayoría de los enfermos con diagnóstico reciente de HPP no tiene manifestaciones clínicas características. La paratiroidectomía representa la única estrategia terapéutica; sin embargo, todavía existe debate acerca de cuáles son los enfermos que pueden ser tratados sin cirugía.

El HPP se ha vinculado con mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular; los trastornos más comunes incluyen la disfunción diastólica del miocardio, la hipertrofia ventricular izquierda, la hipertensión arterial, los desequilibrios del sistema nervioso autonómico y las anormalidades metabólicas y endoteliales. Si bien la incidencia de trastornos cardiovasculares en los pacientes con HPP leve todavía no se conoce con exactitud, en general se acepta que estas complicaciones habitualmente tienen lugar en los enfermos con HPP grave. Debido a que la mayoría de los trabajos al respecto publicados hasta ahora abarcaron pacientes con factores de riesgo cardiovascular u otras enfermedades que complican la interpretación de los hallazgos, en el presente estudio los autores tuvieron por finalidad evaluar la estructura y función del corazón mediante ecocardiografía y estudio Doppler tisular (DT) en una cohorte de sujetos con HPP leve, sin factores de riesgo cardiovascular y sometidos a paratiroidectomía, respecto de los hallazgos en individuos sin HPP.

La muestra para el estudio prospectivo incluyó enfermos con HPP asistidos en el *Karolinska University Hospital* de Estocolmo, Suecia, entre 2006 y 2008. Durante el período mencionado, 410 enfermos, 319 de ellos de sexo femenino, fueron sometidos a paratiroidectomía en la institución. Los pacientes evaluados debían tener entre 18 y 70 años e HPP con criterios para cirugía; no debían presentar antecedentes cardiovasculares ni de otros órganos que pudiesen comprometer la salud cardíaca ni debían estar tratados con fármacos que influyen en la función cardiovascular. Los enfermos tampoco debían presentar diabetes, trastornos renales ni hipertensión arterial; el índice de masa corporal (IMC) debía ser inferior a 28 kg/m^2. La muestra final para el presente análisis abarcó 51 pacientes, la mayoría sin manifestaciones clínicas sugestivas de HPP. Nueve enfermos tenían antecedentes de litiasis renal en tanto que seis sujetos presentaban densidad mineral ósea baja. Los 51 controles (16 hombres y 35 mujeres) se seleccionaron en forma aleatoria de la población de Estocolmo. Cincuenta pacientes fueron sometidos a una nueva ecocardiografía y DT entre 7 y 28 meses más tarde (15 meses de seguimiento, en promedio).

En las muestras de sangre se determinaron los niveles de calcio total, albúmina, creatinina, glucosa, fósforo, TSH, calcio iónico, hormona paratiroidea (PTH) intacta y péptido natriurético cerebral. La ecocardiografía bidimensional en modo M y el DT se realizaron según las pautas de la *American Society of Echocardiography*. Las mediciones valoradas en forma estándar incluyeron el diámetro de fin de diástole del ventrículo derecho, el diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo (VI), el diámetro de fin de sístole del VI, el espesor del tabique interventricular al final de la diástole y el espesor de la pared posterior del VI. A partir de los estudios en modo M se calcularon la fracción de eyección, la fracción de acortamiento, el desplazamiento auriculoventricular, la masa del VI, el índice de masa del VI y el espesor relativo de la pared (ERP). Los umbrales del índice de masa del VI, para el diagnóstico de la hipertrofia ventricular, fueron de 150 g/m^2 en los hombres y 120 g/m^2 en las mujeres. A partir del ERP, la hipertrofia del VI pudo ser concéntrica (ERP $\geq$ 0.42) o excéntrica (ERP $\leq$ 0.42). Mediante el estudio Doppler se determinó el flujo transmitral, las velocidades del flujo venoso pulmonar, la velocidad del flujo diastólico transmitral temprano (E), la velocidad durante la contracción auricular (A), el cociente E/A, el tiempo de desaceleración y el tiempo de relajación isovolumétrica. Se calculó la superficie máxima de la aurícula izquierda al final de la sístole.

El Doppler tisular permitió calcular la velocidad sistólica máxima (S'), la velocidad diastólica temprana (E') y la velocidad diastólica tardía (A') y los cocientes E'/A' y E'/E'.

Los análisis estadísticos se realizaron con pruebas de Mann-Whitney o de Wilcoxon, según el caso. Las correlaciones se establecieron con coeficientes de Spearman.

En 48 enfermos se extirpó un único adenoma glandular; los restantes tres pacientes presentaban enfermedad multiglandular. Después de la primera paratiroidectomía, 49 de los 51 individuos tuvieron niveles normales de calcemia; en los dos sujetos restantes, la normalidad se logró luego de una segunda intervención que permitió la extirpación de un adenoma paratiroideo y un adenoma intratiroideo.

La concentración plasmática del calcio fue normal al mes de la intervención en todos los casos; la cirugía no se asoció con complicaciones en ningún enfermo. Los pacientes fueron evaluados nuevamente a los 15 ± 4 meses luego de la intervención quirúrgica. Al final del seguimiento, siete pacientes tuvieron niveles levemente elevados de la PTH y concentración de calcio normal.

En forma basal, los niveles de la PTH intacta, del calcio y del calcio iónico fueron significativamente más altos en los enfermos respecto de los controles, en tanto que la concentración de fósforo fue ligeramente inferior. Los niveles de la PTH, calcio y fósforo se normalizaron luego de la cirugía; los valores no difirieron de los registrados en los controles.

