

MISCELÁNEOS

Conferencia

Impacto tiroideo de la disrupción endocrina

Amanda Páez Talero

Médica de la Universidad Javeriana y Endocrinóloga de la Universidad Nacional.  
Presidente de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), Bogotá.

La función tiroidea es esencial para el desarrollo cerebral, el control del metabolismo y, en general, la fisiología de los individuos. El objetivo de esta presentación es revisar los mecanismos a través de los cuales los químicos contaminantes ambientales interfieren con la acción o la producción de las hormonas tiroideas, de su eje hipotálamo-hipofisis-tiroides y en la acción y la señalización de estas hormonas sobre sus receptores en todo el organismo.

Cerca de 150 químicos han sido implicados en la alteración de la síntesis, la liberación, el transporte, el metabolismo y la depuración de la hormona tiroidea. La **Tabla 1** enumera los que representan un mayor impacto en la función tiroidea; por

otro lado, existen algunas sustancias naturales, como el nivel de yodo y la presencia o ausencia de bociógenos en algunos alimentos, que pueden impactar o interferir con los niveles de hormona tiroidea.

Mecanismos fisiopatológicos de la disrupción

El primer paso en la síntesis de la hormona tiroidea es la captación de yodo en la célula tiroidea a través del transportador sodio-yodo; los químicos que interfieren con este transportador comprometen la síntesis hormonal y exacerbaban los problemas causados por la deficiencia de yodo. El ejemplo típico de esta alteración es el causado por el perclorato, químico utilizado en propulsores y taladros, artillería de guerra, fuegos artificiales, *airbags*, y es común encontrarlo contaminando aguas con las que se irrigan algunos alimentos. Estudios experimentales encuentran que la administración de esta sustancia en un in-

Tabla 1. Principales disruptores con acción hormonal a nivel tiroideo

Químico	Uso	Acción	Efecto
BPA	Plásticos, papeles térmicos, resinas epóxicas	Se une al RE, REEγ, PPARγ, HT, RA	Alteración prostática y en mamas, de la conducta cerebral, desarrollo reproductivo, sistema inmunitario y metabolismo
Genisteína	Fitoestrógeno	Se une al RE, modifica proteína transportadora de HT	Conducta sexual dismórfica, bociógeno
Hexaclorobenzeno	Fungicida	Modula la unión del ligando al receptor TSH y RAh	Ansiedad y conducta agresiva
Maneb	Fungicida	Inhibe la liberación de TSH y probable unión a PPARγ	Liberación de testosterona
PBDE-99	Retardante de llama	Altera la síntesis de HT	Alteración de los niveles de HT
Perclorato	Combustible	Bloquea la captación de yodo y altera la HT	Alteración niveles de TSH
Fluoruro de sodio	Agente limpiador, prevención de caries	Inhibe la secreción de insulina, PTH y HT	Alteración de masa y fortaleza ósea
Triclosán	Agente antibacteriano	Efectos antitiroideos, estrogénicos y androgénicos	Alteración de respuesta uterina al estradiol

Modificada de: Diamanti-Kandarakis E, et al. *Endocr Rev.* 2009 Jun;30(4):293-342.

BPA: Bisfenol-A; HT: hormona tiroidea; PBDE-99: éteres de bifenilos polibromados 99; PPARγ: receptor activador de peroxisoma gamma; PTH: paratohormona; RA: receptor androgénico; RAh: receptor arilhidrocarburo; RE: receptor estrogénico, REEγ: Receptor relacionado al estrógeno gamma; THS: terapia hormonal sustitutiva.

dividuo a una dosis de 5,2 µg/kg/día mantiene una concentración sérica durante 8 horas que es capaz de reducir la captación de yodo de la glándula tiroidea, mientras que otros estudios en humanos han encontrado correlación de los niveles de perclorato urinario y la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en mujeres y han evidenciado concentraciones aumentadas de perclorato en la leche materna en regiones caracterizada por altos niveles de perclorato como contaminante ambiental. Otros estudios han fallado en demostrar esta correlación.

Otros químicos involucrados en la alteración de la captación de yodo, que afectan el transportador sodio-yodo son los cloratos, los tiocianatos y algunos nitratos. El yoduro, la forma del yodo que entra en la célula, sufre un proceso de oxidación antes de incorporarse a la molécula de tiroglobulina. Los agentes oxidantes que pueden lograr la oxidación del yoduro son H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y O<sub>2</sub>. La organificación de la molécula oxidada es controlada por la peroxidasa tiroidea (TPO), que puede bloquearse por medio del propiltiouracilo y los metilmercaptoimidazoles, ampliamente usados en el tratamiento del hipertiroidismo por su capacidad de reducir los niveles de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4); además, tienen habilidad de reducir directamente la función de la TPO. Otro inhibidor de esta enzima, en menor proporción, son las isoflavonas (genisteína, coumestrol) presentes en la proteína de la soya, que han tenido correlación con la presencia de bocio en niños alimentados a base de fórmulas con altos contenidos de esta proteína.

