

MISCELÁNEOS

Controversias

Terapia androgénica en hombres:
pros (...para un consenso)

Oscar M. Alba

Endocrinólogo

Asociación Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo,
Bogotá.

Uno de los más recientes debates en el campo de la endocrinología ha sido el concerniente a la terapia androgénica en hombres en el llamado síndrome de hipogonadismo tardío que, para muchos acérrimos críticos en temas de salud humana, bien podría agregarse a la lista de las enfermedades por “medicalización”. Sin embargo, la terapia con testosterona es usada desde los años 40 (inicialmente de forma empírica, inyectable y aplicada en el consultorio del galeno), demostrando beneficio y bienestar en hombres con hipogonadismo evidente (primario o secundario). Posteriormente, con el conocimiento de sus efectos “saludables” y el avance del conocimiento de la fisiología/bioquímica gonadal masculina; se empezó a usar (y se usa todavía) como agente anabólico y de dopaje deportivo.

Desde los primeros estudios observacionales realizados en este campo, ha sido evidente la asociación positiva entre niveles de testosterona con masa muscular, desempeño muscular, función física, función sexual, función cognitiva, masa ósea y eritropoyesis; y asociación negativa con desenlaces metabólicos y cardiovasculares.

Quizá haya sido esto último lo que ha llevado en la última década a intentar su uso en población masculina de edad media y mayor que, sin tener un punto de inflexión definido en la merma de producción de testosterona, sí se presenta con niveles definitivamente bajos (testosterona total inferior a 300 ng/dL que es el límite inferior aceptado para hombres jóvenes) y presenta una clínica sugestiva definida con síntomas básicamente de disfunción eréctil, disminución de erecciones espontáneas, de la libido y de la actividad sexual.

En los últimos años, gracias también en parte al mercadeo de la industria farmacéutica, se ha incrementado el uso farmacológico de testosterona. Según estadísticas americanas, cuadruplicándose su uso desde el año 2000 y, lo que es más sorprendente, usada hasta en un 25% de las veces sin una medición de testosterona y un documentado cuadro de hipogonadismo. Ello ha llevado recientemente a un aumento en los niveles de alerta por parte de entidades regulatorias (por ejemplo la FDA) en lo que respecta a sus potenciales efectos nocivos y específicamente en el ámbito cardiovascular que, paradójicamente, es la primera causa de morbilidad en este grupo etáreo, si bien dichos efectos negativos no han sido demostrados con evidencia contundente, ya que están basa-

dos en estudios observacionales de cohortes, con limitaciones metodológicas. Se plantea, por consiguiente, la necesidad de diseñar y obtener una mejor evidencia clínico-epidemiológica para esta principalísima e importante inquietud.

Esta falta de evidencia sólida quizá explique la amplia variabilidad en el enfoque y manejo clínico del hipogonadismo tardío, así como divergencias con las guías de práctica clínica por parte de los endocrinólogos en una amplia variedad de países.

No debemos desconocer que, desde un punto de vista de evaluación cualitativa de la evidencia de las intervenciones experimentales con terapia de remplazo con testosterona (léase estudios clínicos controlados), la terapia androgénica en hombres con hipogonadismo tardío ha mostrado resultados definidos en lo que respecta a función física, como aumentos consistentes en masa muscular magra, función física y disminución de grasa corporal, función sexual como aumento de la motivación y satisfacción sexuales, y también en la frecuencia, duración y amplitud de erecciones nocturnas, variables óseas (aumento en densidad mineral lumbar) y anemia. Menos definidos han sido los resultados en cuanto a función cognitiva y puntajes de calidad de vida.

Por consiguiente, mientras tengamos disponible una mejor evidencia que procure ayudar a resolver las controversias en torno a la terapia con testosterona, deberíamos procurar encontrar un justo punto de equilibrio que podría consistir en una cuidadosa e individualizada selección y seguimiento de nuestros pacientes a quienes se la ofrecemos.

Encuentro con el experto

Abordaje diagnóstico:
tumores neuroendocrinos
gastroenteropancreáticos
funcionales

Luis Felipe Fierro Maya

Endocrinólogo, Bogotá.

Los tumores neuroendocrinos son un grupo heterogéneo de Neoplasias originadas en las células del sistema endocrino difuso, con un comportamiento biológico muy variable que depende, entre otras cosas, del grado de diferenciación tumoral y del momento del diagnóstico (enfermedad localizada versus enfermedad metastásica).

En general, hasta una tercera parte de los pacientes con tumores neuroendocrinos pueden tener síntomas relacionados

Tabla 1. Síndromes clínicos según el sitio del tumor primario

Órgano	Célula	Amina/ Hormona	Características clínicas
Páncreas	Beta	Insulina	Hipoglucemia hiperinsulinémica
	G	Gastrina	Síndrome de Zollinger Ellison
	Alfa	Glucagón	Dermatitis, diabetes mellitus, TVP
	Delta	Somatostatina	Síndrome inhibitorio
	VIP (D1)	Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	Síndrome de diarrea acuosa
	Células de los islotes	ACTH	Síndrome Cushing por ACTH ectópica
Yeyuno/íleon/ Colon derecho/ Apéndice	Enterocromafines	Serotonina	Síndrome carcinoide

con la secreción de una o varias hormonas por el tumor. En la **tabla 1** se resumen los principales síndromes clínicos según el sitio del tumor primario.