Al inicio del estudio, once pacientes y cuatro controles presentaban una presión arterial sistólica mayor de 140 mm Hg, en tanto que nueve enfermos tenían presión arterial diastólica por encima de los 90 mm Hg. La presión arterial sistólica fue significativamente más alta en los enfermos respecto de los controles, pero se normalizó luego de la paratiroidectomía. La presión arterial sistólica se correlacionó con la edad ($r = 0.45$; $p < 0.001$) y con los niveles de la PTH ($r = 0.26$; $p < 0.001$) y del calcio iónico ($r = 0.25$; $p < 0.05$). La presión arterial diastólica se redujo luego de la paratiroidectomía.

Luego de la paratiroidectomía, el IMC sólo se incrementó en las mujeres, no así en los hombres, con HPP. En las mujeres, el peso del tejido anormal extirpado se correlacionó con los niveles de la PTH pero no con los del calcio iónico ($r = 0.52$; $p < 0.001$). En los hombres se observó una correlación importante entre el peso de los adenomas y los niveles de calcio iónico ($r = 0.89$; $p < 0.01$) pero no con los de la PTH. La concentración de fósforo fue más alta en las mujeres, en comparación con los hombres, con HPP.

No se registraron diferencias entre los grupos en las dimensiones cardíacas ni en la estructura cardíaca. La función sistólica y diastólica del VI fue normal y no se observaron diferencias basales entre los grupos. La velocidad S' disminuyó luego de la paratiroidectomía.

En comparación con los sujetos del grupo control, los enfermos con HPP presentaron valores más bajos de velocidad sistólica máxima luego de la paratiroidectomía; sin embargo, las diferencias sólo fueron significativas en la parte lateral del anillo mitral.

La velocidad sistólica máxima de la porción septal del anillo mitral se correlacionó en forma significativa y positiva con los niveles basales de calcio ($r = 0.4$; $p < 0.05$). El tiempo de relajación isovolumétrica fue mayor en los hombres con HPP en comparación con las mujeres con HPP y los controles (97 ± 20 en comparación con 82 ± 15 y 84 ± 13, respectivamente; $p < 0.05$). El cociente E/A se relacionó en forma inversa con los niveles de la PTH ($r = -0.33$; $p < 0.01$), la presión arterial sistólica ($r = -0.40$; $p < 0.01$) y la presión arterial diastólica ($r = -0.46$; $p < 0.01$).

En el presente estudio no se encontraron diferencias en la función sistólica o diastólica global, como tampoco en la morfología cardíaca en los enfermos con HPP leve, respecto de los controles. Sin embargo, luego de la paratiroidectomía se constató una disminución significativa de la presión arterial y de las velocidades sistólicas máximas regionales, hallazgos que sugieren que los enfermos con HPP sin otros factores de riesgo cardiovascular tienen un mayor rendimiento miocárdico sistólico basal, probablemente en relación con los niveles de la PTH y del calcio. El fenómeno podría ocasionar hipertrofia ventricular. Coincidentemente con las observaciones de un trabajo anterior, en este ensayo se encontró prolongación del tiempo de relajación isovolumétrica solamente en los varones con HPP. También se comprobó una relación inversa entre el cociente E/A y los niveles de la PTH. Aunque la relevancia clínica de estos hallazgos sutiles todavía no se conoce, es posible que reflejen la disfunción diastólica temprana.

En un trabajo previo en una amplia población de pacientes con HPP, los niveles de la PTH fueron un factor predictivo independiente de enfermedad coronaria, en hombres y mujeres. Según un grupo, la concentración normal de la PTH en los sujetos con HPP se vincularía con una forma leve de la enfermedad o la presencia de adenomas pequeños, en tanto que los niveles de calcio no parecen asociarse con la gravedad del HPP. En una investigación reciente se comprobaron trastornos subclínicos en las arterias carótidas, en asociación con el aumento de la PTH; sin duda, añaden los expertos, la duración de la enfermedad es un factor pronóstico importante. En este contexto, la cirugía temprana evitaría la aparición de anormalidades cardíacas irreversibles.

En conclusión, agregan, los resultados del presente trabajo indican que los enfermos con HPP sin factores de riesgo cardiovascular tienen morfología y función cardíaca normales. La presión arterial y las velocidades sistólicas se redujeron en forma moderada luego de la paratiroidectomía, pero se asemejaron a los valores del grupo control. Los posibles efectos inotrópicos asociados con el HPP merecen mayor investigación.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/135657

Acerca de los incidentalomas

Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism
26(1):3-8, Feb 2012

Omaha, EE.UU.

A principios del siglo pasado, la cirugía era la única manera de confirmar anatómicamente un diagnóstico. La identificación preoperatoria se basaba exclusivamente en las habilidades del médico tratante. Un siglo después, los avances en las técnicas diagnósticas revolucionaron la práctica de la medicina. Estos avances tecnológicos permiten intervenciones directas, con lo que la medicina, que antes ayudaba al proceso natural de curación, ahora puede controlar y manipular dicha curación. La intensificación de este proceso, denominada biomedicalización, comprende procedimientos cada vez más complejos y la expansión de tecnologías mecánicas a biotecnologías, especialmente las basadas en la genética. Además, la tecnología expandió el campo visual de la medicina: el ojo fue asistido por el microscopio de luz y el microscopio electrónico para ver rasgos cada vez más pequeños, y la radiología permitió la identificación "no invasiva" de estructuras internas.