### Químicos que impactan el transporte, metabolismo y depuración de las hormonas tiroideas

La hormona tiroidea es transportada en la sangre por diferentes proteínas: el 75 % de la T4 es transportada por la tiroglobulina (TBG, por sus siglas en inglés); el 15-20 %, por la transtiretina (TTR), también denominada prealbumina transportadora de T4; y el 5-10 % es transportada por la al-

bumina o se encuentra en su forma libre. Algunas hipótesis plantean que la modificación de estas proteínas por químicos específicos puede causar alteraciones de los niveles de T4 que se ofrecen a los diferentes tejidos; además, algunos estudios en animales, en los que se bloquea específicamente alguna de estas proteínas, han fallado en demostrar la ausencia del efecto hormonal en tejidos objetivo. Por otro lado, el ingreso a la célula de la T4 puede ser mediado por otras sustancias y su deiodinación a T3 es mediada por deiodinasas intracelulares, lo que hace más difícil establecer el mecanismo exacto de la disrupción. Se han evidenciado algunos disruptores que reducen la vida media de la T4, probablemente a través de activación de enzimas hepáticas (glucoroniltransferasas), las cuales pueden activarse por sustancias como las dioxinas de algunos pesticidas. Finalmente, la conversión de T4 a T3 puede ser modificada por las alteraciones a nivel de las deiodinasas; los químicos con mayor capacidad de afectar la actividad de deiodinasas incluyen los policlorobifenilos (PCB).

### Impacto sobre el receptor de hormona tiroidea

Algunos componentes químicos pueden imitar la estructura de las hormonas y activar su receptor, como es el caso de los PCB, contaminantes de un gran número de sustancias muy publicitadas en la década de 1970, pero todavía presentes en muchos productos industriales. Sus anillos fenólicos clorados pueden activar efectos hormonales y reducir la actividad de T4, especialmente a nivel neurológico, incluyendo su capacidad para ejercer la retroalimentación negativa, lo que causa un estado de hipotiroidismo relativo, ototoxicidad y alteración cerebelosa. Finalmente, el BPA, presente en la industria del plástico, resinas epóxicas y materiales para envases enlatados, reduce la expresión genética mediada por T3 al imitar un trastorno de resistencia a la hormona tiroidea, y se comporta como un inhibidor selectivo del receptor tiroideo beta.

## Conferencia

# Disruptores endocrinos y cerebro ¿hay alguna asociación patológica?

Maritza Pérez Mayorga

Endocrinóloga adscrita a la Clínica de Marly  
Docente asistente de la Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada.

Miembro de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), Bogotá.

Se conoce por disruptor endocrino a un químico exógeno, o una mezcla de químicos, que interfiere con cualquier aspecto de la acción hormonal. Poco a poco se ha venido produciendo una mayor evidencia acerca de cómo y cuándo los disruptores perturban los sistemas endocrinos.

Algunas partes del cerebro funcionan como una glándula endocrina y algunos grupos de neuronas liberan sus neurohormonas por mecanismos endocrinos clásicos en el sistema porta hipofisiario. Esta es una región neuroendocrina que hace parte de los procesos de adaptación del cuerpo al medio ambiente y de la regulación de algunos sistemas endocrinos periféricos. Algunas de las funciones reguladas y susceptibles a la acción de los disruptores endocrinos son la reproducción, el crecimiento, el metabolismo, la lactancia, la respuesta al estrés, las contracciones uterinas, el parto, el balance de energía, el ritmo circadiano, la regulación de la temperatura y la regulación del balance de electrolitos.

El cerebro es muy vulnerable a la acción de los disruptores endocrinos por la amplia distribución de receptores hormonales nucleares, enzimas esteroidogénicas y sistemas de neurotransmisión sobre los cuales pueden actuar estos compuestos. La distribución densa y amplia de receptores hormonales, su alta sensibilidad hormonal y su habilidad para sintetizar esteroides a través de la expresión de enzimas esteroidogénicas hacen al cerebro particularmente vulnerable a las perturbaciones hormonales, especialmente en ciertos períodos vitales, como ha sido demostrado en modelos animales. Este concepto es particularmente importante cuando se examina el desarrollo, pues existen períodos críticos cuando aún cambios mínimos en las exposiciones hormonales pueden afectar el resultado neurobiológico.

En los modelos animales existe evidencia de que los disruptores endocrinos cambian la expresión, la abundancia y la distribución de los receptores de hormonas esteroideas en el sistema nervioso central (SNC) en desarrollo. Se ha evidenciado que los disruptores endocrinos cambian la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm), la expresión proteica, los cambios neuroanatómicos en los receptores hormonales nucleares y los cambios funcionales con alteraciones de acción del receptor.

El cerebro es blanco de la acción de los disruptores endocrinos en dos vías principales: la perturbación de los procesos neuroendocrinos que se originan en el hipotálamo y la acción de los disruptores endocrinos en los receptores de hormonas esteroideas y otras vías de señalización (esteroidogénesis) que ocurren de manera extensa en el cerebro. Los mecanismos de acción de los disruptores endocrinos en el cerebro incluyen cambios en la expresión de genes particulares y de proteínas involucradas en la función neuroendocrina, lo que se traduce en el compromiso de funciones cognitivas y afectivas. Estos cambios de expresión génica se pueden dar a través de mecanismos epigenéticos que dan origen a una reprogramación de la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y de la expresión de los receptores de hormonas esteroideas a través de la vida.

Los receptores de las hormonas esteroideas son necesarios para la diferenciación sexual del cerebro y su expresión alterada puede conducir a cambios comportamentales y alteraciones de la fisiología reproductiva, teniendo en cuenta que la competencia reproductiva se organiza y activa a través de los esteroides sexuales que actúan en períodos críticos del desarrollo.