En esta presentación se tratarán únicamente los tumores neuroendocrinos funcionales pancreáticos e intestinales.

Tumores neuroendocrinos pancreáticos

A continuación se hace una breve revisión de los dos tipos de TNE pancreáticos más frecuentes.

Insulinoma: hipoglucemia hiperinsulinémica

La hipoglucemia hiperinsulinémica puede ser evidente durante un episodio sintomático espontáneo o durante un test de ayuno de 72 horas. Su diagnóstico se basa en la demostración de síntomas de neuroglucopenia y/o de activación simpática, en presencia de niveles de glucosa <45 mg/dL y niveles simultáneos de insulina > 3 mcU/mL o niveles de péptido C > 200 pmol/L (0,6 ng/ml) o niveles de proinsulina > 5 pmol/L, y ausencia de sulfonilureas en plasma u orina.

La detección de tumores <2 cm suele ser difícil mediante imágenes de tomografía computarizada o resonancia magnética de abdomen, con una sensibilidad menor al 60%. La ultrasonografía endoscópica es un método invasivo, operador dependiente, con una sensibilidad de casi el 90%. El test de estímulo con calcio de las arterias que irrigan el páncreas, seguido de la recolección de muestras en la vena hepática para la medición de insulina, y evaluar en qué territorio se produce una hipersecreción de insulina, tiene una sensibilidad cercana al 94%. Finalmente, la ecografía intraoperatoria (convencional o con transductores laparoscópicos) tiene una sensibilidad entre el 84 y el 100%.

En la mayoría de los casos, el tratamiento quirúrgico es curativo, pero en los casos de enfermedad metastásica no operable, el manejo médico está dirigido al control de la hipoglucemia (diazóxido, análogos de somatostatina, glucocorticoides) o al control tumoral (análogos de somatostatina - aSST, everolimus, capecitabina/temozolomida, terapia con radionúclidos - PRRT, embolización intra-arterial hepática -EIAH, entre otras).

Gastrinoma: síndrome de Zollinger-Ellison

El síndrome de Zollinger-Ellison es causado por la hipersecreción de gastrina por las células tumorales (pancreáticas o duodenales), que lleva a la hipersecreción gástrica de ácido clorhídrico, ocasionando dolor abdominal, úlceras pépticas, enfermedad por reflujo y diarrea.

El diagnóstico bioquímico se basa en la demostración de hipergastrinemia en presencia de pH gástrico ácido (< 2,0). En pacientes con niveles de gastrina entre 200 y menos de 1000 pg/ml se debería realizar un test de estímulo con secretina (secretina kabi, 2u/k/bolo endovenoso, con medición de gastrina a los 0, 2, 5, 10, 15, 20, 30 min, considerándose positivo si el delta de gastrina es mayor de 120 pg/ml).

Debido a que la secretina no está disponible en Colombia, una manera de aumentar la sospecha de gastrinoma consiste en descartar las causas no tumorales de elevación de gastrina, como uso de Inhibidores de bomba de protones, atrofia gástrica fundo-corporal (mediante biopsias de cuerpo y fondo gástricos, medición de anticuerpos anticélulas parietales, pH gástrico mayor de 4 o hipovitaminosis B12), y otras (*H. pylori*, falla renal, obstrucción del vaciamiento gástrico, antro retenido).

El control de los síntomas por hipersecreción de ácido se logra con inhibidores de la bomba de protones. El control tumoral puede lograrse con cirugía en los casos localizados o avanzados resecables y en los demás casos, con las terapias mencionadas anteriormente en la sección de insulinoma.

Tumores neuroendocrinos intestinales: síndrome carcinoide

El síndrome carcinoide ocurre cuando la serotonina, las taquicinas y las prostaglandinas secretadas por el tumor alcanzan la circulación sistémica, luego de evadir la inactivación hepática, por lo cual es muy raro encontrarlo en ausencia de metástasis hepáticas. Se caracteriza por diarrea (60-80%), ruborización (60-85%), dolor abdominal y enfermedad carcinoide cardiaca (20-30%).

La enfermedad carcinoide cardiaca se da por la presencia de placas fibrosas en las válvulas cardíacas derechas, con insuficiencia valvular o estenosis.

Las crisis carcinoides se presentan con rubor prolongado, broncoespasmo, arritmias, hipotensión arterial por vasodilatación y deshidratación; son causadas por la liberación súbita de las sustancias descritas a la circulación sistémica, provocadas por la anestesia o por procedimientos invasivos.