Actualmente, la "enfermedad" preclínica o subclínica se identifica con mucha frecuencia gracias a tecnologías sofisticadas; el riesgo en sí mismo se transformó en una enfermedad. Esto se complica aún más por el descubrimiento de alteraciones durante la investigación de aspectos no relacionados (hallazgos incidentales o incidentalomas).

El objetivo del presente trabajo fue poner en el contexto adecuado los hallazgos incidentales relacionados con las tecnologías avanzadas (especialmente, las técnicas de imágenes).

Estimulada por los avances científicos, la cultura occidental adoptó la creencia de que el progreso inevitable y extenso de la tecnología constituye la mayor parte de dicho progreso. La tecnología modificó prácticamente cada aspecto de la vida humana: la manera de viajar, de trabajar, de comunicarnos y de disfrutar del ocio. La tecnología también apela a los ideales de la cultura occidental de libertad y de elección, así como al gusto por la novedad, la innovación y la acción. En la sociedad occidental actual, lo nuevo es mejor y nada lo refleja como la tecnología más avanzada.

En paralelo con el avance de la tecnología en la sociedad surgió un "mandato" tecnológico en el campo de la salud. Los profesionales médicos ya no atraen a los pacientes con las promesas de "tratamientos convencionales". En vez de eso, se buscan productos y servicios que se describen

como "de tecnología avanzada" o "nuevos". Neil Postman, crítico estadounidense de la tecnología, describió la adopción de las innovaciones tecnológicas como sinónimo de progreso y como la base de la profesión médica. Esto contribuyó a una "carrera médica armamentista" en los sistemas de salud, los hospitales y las prácticas médicas, que compiten en el mercado en términos del uso de la última tecnología. La cantidad de tecnología en un hospital determinado influye en el método de clasificación del *US News and World Report Best Hospitals*. Los resultados de este incremento en el uso de la tecnología médica implican pruebas más precisas, cirugías menos invasivas, información más disponible, diagnósticos más confiables y tratamientos más dirigidos. También se aportó un marco de trabajo analítico que destaca las cinco características principales de la tecnología médica: intervención, expansión, definición diagnóstica, generalización y liberación. La tecnología afecta profundamente el concepto de enfermedad y, por ende, los actos médicos: define qué se diagnostica y qué se trata. La tecnología, como método general de diagnóstico y tratamiento, con su habilidad para generar resultados reproducibles, contribuyó a que la medicina se volviese más científica. Finalmente, la tecnología independizó el conocimiento médico de la experiencia subjetiva del paciente (podrá discutirse cuán "liberador" resulta esto, dado que la experiencia del paciente es central en la enfermedad). Sin embargo, a pesar de los notables avances tecnológicos, la práctica de la endocrinología, y de la medicina en general, aún conlleva incertidumbres, y éstas, junto con la fe en la tecnología, así como otros factores, contribuyen al creciente uso de la tecnología y el desarrollo tecnológico.

Las imágenes se volvieron centrales en la práctica médica y para la sociedad. Los avances recientes en la calidad de imágenes en combinación con la visualización como preferencia cultural contribuyeron a la creencia de que las imágenes son un método diagnóstico superior para arribar a un conocimiento determinado del cuerpo. Las expectativas por la tecnología médica en general y los métodos de imágenes en particular son elevadas entre la gente a medida que los profesionales y el mercado de la salud promueven dichas expectativas. Según algunos autores, la sociedad actual equipara la tecnología médica innovadora con mejor atención y respalda las estrategias basadas en el mercado que promocionan la elección y la responsabilidad del consumidor. Los escaneos de cuerpo entero y una variedad de procedimientos especializados de imágenes son publicitados ampliamente y no requieren la derivación del médico. Con esto, no es sorprendente que las solicitudes y autoderivaciones de los pacientes sean cada vez más frecuentes.

En una encuesta se informó que sólo el 20% de las personas que solicita un escaneo corporal total lo hace por haberlo oído de su médico y tiene expectativas elevadas en términos de beneficio personal. De manera similar, los pacientes tienen expectativas elevadas en que su médico les indique esos procedimientos de imágenes. Por ejemplo, una encuesta entre radiólogos noruegos señaló, como las causas más frecuentemente citadas como motivos de una prueba innecesaria, el aumento de la demanda de los pacientes de obtener un conocimiento determinado sobre su propio cuerpo.

Más allá de las normas sociales, muchos factores contribuyeron al aumento del uso de la tecnología en la atención de la salud, e internet desempeñó un papel fundamental al poner la información al alcance de cada uno. Esto afectó la mirada de los pacientes a la atención de la salud. De pronto, los pacientes pueden acceder a información prácticamente ilimitada, muchas veces incompleta o incorrecta, sobre enfermedades y tratamientos en la comodidad de sus casas. Los pacientes potenciales pueden usar los "analizadores" para ingresar sus síntomas y hallar una vista previa de sus posibles diagnósticos. Después, a partir de los comerciales farmacéuticos y los avisos de internet, en lugar de consultar a un médico para ver qué medicación le indica, el paciente concurre a exponer sus necesidades y a pedir fármacos específicos. En vez de ser considerado el experto que dirige la atención de la salud, el médico es visto como un "atajo" para la recomendación de una acción por parte del paciente. Es más, así como los pacientes no siempre sienten que los profesionales tomen sus demandas seriamente si no se van de la consulta con una receta, hay una tendencia a equiparar el trabajo del laboratorio y los escaneos corporales con la calidad de la atención.