La literatura experimental con modelos animales ha demostrado consistentemente cómo la estructura y la función de los sistemas neuroendocrinos cerebrales se puede alterar por la exposición a los disruptores endocrinos. Sin embargo, es difícil llegar a conclusiones generalizadas debido a la manera como los hipotálamos han sido disecados, la manera de medir desenlaces, el período de exposición, las dosis y la edad de análisis, los cuales no han sido uniformes en los diferentes reportes.

Hasta el momento no existe literatura suficiente sobre la acción de los disruptores endocrinos en humanos debido a que los experimentos en el neurodesarrollo requerirían tejido *postmortem*, y a que las neuronas neuroendocrinas no pueden ser evaluadas directamente, porque los factores liberadores hipotalámicos no pueden ser medidos en la sangre periférica, la orina u otros tejidos. De tal manera, los datos en humanos se limitan a desenlaces comportamentales. Aunque en animales ha sido claro el efecto de los disruptores endocrinos cuando actúan en períodos críticos del desarrollo cerebral no existe claridad si dichos períodos existen en el cerebro humano. Los datos epidemiológicos en humanos muestran la asociación entre altas exposiciones a los disruptores endocrinos y la disminución del coeficiente intelectual (IQ), el aumento de problemas del neurodesarrollo y otros problemas cognitivos. También se ha visto que la relación entre la carga corporal de químicos y sus efectos en el comportamiento a menudo difieren entre ambos sexos.

La producción de resultados en humanos se ve obstaculizada, teniendo en cuenta que las exposiciones no pueden ser controladas, ya que cada humano está expuesto a través de su vida a mezclas muy individualizadas de químicos, algunos de los cuales nunca han sido considerados como disruptores endocrinos. Por último, tanto en investigación básica como en investigación clínica no se ha tenido en cuenta la importancia de la edad de análisis para determinar un desenlace, puesto que los estudios en animales que evalúan la acción de los disruptores endocrinos durante el desarrollo muestran que la respuesta, es decir el desenlace fenotípico, puede evolucionar a través del ciclo vital. Este punto podría extenderse a la investigación en humanos, al considerar cuándo y cómo evaluar los efectos neurobiológicos y otros efectos de exposiciones conocidas.

Hasta el momento, existen datos epidemiológicos no concluyentes de los efectos de los disruptores endocrinos en el cerebro humano. Por los aspectos anteriormente expuestos se deduce que la investigación de sus efectos en humanos es difícil, aunque no imposible. Es necesario plantear metodologías que permitan su replicación y la extrapolación de resultados, los cuales se deberán interpretar los datos teniendo en cuenta la edad de exposición y la edad de valoración. En tanto es posible contar con más datos acerca del efecto de los disruptores endocrinos en humanos, es preciso minimizar las exposiciones, buscar nuevos disruptores y, en la medida que se identifiquen, entender los mecanismos subyacentes para desarrollar intervenciones.

## Conferencia

# Endocrinología del estrés

Manuel Alberto Pérez Mazorra

Especialista en Medicina Interna y Endocrinología.  
Miembro de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE).  
Miembro de Número de la Asociación Colombiana de Medicina Interna, Armenia, Quindío.

En el contexto ambulatorio, nos enfrentamos, en repetidas ocasiones, a pacientes con múltiples síntomas y en la búsqueda incesante por llegar a un diagnóstico y poder ofrecer un tratamiento adecuado, encontramos grandes dificultades. Lo mismo sucede en los pacientes en el ámbito intrahospitalario, especialmente en los pacientes críticos que muchas veces no responden a los tratamientos instaurados.

Cuando realizamos una búsqueda más profunda, bien sea con un interrogatorio exhaustivo en el ámbito ambulatorio o con estudios hormonales más avanzados, nos encontramos con estresantes de tipo fisiológico, psicológico, social o ambiental, que afectan a nuestros pacientes de diversas maneras.

Todos los sistemas fisiológicos vitales del cuerpo se programan de forma inherente a través de un riguroso ajuste logrado durante la evolución, para preservar un estado estacionario predefinido, es decir, la homeostasis, que es esencial para la vida y el bienestar. Este equilibrio óptimo es constantemente desafiado por fuerzas adversas que son intrínsecas o extrínsecas, reales o incluso percibidas, y se describen como factores estresantes. En este sentido, el estrés se define como un estado de "disarmonía" y es contrarrestado por un repertorio complejo de respuestas fisiológicas y de comportamiento, que apuntan a mantener o restablecer la homeostasis amenazada (respuesta de estrés adaptativo). Esta respuesta está mediada por una compleja e interconectada infraestructura neuroendocrina, celular y molecular, que consiste en el sistema de estrés y se encuentra tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en la periferia.

La respuesta adaptativa de cada individuo al estrés está determinada por una multiplicidad de factores genéticos, ambientales y de desarrollo. Los cambios en la capacidad para responder eficazmente a los factores estresantes (por ejemplo, reacciones inadecuadas, excesivas o prolongadas) pueden conducir a la enfermedad.