Los procedimientos de imágenes lograron un lugar privilegiado en la tecnología médica. Si no se indican estos procedimientos, la suposición en general es que esta actitud se relaciona con aspectos económicos. El acento reciente puesto en mejores cámaras y capacidad de visualización se extiende a la medicina; las influencias culturales hasta se ven en la denominación "imágenes de resonancia magnética", cuando antes esto se llamaba resonancia magnética nuclear. La tecnología médica pasó de ser una herramienta a una compañía y, en algunos casos, el jefe del médico.

A pesar de los incontables beneficios que la tecnología aportó a la sociedad, ninguna tecnología está exenta de consecuencias no intencionales, a veces positivas y en casos negativas. Por ejemplo, las plantas nucleares conllevan el riesgo de accidentes nucleares y los diques construidos por el ser humano permiten que las inundaciones sean más destructivas cuando ocurren. Estos resultados, si bien previsibles, no son los deseados. Estos riesgos no existirían sin la tecnología. En otros casos, los posibles efectos se presentan como consecuencias menos previsibles. La planta nuclear de Fukushima se diseñó para soportar un terremoto mayúsculo, pero no el tsunami que podía seguir a un terremoto. La aspirina, usada en principio como analgésico, tiene hoy otros usos terapéuticos, como la prevención y el tratamiento del infarto de miocardio. Esto es algo positivo en personas con determinadas enfermedades circulatorias y cardíacas. Sin embargo, existe la posibilidad de consecuencias negativas de diversos avances farmacológicos, como la resistencia bacteriana a los antibióticos usados ampliamente. Los avances en los métodos diagnósticos en general y los de imágenes en particular no son la excepción a la regla.

Mientras que los pacientes creen que cuantas más pruebas es mejor, a veces los hallazgos pueden tener efectos negativos. Un autor señaló que mientras que los datos de 2001 a 2002 indicaban un leve aumento en la expectativa de vida en comparación con los correspondientes al período 1999 a 2001, se observó un descenso de 1.2 años en las mujeres y de 1.3 años en los hombres en "los años esperados libres de una enfermedad crónica". El investigador adjudicó este hecho a los métodos diagnósticos modernos: los estadounidenses son más propensos a recibir la comunicación de que tienen una enfermedad crónica.

Mientras que el dinero invertido en la atención de la salud en los EE.UU. se duplicó entre 1998 y 2008, la expectativa de vida sólo aumentó en 1.2 año. En la actualidad la enfermedad se diagnostica sobre la base de pruebas de laboratorio y en ausencia de signos o síntomas. Es más, el mayor estado de riesgo para una enfermedad se convirtió en una enfermedad en sí mismo, como la hipercolesterolemia. Incluso, el uso de diversas pruebas para mejorar la salud del paciente puede lastimarlo, como la exposición a la radiación implícita en los escaneos múltiples.

Si bien la tecnología médica trajo grandes avances en la certeza diagnóstica de diversas enfermedades, también brinda nuevas incertidumbres. El principal reflejo de esto último está constituido por los hallazgos incidentales de los estudios por imágenes.

Las "alteraciones" humanas son prevalentes. Las "anormalidades" frecuentes en las resonancias magnéticas de la columna pueden ser vistas como variantes normales para la edad. En un estudio, el 36% de las personas asintomáticas, mayores de 60 años, tenía una hernia de disco, el 21% presentaba estenosis espinal y más del 90% tenía un disco degenerado o protruido. Un estudio prospectivo halló que entre personas con alteraciones de la columna detectadas por imágenes, antes de la aparición del dolor lumbar, el 84% no presentaba cambios en esos hallazgos una vez instalado el dolor. Es decir, que habría poca correlación entre las "alteraciones" y los síntomas que se les atribuyen. Por ende, las "alteraciones" podrían considerarse hallazgos incidentales.

Un incidentaloma se define como un hallazgo inesperado (en general, una masa) que se descubre durante la investigación de otro evento. Son muy frecuentes. En 2005 se informó que el 86% de 1 192 pacientes sometidos a una tomografía computarizada de cuerpo entero tuvo algún tipo de hallazgo. Aunque en su mayoría fueron benignos, el 37% fue derivado para alguna clase de seguimiento. En otro caso se señalaron datos similares en relación con imágenes de resonancia magnética nuclear; el 59.2% presentó hallazgos de "escasa significación clínica". Los incidentalomas también se convirtieron en tema de investigaciones clínicas. Un revisión reciente indicó que, según la tecnología utilizada, se puede esperar un hallazgo incidental en aproximadamente un tercio de los pacientes.

A medida que las últimas tecnologías identifican nuevas enfermedades (o la posibilidad de enfermedad), los médicos se enfrentan con el dilema de qué hacer ante los hallazgos. Existen muchas enfermedades que antes no se detectaban, pero que actualmente aparecen en las imágenes. En estos casos, la nueva tecnología está agregando incertidumbre al proceso de diagnóstico y tratamiento. Tómese como ejemplo el caso de los incidentalomas suprarrenales. El cáncer suprarrenal afortunadamente es bastante raro; sin embargo, la frecuencia del carcinoma suprarrenal en los incidentalomas suprarrenales es relativamente elevada y, aun así, todas las cirugías llevadas a cabo en incidentalomas del tamaño suficiente para contemplar el diagnóstico de carcinoma suprarrenal no lograron disminuir las tasas de mortalidad de esta neoplasia. No obstante, una vez detectado el hallazgo, existen presiones para reducir la incertidumbre en relación con su significación diagnóstica.

El término incidentaloma se trasladó de la jerga profesional a la prensa popular. Las pruebas que siguen al hallazgo de un incidentaloma pueden resultar en costos elevados, daños y resultados falsos positivos, que son seguidos de otras pruebas y generan un "efecto de cascada". Esta puede considerarse una forma de iatrogenia tecnológica.