Muchos efectos de este estado alterado son mediados por la activación crónica del eje hipotalámico-hipófisis-suprarrenal (HHS) y del sistema nervioso simpático, lo cual produce alteraciones notables en la función endocrina, como:

- Inhibición de la función reproductiva: el aumento en la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH, por sus siglas en inglés) y endorfina b suprime la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) en forma directa e indirecta mediante la liberación de glucocorticoides, los cuales disminuyen la liberación de hormona luteinizante y producen resistencia a las gonadotropinas en las gónadas. Esta supresión de la función gonadal es evidente en los pacientes con anorexia nerviosa.
- Inhibición del eje hormona del crecimiento (GH, por sus siglas en inglés)-factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1, por sus siglas en inglés): la activación crónica del eje HHS suprime la liberación de GH e inhibe los efectos del IGF-1 en los tejidos objetivo.
- Supresión de la función tiroidea: la CRH y el cortisol suprimen la producción de la hormona estimulante de la tiroides e inhiben la actividad de la 5'-desyodinasas, lo cual produce el síndrome de enfermedad no tiroidea, antes conocido como el síndrome del eutiroideo enfermo.
- Alteración del metabolismo de sustrato de energía: el incremento de catecolaminas estimula la lipólisis y disminuye la síntesis de triglicéridos en el tejido adiposo blanco. En el hígado, los niveles altos de epinefrina estimulan la glucogenólisis hepática y, junto con los niveles altos de cortisol, aumentan el gasto de glucosa hepática. Los niveles altos de cortisol que se derivan de la activación del eje HHS aumentan la gluconeogénesis, producen resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, inhiben la acción lipolítica de la GH e inhiben la activación osteoblástica ósea por los esteroides sexuales. Esto produce aumentos en la adiposidad visceral y pérdida de índice de masa corporal y masa corporal magra. Este aspecto de la respuesta al estrés puede ser de particular importancia en el tratamiento de pacientes diabéticos durante períodos estresantes, como intervenciones quirúrgicas o infecciones.

En las últimas dos décadas, se han realizado grandes avances en el estudio de cómo el organismo se adapta a la exposición de varios estresores agudos o intermitentes crónicos. Por muchos años, experimentos demostraron que un factor de estrés de intensidad y duración determinado produjo un cambio medible en un parámetro neuronal particular, endocrino o comportamental. Con refinamientos en el diseño experimental que permitieron estudios de habituación y sensibilización



de las vías neuroendocrinas, fue posible explorar el papel de los núcleos cerebrales específicos en los procesos de adaptación durante la exposición crónica intermitente al estrés. Estos estudios también se extendieron en el ámbito de las adaptaciones genómicas para explorar opciones a futuro.

Estas mismas vías de estrés en el cerebro ahora son reconocidas como jugadores críticos en el inicio y el mantenimiento de trastornos físicos y mentales. Experimentos con modelos

animales y en humanos han desenmascarado nuevos objetivos para el desarrollo de intervenciones terapéuticas para tratar estas condiciones. Estos hallazgos experimentales básicos han evidenciado circuitos neuronales y de respuesta neuroendocrina que vinculan la estimulación estresante con cambios adaptativos y mal adaptativos. Se espera que los esfuerzos investigativos en curso conduzcan a mejores opciones de tratamiento farmacológico y conductual para nuestros pacientes.

## Conferencia

# La microbiota en la endocrinología

Sandra Mora Thiriez

Médica Internista, Endocrinóloga.

Miembro de Número de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), Medellín.

Increíblemente, hace más de cien años, la secretina fue la primera hormona descubierta. Bayliss y Starling la describieron como una sustancia que se producía en el intestino delgado y se liberaba a la circulación para estimular la secreción pancreática. El sistema endocrino se caracteriza por su regulación a través del eje hipotálamo-hipofisiario, sin embargo, el sistema gastrointestinal tiene un medio endocrino complejo, que apenas empezamos a comprender. Hace poco más de diez años, a este sistema gastrointestinal se ha incorporado el conocimiento de una ecología compleja: la microbiota.

La microbiota se define como un consorcio microbiano que puebla todo el cuerpo. No es exclusivo del ser humano, pues existe en todos los mamíferos. El colon es donde existe una mayor cantidad de microbiota, con concentraciones de  $10^{14}$ . Existen más bacterias que células en el cuerpo y, por tanto, la cantidad de información genómica supera ampliamente a la del ser humano. La interacción entre las diferentes células y los microbios genera una relación fascinante; la gobiernan no solo bacterias, sino también arqueas, virus, hongos y protozoos. La microbiota intestinal que predomina son los Firmicutes (60 %) y *Bacteroides* (15 %) y, en menor proporción, Actinobacteria y Proteobacteria.

La microbiota tiene múltiples funciones: interviene en el metabolismo del huésped y contribuye a su protección a través de la producción de moco; logra que se fermenten algunos residuos alimenticios para que se produzcan ácidos grasos de cadena corta (SCFA, por sus siglas en inglés), importantes sustratos para la supervivencia de estos microorganismos; ejerce un estímulo sobre el sistema inmunitario y aumenta la población de células B y T, activando el sistema adaptativo y regulando así la producción

de citocinas; interviene en el desarrollo neurocomportamental y mental; y, por último, tiene un papel importante en la estructura histológica, ya que estimula el crecimiento de células epiteliales, el desarrollo de vellosidades y criptas, y mejora la microcirculación local. Recientemente, se han descrito otras funciones más novedosas, como la modulación de la secreción hormonal.

Como se mencionó anteriormente, la producción de SCFA sirven como sustrato energético para la microbiota. Estos ácidos grasos volátiles ayudan a disminuir el pH, lo que reduce la solubilidad de las sales biliares y la absorción de amonio, aumenta la absorción de algunos minerales, como el calcio e inhibe el crecimiento de patógenos. La alteración en la producción de estos SCFA parece ser uno de los elementos decisivos de la disbiosis y, como consecuencia, genera un desequilibrio en la homeostasis de un medio antiinflamatorio a un estado predominantemente proinflamatorio.

Cada individuo tiene una microbiota diferente. Existen varios enterotipos que contienen filo de *Bacteroides* o Firmicutes. Se han descrito tres enterotipos según la especie predominante: *Bacteroides* (tipo 1), *Prevotella* (tipo 2) y *Ruminococcus* (tipo 3), que es el más común. Estos enterotipos dependen de factores intrínsecos, como la secreción ácida, la motilidad intestinal o la tensión parcial de oxígeno; o de factores extrínsecos, como la dieta, el uso de probióticos/prebióticos o el uso de medicamentos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los laxantes y los opioides.

El desarrollo de la microbiota se inicia desde el nacimiento. Existen factores maternos, como la vía del parto, el uso de medicamentos y antibióticos durante la gestación que pueden incidir en la selección de la microbiota. Después del nacimiento, esta microbiota se desarrolla y se modula hasta la edad de los 3-5 años, donde luego madura y se estabiliza. La lactancia parece ser uno de los factores decisivos. En neonatos alimentados solo con leche materna, predominan las bifidobacterias, con una menor población de *Clostridium* y *E. Coli*.

En la edad adulta, la dieta ejerce un papel fundamental. La dieta mediterránea rica en polifenoles mejora el perfil de la microbiota, promueve la especie *Bacteroides* y disminuye los Firmicutes; esta podría ser una de las explicaciones de por qué la dieta mediterránea previene la obesidad.

La disbiosis se define como la disminución de diversas especies del medio, lo que altera la relación sinérgica entre el huésped y el hospedero, y conlleva cambios locales, cuya consecuencia es la inflamación local y sistémica. Las variaciones en la microbiota se relacionan con un amplio espectro de enfermedades intestinales, como el enfermedad inflamatoria intestinal, el síndrome de colon irritable y la enfermedad celíaca. También se relaciona con otras enfermedades, como la obesidad y el síndrome metabólico, la diabetes, el asma, la enfermedad cardiovascular y el autismo.

En varios estudios con personas obesas se ha demostrado disminución de la población de *Bacteroides* y aumento de los Firmicutes; esta relación Firmicutes-*Bacteroides* incrementa la eficiencia del cuerpo para extraer energía de los alimentos. La pérdida de peso se ha relacionado con una mayor población de

*Bacteroides*, sin embargo, aún faltan más estudios para comprender mejor la relación entre obesidad y microbiota.

La microbiota intestinal ayuda a controlar la glucemia al intervenir en el metabolismo de los ácidos biliares y estimular la vía del receptor farnesoide X-FGF15 a nivel hepático. Estos microorganismos pueden intervenir en la salud del hueso, estimulando o inhibiendo de manera indirecta las células encargadas de la formación y resorción ósea.

La microbiota habita en una simbiosis con el cuerpo, que mantiene la homeostasis. Cuando este equilibrio se altera, se aumenta el riesgo de enfermedad. Aunque la relación entre la microbiota y la endocrinología parece lejana, cada vez existe mayor evidencia de que la microbiota interviene en múltiples enfermedades de origen endocrino, como la osteoporosis, la diabetes y la obesidad. Las correlaciones entre el cuerpo y la microbiota son amplias y diversas; a medida que progresa la ciencia, se amplía el horizonte. Este nuevo conocimiento probablemente nos permita entender nuevas relaciones y, a futuro, crear nuevos objetivos terapéuticos.

## Conferencia

# Proceso de disruptores: del ambiente al epigenoma

Fernando Lizcano

Profesor titular.

Director Centro de Investigación Biomédica, Universidad de La Sabana.

Endocrinólogo Asociado, Fundación Cardioinfantil.

Expresidente y Miembro Honorario de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE), Bogotá.

## Generalidades

Algunas de las sustancias químicas que usualmente se encuentran en los productos plásticos tienen la capacidad de inducir cambios endocrinológicos debido a la simulación de la regulación de ciertas vías metabólicas, la modulación de la expresión de genes específicos o la generación de ligandos con efecto hormonal.

En los últimos años, varias asociaciones científicas alrededor del mundo han presentado evidencia acerca de los efectos de los disruptores endocrinos sobre la reproducción masculina y femenina, el desarrollo de cáncer de mama y de próstata y las variaciones en la regulación neuroendocrina, como la tiroidea, la obesidad y la endocrinología cardiovascular. Los resultados de modelos animales, observaciones clínicas en humanos y estudios

epidemiológicos convergen en implicar a los disruptores endocrinos como una preocupación importante para la salud pública.

Los mecanismos mediante los cuales los disruptores endocrinos pueden afectar el funcionamiento de las glándulas de secreción interna implican vías divergentes que incluyen, pero que no se limitan, actividad estrogénica, actividad antiandrogénica, modulación de la función tiroidea, receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR, por sus siglas en inglés), estimulación de los receptores retinoides y acciones a través de otros receptores nucleares, enzimas esteroideogénicas, receptores y sistemas de los neurotransmisores, y muchas otras vías que están altamente conservadas en la vida silvestre y en los humanos.