Es mucho lo que se ha dicho acerca del distanciamiento entre el médico y el paciente en relación con la tecnología, la atrofia de las habilidades clínicas diagnósticas y la pérdida del arte de la confección de una buena historia clínica. Aun cuando esto no fuese así, someter a los pacientes a estudios y tratamientos innecesarios conlleva sus propios riesgos. La tecnología, en especial los procedimientos de imágenes, le aportan mucho al médico, pero éste debe recordar que la tecnología complementa pero no reemplaza el buen juicio clínico.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/129311

Describen el papel de la leptina sobre el metabolismo glucémico

Indian Journal of Endocrinology and Metabolism 16(3):549-555, 2012

Canberra, Australia

La leptina es la hormona más abundante producida por los adipocitos. Tiene una homología estructural con la familia de las citoquinas de cadena larga helicoidal que incluye las interleuquinas (IL) 6, IL-11, IL-12 y la oncostatina M, por lo que forma parte de la familia de las adipoquinas. La leptina regula la ingesta y el gasto energético y tiene diversas acciones a nivel endocrino e inmunitario.

A nivel endocrino la leptina regula el ritmo circadiano de los ejes de gonadotrofinas, tirotrofina y hormonas suprarrenales. También participa en la regulación de la homeostasis de la glucosa y la sensibilidad a la insulina, el gasto energético y el peso corporal.

En esta revisión se repasan los efectos de la leptina sobre la homeostasis glucosa-insulina, y se destacan las aplicaciones actuales y futuras en los trastornos del metabolismo glucémico.

La leptina es una proteína de alto peso molecular (16 kDa). Sus niveles correlacionan positivamente con la masa grasa tanto en seres humanos como en roedores. Diversos factores metabólicos y hormonales afectan la síntesis y secreción de leptina, como las citoquinas, el cortisol, las catecolaminas, los ácidos grasos, la glucosa y la insulina.

Existen al menos cuatro isoformas del receptor de leptina en los seres humanos: Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc (anclado a la membrana) y Ob-Re (soluble), todos productos de empalmes alternativos del gen *Ob-R*. Las isoformas ancladas a la membrana tienen dominios extracelulares y transmembrana idénticos, con distintas longitudes en el dominio intracelular. La isoforma Ob-Rb contiene una región intracitoplasmática larga con distintos motivos necesarios para la transducción de señales y capaces de activar la vía de señalización JAK-STAT. El receptor Ob-Ra se considera un transportador de leptina a través de la barrera hematoencefálica y un degradador de la leptina. La isoforma soluble secretada, Ob-Re carece tanto de los dominios intracelular como transmembrana, y funciona como una proteína transportadora plasmática de leptina. Estas isoformas participan en las acciones de la leptina sobre el cerebro y los órganos periféricos. Otras dos isoformas sólo se identificaron en roedores: Ob-Rd, en ratones, y Ob-Rf, en ratas.

La transducción de las señales de leptina es mediada por vías conocidas, como la de quinasas Jano y el activador de transcripción (JAK-STAT), una quinasa extracelular reguladora de señal (ERK)-1/2, fosfatidilinositol-3- quinasa (PI3K) y quinasa de proteína activada por AMP (AMPK). Esta última vía está fundamentalmente involucrada en evitar la resistencia a la insulina, en parte al inhibir las vías que antagonizan la señalización de la insulina. Los mecanismos intracelulares se activan para regular en menos las acciones de la leptina, mediadas principalmente por el supresor de

la señalización de la citoquina 3 (SOC3) y la tirosina proteína fosfatasa 1B (PTP1B), que están implicadas en los mecanismos de la resistencia a la leptina.

La función más importante de la leptina es la regulación del gasto de energía y la ingesta, debido a sus efectos sobre el núcleo arcuato del hipotálamo. En esta área, la leptina se une a sus receptores, que se expresan en dos poblaciones neuronales distintas: las que expresan el péptido relacionado con el agutí (AgRP) y el neuropéptido Y (NPY), y las que expresan el péptido de transcripción relacionado con cocaína y anfetamina (CART) y el péptido precursor propiomelanocortina (POMC). La leptina ejerce efectos anorexígenos mediante la inhibición de las neuronas AgRP/NPY
y la estimulación de las neuronas POMC/CART. Muchos otros efectos atribuidos a la leptina provienen de estudios con animales con deficiencia de leptina y seres humanos.

Entre los ratones con deficiencia de leptina (ob/ob) o resistentes a la leptina (db/db, por mutaciones en el gen del receptor de leptina que causan fallas en la señalización de la leptina), la hiperfagia es una constante y la obesidad, un rasgo típico. Esta hormona derivada de los adipocitos regula el estado nutricional mediante el control del gasto e ingreso de energía. En ausencia de leptina, tanto los roedores como los seres humanos padecen obesidad masiva, con un apetito voraz y una tasa metabólica muy baja. Aquellos sujetos con concentraciones plasmáticas muy bajas tienen aumentos ponderales mayores en períodos cortos.

Los ratones deficientes en leptina (ob/ob) tienen una mutación de aminoácido en el gen de la leptina. Son obesos graves por hiperfagia y baja tasa metabólica. También presentan dislipidemia, hipercortisolismo, niveles bajos de hormona de crecimiento, hipotiroidismo central, hipogonadismo hipogonadotrófico e inmunodeficiencia celular. En el modelo roedor ob/ob, el fenotipo obeso puede evitarse mediante la administración de leptina exógena.

En los seres humanos, la deficiencia de leptina puede observarse en distintas situaciones, como los síndromes de lipodistrofia, anorexia nerviosa, amenorrea hipotalámica y deficiencia congénita de leptina. Existe un grupo de investigación que analizó durante más de 13 años los hallazgos fenotípicos y los efectos del reemplazo de letpina en cuatro sujetos únicos con deficiencia de leptina de una familia turca consanguínea extendida. Estos individuos tienen una mutación mendeliana recesiva en el gen de leptina que consiste en una sustitución C→T en el codón 105, lo que resulta en un reemplazo de Arg→Trp en la proteína madura.

Las dosis fisiológicas de metionil-leptina recombinante humana (0.02-0.04 mg/kg/día) se administraron inicialmente en individuos con deficiencia de leptina por edades (a los 5 años [niños], a los 27 [hombres], 30 y 40 [hombres y mujeres]). El tratamiento logró mejoras significativas en el peso, la función endocrina y la conducta. El reemplazo de leptina se consideró como responsable de salvar vidas, ya que ocho miembros de esta familia con obesidad grave de inicio temprano, que asumieron como portadores de deficiencia de leptina, habían fallecido en la infancia por infecciones. Se observó que la leptina regulaba los ritmos circadianos de cortisol, hormona estimulante de tiroides, hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante. En el cerebro, controla el equilibrio energético y el peso corporal, y desempeña un papel en la neurogénesis y la función cerebral. La leptina además acentúa la respuesta inmunitaria y regula la inflamación, la coagulación, la fibrinólisis y la agregación plaquetaria, así como disminuye los niveles de glucosa e insulina. En su ausencia, la sensibilidad a la insulina se exacerba notablemente por el rápido aumento de peso.

El tejido adiposo desempeña un papel importante en la homeostasis energética. De hecho, el metabolismo de la glucosa y los lípidos está regulado por interacciones complejas que involucran el eje adipoinsular. La insulina estimula en forma aguda la lipogénesis y disminuye la lipólisis, mientras que la leptina ejerce los efectos contrarios. La acumulación anormal de triglicéridos en tejidos extraadiposos, provocada por la regulación en más de la lipogénesis, produce un efecto deletéreo denominado lipotoxicidad. Esta se caracteriza por la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos y contribuiría significativamente al fracaso del trasplante de células insulares en los pacientes diabéticos. La lipotoxicidad además contribuye a aumentar la resistencia a la insulina. Dado que la leptina ejerce acciones opuestas a las insulínicas al disminuir la lipogénesis hepática, su administración podría reducir la lipotoxicidad y ser útil en el tratamiento de los síndromes lipodistróficos. Sin embargo, al usarse para tratar el hígado graso no alcohólico relacionado con la obesidad, la leptina podría promover la resistencia a la insulina, la fibrosis y el carcinoma hepatocelular.

La leptina y la insulina desempeñan papeles metabólicos fundamentales. La mayoría de los estudios sugieren que la leptina disminuye la síntesis y secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas y aumenta la extracción hepática de insulina. Es decir que la leptina reduce la oferta de insulina. Este eje adipoinsular es parte de la retroalimentación negativa ejercida por la leptina sobre la secreción insulínica para reducir la adipogenésis. La leptina también disminuye la producción hepática de glucosa, aumenta la sensibilidad a la insulina y reduce los niveles de glucagón. La insulina a su vez, tiene un papel en la estimulación de la producción y secreción de leptina por parte del tejido adiposo.

La señalización de insulina y leptina en el hipotálamo representa un papel fundamental en la regulación de la homeostasis de la glucosa y la aparición de resistencia a la insulina. A nivel central, la insulina modula la producción hepática de glucosa, la síntesis de glucógeno en el músculo esquelético, la termogénesis en la grasa parda y la lipólisis en la grasa blanca. A nivel central, a su vez, la leptina regula la gluconeogénesis hepática y la sensibilidad a la insulina, la oxidación lipídica y la captación de glucosa en el músculo esquelético, la captación de glucosa en la grasa parda y la lipólisis en la blanca, y la secreción insulínica. Estos efectos parecen estar mediados por la regulación autonómica de músculo esquelético, hígado, páncreas y tejido adiposo. En el hipotálamo, la vía de señalización PI3P de leptina desempeña un papel importante en el descenso de la resistencia periférica a la insulina, con lo que mejora la tolerancia a la glucosa, el aumento de la expresión de FGC1 alfa, y la regulación de la fosforilación de AKT, AMPK, ACC y JAK2 en el músculo sóleo de ratas alimentadas con dieta habitual. En ratones diabéticos sin tratamiento, la hipoleptinemia provocada por una disminución de la masa grasa deriva en una resistencia grave a la insulina, la que revierte con el reemplazo de leptina, lo que respalda la utilidad de la leptina en el tratamiento de la diabetes.

Se demostró la necesidad de un efecto directo de la insulina y la leptina sobre las neuronas POMC para mantener una homeostasis normal de la glucosa. En ratones con deficiencia de Ob-R, restaurar la expresión del receptor solo en las neuronas POMC normaliza la glucosa en sangre y mejora la resistencia hepática a la insulina, la hiperglucagonemia y la dislipidemia, independientemente de los cambios en el peso. Se calculó que el 42% de la acción hipoglucemiante de la leptina es independiente del descenso de peso. Los efectos de la leptina pueden explicarse porque aumenta la sensibilidad hipotalámica a la insulina. Sin embargo, también se demostró que la leptina atenúa la hiperglucemia al suprimir la producción hepática de glucosa y al aumentar la captación tisular de glucosa, independientemente de la insulina.