Los disruptores endocrinos representan una amplia clase de sustancias y moléculas, como los pesticidas organoclorados y los productos químicos industriales, plásticos y plastificantes, combustibles y muchos otros productos químicos que están presentes en el medio ambiente o son de uso generalizado.

## Acción epigenética

Los efectos de los disruptores endocrinos pueden afectar no solo a la persona expuesta sino también a los niños y a las

generaciones posteriores. La evidencia reciente sugiere que el mecanismo de transmisión puede involucrar, en algunos casos, la línea germinal y puede ser no genómico; es decir, los efectos pueden transmitirse no debido a la mutación de la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN), sino a través de las modificaciones de los factores que regulan la expresión de genes, como la metilación del ADN y la acetilación de histonas. Este hecho es de importancia relevante, pues implica que el efecto de estas sustancias puede ser transgeneracional, lo que equivale a que la descendencia puede tener los efectos de los disruptores endocrinos sin estar expuestos a ellos.

En este contexto, la acción de los pululantes ambientales no implica una mutación en el ADN que altere la información genética, sino que, mediante la modificación de eventos enzimáticos de la regulación del ADN en el promotor de los genes, la variación covalente de los residuos de las histonas que aumentan o reducen la unión al ADN y los ácidos ribonucleicos (ARN) de interferencias, que dañan el ARN recién transcrito, pueden modificar la expresión del gen sin una variación estructural en el ADN.

Uno de los disruptores endocrinos que mas relevancia tiene por sus efectos en diferentes sistemas es el bisfenol A (BPA). Este producto tiene una acción estrogénica, pues es capaz de activar el receptor de los estrógenos; no obstante, puede afectar muchos otros receptores nucleares, como los receptores similares a los estrógenos (ERR, por sus siglas en inglés), el PPAR, los receptores tiroideos, entre otros. Todos los receptores nucleares son factores de transcripción inducibles por ligando, que regulan específicamente la expresión de genes objetivo implicados en el metabolismo, el desarrollo y la reproducción. Estos factores de la transcripción tienen una configuración similar y pueden aumentar la proliferación celular, como es el caso de los ERR en el tejido glandular mamario y los receptores de andrógenos en el tejido prostático.

## BPA y cáncer

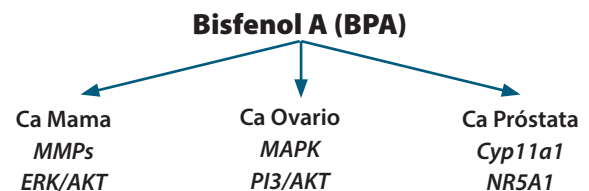
El BPA es un compuesto ampliamente utilizado en la vida diaria. Las principales fuentes de exposición al BPA incluyen el envasado de alimentos y el polvo, materiales dentales, equipos para el cuidado de la salud, el papel térmico, los juguetes y los artículos para bebés y niños. Los productos alimenticios son la

fuerza principal de exposición al BPA, que es, en un orden de magnitud, superior al de otras rutas. A pesar de que el efecto de los BPA está involucrado en múltiples vías de desarrollo neuronal, actividad tiroidea y metabolismo de lípidos y azúcares, nos centraremos en la evidencia sobre el riesgo de los BPA en la aparición de cáncer.

Dado el efecto estrogénico del BPA, se ha puesto en evidencia que este producto aumenta la proliferación de las células epiteliales de mama y, además, aumenta la proliferación de la matriz extracelular en las líneas celulares del cáncer de mama triple negativo; efectos similares se han observado en las líneas celulares del cáncer de próstata y de ovario (**Figura 1**). Estudios en ratas han puesto de manifiesto que las dosis subóptimas de BPA permitidas por el departamento regulatorio de los Estados Unidos pueden incrementar la presencia de células cancerígenas en mama, en la primera descendencia de las ratas durante el período de preñez.

Desde las diversas asociaciones científicas y la Asociación Colombiana de Endocrinología (ACE), hacemos una serie de recomendaciones para aumentar la comprensión de los efectos de los disruptores endocrinos, incluida la mejora del aumento de la investigación básica y clínica, invocar el principio de precaución y abogar por la participación de todos los interesados de manera individual y de la sociedad científica, en la comunicación y la implementación de cambios en las políticas públicas acerca de estos productos.

**Figura 1. Algunas de las modificaciones moleculares en las que se ha observado un efecto de BPA en la proliferación de algunos tipos de cáncer.**



Cyp11a1: enzima esteroidegénica; ERK/AKT: cinasa extracelular regulada; MAPK: cinasa miogénica; MMP: metaloproteinasas de la matriz; NR5A1: receptor nuclear 5A1; PI3/AKT: fosfoinositol 3-cinasas.

## Conferencia

# Riesgo de cáncer de mama y de trombosis venosa profunda con la terapia de reemplazo hormonal (TRH)

Alejandro Pinzón Tovar

---

Médico Internista de la Universidad Surcolombiana.  
Endocrinólogo de la Universidad Militar Nueva Granada, Colombia.  
Miembro de la Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo (ACE).  
Presidente Capitular Alto Magdalena, Asociación Colombiana de Medicina Interna.  
Endocrinólogo del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Huila.  
Docente de Medicina Interna – Endocrinología en la Universidad Surcolombiana.  
Director científico de Endho, Colombia.

---

Diferentes estudios han tratado de establecer si existe alguna relación entre el desarrollo del cáncer de mama o el riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (TEV) en las pacientes que reciben terapia hormonal. Los resultados de los estudios son controversiales y dependen de los esquemas y las vías de administración de los fármacos utilizados. Diversos grupos poblacionales poseen una susceptibilidad diferente; por ejemplo, en pacientes que padecen de insuficiencia ovárica prematura quienes reciben terapia estrogénica, no existe evidencia de riesgo incrementado de cáncer de mama cuando se les compara con mujeres saludables. En este grupo de personas, las revisiones actuales muestran un menor impacto sobre el desarrollo de cáncer de mama cuando se usa progesterona micronizada frente a los progestágenos sintéticos.

En las pacientes con insuficiencia ovárica prematura, el riesgo de TEV depende del tipo de estrógenos y progestágenos formulados. Los anticonceptivos orales con etinilestradiol sintético, que posee efecto de primer paso, influyen en los factores hemostáticos, que incrementan el riesgo de eventos tromboembólicos.

Para el TEV, en la Women's Health Initiative (WHI), la combinación de estrógenos equinos conjugados junto con el acetato de medroxiprogesterona mostró un incremento al doble del riesgo. Por su parte, el estradiol transdérmico no documentó el mismo riesgo. En el estudio francés ESTHER (*ESTrogen and THromboEmbolic Risk Study Group*), se observó un riesgo de 0,9 para el desarrollo de coágulos sanguíneos; además, estudios posteriores confirmaron este hallazgo con un efecto eventualmente nulo en la coagulación sanguínea, sin embargo, diferentes tipos de estrógenos proveen diferente riesgo. La comparación directa de estrógenos equinos conjugados con

medroxiprogesterona frente a la combinación estradiol con didrogesterona o estradiol con noretisterona fue asociada con un 44 % y 20 % menos riesgo para TEV, respectivamente. Los esquemas continuos o cíclicos de preparaciones orales combinadas se asociaron a un mayor riesgo comparado con aquellas que no usaron TRH; y las combinaciones que usaron estradiol con didrogesterona en ambos esquemas, se asociaron a un aumento del riesgo estadísticamente significativo, al igual que combinaciones de estradiol con noretisterona.

El riesgo es más alto con preparaciones con concentraciones mayores a 35 µg de etinilestradiol y progestinas de nueva generación (gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona y drospirenona) y los progestágenos sintéticos de segunda generación, como el levonorgestrel, poseen menor riesgo de TEV. Los esquemas de reemplazo fisiológico con esteroides sexuales que usan estradiol transdérmico y progesterona micronizada oral o vaginal son más seguros en comparación con los anticonceptivos orales para eventos tromboembólicos.

En términos generales, el riesgo de TEV es mayor con preparaciones orales que con el tratamiento transdérmico. Más de la mitad de las mujeres que han presentado un TEV eran mayores de 65 años, tenían comorbilidades como cáncer (21 % frente a 7 %), enfermedad cardiovascular (13 % frente a 9 %), enfermedad renal crónica (8 % frente a 5 %), infecciones respiratorias o urinarias (20 % frente a 10 %), cirugía o fractura de cadera (3,4 % frente a 0,3 %), admisión hospitalaria (7 % frente a 1 %) y uso de antidepresivos (24 % frente a 14 %).

Los estudios que valoran la TRH y el riesgo de cáncer de mama en mujeres que usan estrógenos equinos conjugados junto a acetato de medroxiprogesterona han mostrado un aumento en la incidencia de cáncer de mama invasivo en 24 % (*Hazard ratio* [HR]=1,24); sin embargo, el uso de estrógenos equinos conjugados solos por 5-9 años produjo una reducción estadísticamente significativa del 23 % (HR=0,77) en el cáncer de mama. Además, con esta terapia se observó una disminución del 63 % en la mortalidad por cáncer de mama y del 38 % en muertes por todas las causas, después de haberse diagnosticado cáncer de mama.

Al examinar la evidencia de estudios europeos que usan principalmente derivados del estradiol, más que estrógenos equinos conjugados, sin acetato de medroxiprogesterona o progestinas, la conclusión fue muy diferente. El uso de estradiol transdérmico solo incrementó el riesgo de cáncer de



mama en el 10 % de las mujeres, pero al combinarlo con progesterona disminuyó el riesgo de cáncer de mama en el 10 %.

Posiblemente, el área más crítica en cuanto al uso de TRH se da en pacientes oncológicas, para aliviar los síntomas de la menopausia. Diferentes estudios indican un incremento del riesgo relativo en la recurrencia del cáncer de mama después de diferentes esquemas de TRH, entre 2,0-3,6.

En el estudio LIFT (*Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone*), otras terapias como las que usan tibolona, un compuesto que es metabolizado a un isómero estrogénico, progestagénico y androgénico, mostraron una reducción significativa del riesgo para el cáncer de mama invasivo (*Odds ratio* [OR]=0,32). Sin embargo, su uso en sobrevivientes de cáncer de mama en el estudio LIBERATE (*Livial Intervention following Breast cancer; Efficacy, Recurrence, And Tolerability Endpoint*) fue detenido prematuramente debido a un incremento en la recurrencia de mismo cáncer, 15,2 % con tibolona frente a 10,7 % con placebo (HR=1,4). El riesgo de la tibolona

puede ser modificado por la presencia de receptores estrogénicos y por la terapia oncológica utilizada, y elevado con el uso de inhibidores de aromataza (HR=2,42) y análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) (HR=2,29), sin ser significativamente mayor para las que son receptores estrogénicos negativos (HR=1,15) y en aquellas tratadas con tamoxifeno (HR=1,25).