Otro posible mecanismo por el que la leptina reduce los niveles de glucosa es el aumento en los niveles de proteína ligadora de IGF 2 (IGFBP2), que reduce la glucemia en ratones silvestres y con diabetes, y tal vez suprima la producción hepática de glucosa, así como los genes involucrados en la gluconeogénesis hepática y la síntesis de ácidos grasos.

Recientemente, el hueso fue involucrado en el control de la homeostasis energética. La osteocalcina es un marcador de formación ósea sintetizado y secretado por los osteoblastos. Aumenta la expresión de insulina y la sensibilidad a la insulina en animales, y los ratones que carecen de osteocalcina tienen intolerancia a la glucosa. Se demostró que la inhibición de la secreción insulínica ejercida por la leptina está parcialmente mediada por su efecto inhibidor sobre la actividad metabólica de la osteocalcina: la leptina estimula el tono simpático, que a su vez estimula la expresión del gen *Esp* que inhibe la osteocalcina. En estudios en seres humanos, la osteocalcina se asoció negativamente con la resistencia a la insulina, y la leptina correlaciona negativamente con los niveles de osteocalcina. Por ende, la obesidad puede provocar resistencia a la insulina mediante la supresión de osteocalcina ejercida por la leptina. Sin embargo, el papel estimulador de la osteocalcina sobre la secreción pancreática de insulina ha sido cuestionado por diversos trabajos que señalan que niveles elevados de osteocalcina se asocian con niveles suprimidos de insulina. En ratones Akita salvajes, ob/ob y no obesos, con diabetes insulinopénica, sometidos a una inyección intraventricular cerebral del vector viral adeno-asociado recombinante que codifica el gen de la leptina (rAAV-lep) se observaron niveles elevados de osteocalcina y bajos de insulina. Esto sugiere que el efecto inhibidor de la leptina sobre la secreción insulínica está limitado por niveles altos circulantes de osteocalcina, o que los efectos estimulantes sobre la osteocalcina y los inhibidores sobre la insulina están mediados por mecanismos centrales de retroalimentación de leptina independientes.

La leptina desempeña un papel significativo en la fisiopatología de la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad. El reemplazo de leptina revierte la resistencia a la insulina y la diabetes en ratones homocigotos para mutaciones del gen *ob,* en ratones P2-nSREBP-1c con deficiencia moderada de grasa y en ratones A-ZIP/F-1 gravemente lipodistróficos. En ratones diabéticos no obesos (NOD) el tratamiento con leptina sola o combinado con dosis bajas de insulina revirtió el estado catabólico mediante la supresión de la hiperglucagonemia, imitó las acciones anabólicas de la insulina y normalizó los valores de HbA_{1c}. Al contrario que la insulina, la leptina disminuye los factores de transcripción lipógenos y colesterógenos y los lípidos tisulares. Por esto, la combinación de leptina e insulina es un potencial tratamiento para la diabetes tipo 1, aunque existen preocupaciones en relación con la hipoglucemia.

La infusión intraventricular cerebral de leptina mejoró la hiperglucemia, la hiperglucagonemia, la hipercetonemia y la poliuria causadas por la deficiencia de insulina en los ratones NOD, independientemente de la señalización hepática. Por ende, la leptina mejoraría la resistencia a la insulina no sólo mediante el descenso de peso y de masa grasa, sino también por la activación de tejidos sensibles a la insulina como el adiposo y el hepático. La activación de las vías JAK-STAT, PI2K y AMPK, que se superponen con las insulínicas, contribuye a la reducción de la resistencia a la insulina mediada por la leptina. Sin embargo, otros estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que la leptina podría de hecho aumentar la resistencia a la insulina.

La terapia génica con inyección del rAAV-lep normalizó la glucemia en modelos con animales de diabetes tipo 1 y 2, mediante el aumento del gasto energético de órganos periféricos como la grasa parda, mejorando la sensibilidad a la insulina y suprimiendo la secreción pancreática de insulina en los modelos de diabetes tipo 2. Además de ser un tratamiento potencialmente efectivo y seguro, estos resultados indican claramente que la leptina regula la homeostasis glucosa-insulina en el hipotálamo, independientemente de sus acciones periféricas.

En los seres humanos, los niveles de leptina correlacionan con la adiposidad. Incluso la leptina correlaciona positivamente con la resistencia a la insulina, independientemente del peso corporal o la adiposidad, tanto en individuos normoglucémicos como diabéticos. En pacientes obesos con diabetes tipo 2, la administración de metreleptina no afectó el peso ni los marcadores de inflamación, pero redujo levemente el nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), de 8.01 ± 0.93% a 7.96 ± 1.12% ($p = 0.03$).

Estudios en seres humanos analizaron los efectos sensibilizadores a la insulina del reemplazo de leptina en pacientes con lipodistrofia, quienes mostraron una reducción de la resistencia a la insulina después del tratamiento con r-metHuLeptin. La HbA_{1c} se redujo en 1.5% en 48 pacientes con lipodistrofia. Estos resultados pueden estar sesgados porque estos pacientes carecen de tejido adiposo y seguramente tienen un trastorno del eje adipoinsular. Los seres humanos con deficiencia de leptina representan una oportunidad única para evaluar los efectos de leptina sobre la resistencia a la insulina.

En un grupo de tres adultos con deficiencia de leptina se observó que antes del tratamiento con metreleptina presentaban niveles altos de lípidos e insulina. Las mujeres mayores eran diabéticas. El reemplazo de leptina normalizó los niveles lipídicos, de insulina y glucosa, y resolvió la diabetes tipo 2. Las pruebas de tolerancia con alimentos antes y después del tratamiento indicaron una mejora en la sensibilidad a la insulina (en 5.7 veces) y una menor secreción insulínica (2 veces), mientras que la extracción hepática de insulina volvió a niveles normales. Paradójicamente, después de interrumpir la administración de leptina, la sensibilidad a la insulina aumentó más según los pinzamientos hiperinsulinémicos. Esto podría atribuirse a una rápida adquisición de masa grasa que absorbe glucosa después de la suspensión de la leptina. El aumento en la sensibilidad a la insulina fue clínicamente aparente cuando el adulto de sexo masculino desarrolló hipoglucemia grave durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral.

La leptina y la insulina comparten efectos sobre el control de la ingesta y el gasto energético, y desempeñan papeles importantes en la homeostasis de la glucosa. Se regulan entre sí: la leptina inhibe a la insulina; la insulina estimula la síntesis y secreción de la leptina. La leptina además aumenta la sensibilidad a la insulina, no sólo al disminuir la adiposidad y la lipotoxicidad, sino también mediante un efecto independiente de la insulina, tanto a nivel central como periférico. La leptina disminuye la producción hepática de glucosa. El hueso, mediante la osteocalcina, también participa en la regulación de la homeostasis de la glucosa y la insulina.

En los seres humanos con deficiencia de leptina, el tratamiento con leptina logró aumentar la sensibilidad a la insulina en el largo plazo, al disminuir la insulinemia, e incluso revertir la diabetes tipo 2 en un paciente. En pacientes con lipodistrofia, el tratamiento con leptina también tuvo efectos metabólicos favorables. Los efectos de la metreleptina en pacientes con diabetes tipo 2 están siendo evaluados actualmente en un estudio clínico.

Se necesitan más estudios clínicos en seres humanos para consolidar el uso del reemplazo terapéutico de leptina en casos de diabetes tipo 2 y resistencia a la insulina.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/135662

Eventos recomendados

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.

- **European Atherosclerosis Society Congress, EAS 2013**
  Lyon, Francia
  2 al 5 de junio de 2013
  reg_eas2013@kenes.com
  www2.kenes.com

- **XVI Jornada Internacional Anual de Actualización Medicina Nutricional y Obesidad**
  Córdoba, Argentina
  8 de junio de 2013
  info@fundaciondiquecito.org.ar
  www.jornadasdeobesidad.com

- **The Endocrine Society´s 95th Annual Meeting & Expo**
  San Francisco, EE.UU.
  15 al 18 de junio de 2013
  www.endo-society.org/endo2013

- **Update in Medicine VIII Annual: Gastroenterology, Endocrinology, Infectious Diseases**
  Southampton, Reino Unido
  22 de junio al 6 de julio de 2013
  seacourses.qa.ensembletravel.com

- **7as Jornadas de Actualización en Diabetes**
  Córdoba, Argentina
  5 al 6 de julio de 2013
  grupobinomio.com.ar/website/2012/06/jornadas-de-diabetes

- **The Epidemic of Obesity: Management and Prevention**
  Washington, D.C., EE.UU.
  19 al 21 de julio de 2013
  info@mceconferences.com
  www.mceconferences.com

- **4th World Congress of Diabetes & Metabolism**
  Chicago, EE.UU.
  14 al 16 de agosto de 2013
  diabetes2013@omicsgroup.com
  www.omicsgroup.com/conferences/diabetes-metabolism-2013

- **5ª Conferencia Científica Anual Sobre Síndrome Metabólico**
  México D.F., México
  15 al 17 de agosto de 2013
  conferenciasindromemetabolico@gmail.com
  www.conferenciasindromemetabolico.org

- **37th Annual Meeting of the European Thyroid Association**
  Leiden, Países Bajos
  7 al 11 de septiembre de 2013
  euro-thyroid-assoc@endoscience.de
  www.eurothyroid.com
  www.eta2013.org

- **ESPE 2013 - European Society for Paediatric Endocrinology Annual Meeting - 9th Joint ESPE/LWPES Meeting**
  Roma, Italia
  19 al 22 de septiembre de 2013
  jointmeeting2013@congrex.com
  www.jointmeeting2013.org

- **XVII Congresso Brasileiro de Nutrologia /XVII Simpósio de Obesidade e Síndrome Metabólica**
  San Pablo, Brasil
  25 al 27 de septiembre de 2013
  abran@abran.org.br
  www.abran.org.br/congresso

- **World Diabetes Congress 2013**
  Melbourne, Australia
  2 al 6 de diciembre de 2013
  wdc@idf.org
  www.idf.org/worlddiabetescongress

- **ESPE 2014 - European Society for Paediatric Endocrinology Annual Meeting**
  Dublin, Irlanda
  18 al 21 de septiembre de 2014
  www.eurospe.org/meetings

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

SIIC, Consejo superior
Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4342 4901.

Los textos de *Claves de Endocrinología* fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Química Montpellier S.A. Los artículos son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de *Claves de Endocrinología* es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Química Montpellier S.A. no se hace responsable por los conceptos que se expresan en esta publicación.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC.

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 272918. Hecho el depósito que establece la ley N° 11.723. ISSN 1667-8982. Impreso en G.S. Gráfica, Charlone 958, Avellaneda, Bs. As. Tel.: 4228-6682.