En cuanto a la mutación en el gen *BRCA*, aquellas que presentan mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* positivas con mamas intactas, la TRH puede ofrecerse a la edad de la menopausia natural (50 años), lo mismo que en aquellas a quienes se les realizó una mastectomía profiláctica sin presencia de cáncer de mama; si la paciente presenta cáncer de mama, la terapia está contraindicada. Datos recientes reportan que, en mujeres con mutación en el gen *BRCA1* después de ooforectomía profiláctica y mamas intactas, el riesgo de cáncer de mama se elevó con la TRH combinada de estrógenos y progestinas, pero el riesgo no incrementó con la terapia de solo estrógenos.

## Conferencia

# Uso de testosterona en el hipogonadismo masculino

Leyda Yormary Martínez

---

Médica Internista, Endocrinóloga, Andróloga.  
Miembro titular de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo y Miembro de la Sociedad Argentina de Andrología.

---

La testosterona es la hormona masculina más importante, ya tiene un impacto en casi todos los órganos; es esencial para el crecimiento, el desarrollo y el mantenimiento del fenotipo masculino durante toda la vida. Sus efectos biológicos son bien conocidos desde la antigüedad, mucho antes que fuera identificada como el agente activo. En 1935, fue aislada por Ernst Laqueur y sintetizada por Adolf Butenandt, desde entonces, la testosterona ha estado disponible para uso clínico. Durante 85 años, los preparados de testosterona han mejorado lentamente y ahora se puedan alcanzar niveles séricos fisiológicos. Actualmente, con el aumento de la esperanza de vida de los hombres en todo el mundo y el desarrollo de preparados adecuados de testosterona, ha aumentado el interés y la prescripción de esta.

La terapia de reemplazo con testosterona (TRT) es la principal opción de tratamiento para el hipogonadismo de cualquier origen. Después de la pubertad, no hay un límite de edad para iniciar su aplicación, pero debe existir una clara indicación basada en el cuadro clínico de hipogonadismo con una

evidencia bioquímica de la deficiencia de testosterona antes del inicio de la terapia.

El hipogonadismo no tratado puede producir efectos graves sobre la salud del varón; y la deficiencia androgénica grave puede causar osteoporosis y un mayor riesgo de fractura, pérdida de masa muscular (sarcopenia) y de función muscular, un aumento de la masa grasa principalmente visceral, disfunción sexual, falta de ánimo y energía e insulinoresistencia. Sin embargo, los beneficios de la TRT han sido demostrados solo en los hombres con niveles de testosterona por debajo del límite del espectro de los valores normales, en los que se evidencia una mejoría estadísticamente significativa en la función eréctil, el deseo sexual, la anemia, la densidad mineral ósea, la masa corporal magra y los síntomas relacionados con la depresión.

El objetivo del reemplazo con testosterona es alcanzar niveles fisiológicos de la hormona, inducir y mantener las características sexuales y corregir o aliviar los síntomas del hipogonadismo. Para ello, se busca mantener los niveles de testosterona en el tercio medio del rango fisiológico normal 450-600 ng/dL.

Previo al inicio de la TRT, se deben evaluar las contraindicaciones, los posibles riesgos y beneficios de la terapia con testosterona e involucrar al paciente en la toma de decisiones. Además, se debe realizar un seguimiento periódico, cuidadoso

y sistemático a los pacientes después de iniciado el tratamiento para evaluar el cumplimiento del tratamiento, la eficacia y la seguridad de la TRT, incluyendo análisis de laboratorio y evaluación del riesgo de cáncer de próstata, principalmente durante el primer año después de iniciada el tratamiento con testosterona.

Las contraindicaciones más importantes de la TRT son el cáncer mama y el cáncer de próstata, debido a que los andrógenos podrían tener un papel sobre el crecimiento de células tumorales; la presencia o sospecha de cualquiera de estos cánceres es una contraindicación absoluta para la terapia con testosterona. Otra contraindicación relevante es el deseo de fertilidad, en estos casos la testosterona suprimirá cualquier espermatogénesis residual. También se deben revisar otras contraindicaciones relativas, como las cardiovasculares y las relacionadas con el síndrome de apnea obstructiva del sueño.

En la actualidad, los distintos preparados de testosterona disponibles en el mercado son de administración oral, bucal,

transdérmica, subcutánea e intramuscular. Todas las presentaciones aprobadas tienen eficacia equivalente, normalización de los niveles de testosterona y mejoría de síntomas, pero difieren en su vía de administración, dosis, farmacocinética y perfiles de seguridad. El médico tratante debe tener suficiente conocimiento y una comprensión adecuada de las ventajas y desventajas de cada forma farmacéutica, y el paciente debería tener la oportunidad de participar activamente en la elección de la formulación de testosterona.

Se debe ajustar la dosis de la medicación hasta alcanzar los niveles séricos de testosterona normales. Debido a que la mejor guía para evaluar la eficacia de la TRT es la respuesta clínica, en los casos en los que los pacientes no experimenten una mejoría de los síntomas luego de alcanzar los niveles fisiológicos de testosterona, se debe suspender el tratamiento.