El diagnóstico bioquímico se basa en el hallazgo de niveles urinarios elevados del ácido 5-hidroxi-indol acético, un metabolito de la serotonina. Su sensibilidad es cercana al 100% y su especificidad del 85 al 90%, pero debe recolectarse con restricciones de alimentos ricos en triptófano para evitar falsos positivos.

El control sintomático se logra hasta en el 80% de los pacientes con el uso de aSST, pero algunos pacientes requieren el uso de terapias dirigidas a la reducción de la carga tumoral hepática como cirugía, EIAH o terapias sistémicas como quimioterapia o PRRT.

Simposio

How to manage men with borderline testosterone levels

Michael S. Irwig MD

Division of Endocrinology, George Washington University, Washington DC
Email: mirwig@mfa.gwu.edu

Significance of the clinical problem

Men are having their testosterone levels checked more than ever before. Part of this is due to hundreds of millions of dollars per year in direct-to-consumer marketing campaigns such as the television advertisements for “low T”. Those who watch these ads are led to believe that many of their symptoms, such as fatigue, lower libido or erectile dysfunction, are directly related to their serum testosterone levels. They are advised to have their testosterone levels checked and to “talk to your doctor.” Men often have their testosterone levels checked by their general practitioners and are then referred to endocrinologists for interpretation and management. Other men directly present to endocrinology practices to have their testosterone levels checked, often for non-specific symptoms such as fatigue and erectile dysfunction.

Among the many men who have their testosterone levels checked, a significant fraction turn out to have borderline low levels – levels just above the lower limit of the reference range. For example, using a common commercial laboratory (LabCorp) reference range of 348-1197 ng/dl, testosterone levels of 348-400 ng/dl could be considered borderline. There is little evidence to guide clinicians on the best management strategies for men with borderline testosterone levels. In the Endocrine Society’s clinical practice guideline entitled “*Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes*”, all of the recommendations were based upon low quality studies (n=11) or very low quality studies (n=21). For this reason controversy exists regarding the threshold for a low testosterone and when testosterone supplementation should be considered.

Barriers to optimal practice

One major barrier is that patients may incorrectly assume that their borderline serum testosterone levels are directly responsible for some of their symptoms, particularly low energy, lower libido, erectile dysfunction and depressed mood.

A second barrier is that patients may be reluctant or unable to manage co-morbidities such as obesity and depression. Clinicians often struggle to get their obese patients to successfully lose weight. In addition, there is a strong stigma associated with mental illness such as that many men with depression would rather not acknowledge it or seek help to manage it.

A third barrier is a lack of evidence from a large, long-term randomized control trial to see what the potential benefits and risks would be with testosterone supplementation for men with borderline testosterone levels. While testosterone may increase energy and libido, would it be at the cost of increased cardiovascular events and/or prostate conditions (i.e. BPH, prostate cancer)?

Approach to the management of men with borderline testosterone levels

Men need to be educated that many of their non-specific signs and symptoms are not related to their serum testosterone levels. The Boston Area Community Health (BACH) Survey beautifully illustrates this point. This cross-sectional study represented a diverse population (whites, blacks and Latinos) of 1413 men aged 39-79 years old. In this study men were considered to have low testosterone if a total testosterone was < 300 ng/dl or a free testosterone was < 5 ng/dl. Men were considered symptomatic if they had at least 1 of the more specific symptoms (such as low libido or osteoporosis) or at least 2 of the non-specific symptoms such as lethargy and depressed mood. When analyzing men under 50 years old, approximately 28% had symptoms of androgen deficiency and 22% had a low total testosterone. However, only 4% of the men had symptoms AND a low total testosterone AND a low free testosterone. This shows that many men with symptoms of androgen deficiency do not have low testosterone levels and that many men with low serum testosterone levels do not have symptoms.

According to the Endocrine Society’s clinical practice guideline, men should be considered for testosterone supplementation if they have 2 confirmed low testosterone readings in addition to signs and symptoms and no contraindications. Nonetheless, there is no clear agreement as to what constitutes a low testosterone level. The most recent edition encourages clinicians to use the lower limit of the reference range from their particular laboratory assay with a previous edition suggesting a cut point of 300 ng/dl. Those in clinical practice are aware that there have been significant shifts in assay reference ranges over the past several years. For example, at the large US commercial laboratory LabCorp the lower limit of the reference range for a total testosterone changed from 241 to 348 ng/dl.

Unfortunately, there are no large, long-term randomized control trials to assess the potential benefits and risks of testosterone supplementation in men with testosterone levels close to the lower limit of the reference range. For this reason the benefit to risk

ratio remains unclear and needs to be determined for different groups of men with different presentations and comorbidities.

Many young men with borderline testosterone levels may be under the assumptions of various myths. The first myth is that due to the decline of testosterone with aging, younger men have testosterone levels at the upper end of the reference range and that older men have levels at the lower end of the reference range. It turns out that the mean total testosterone for 40 year old men is less than 550 ng/dl in many studies. The second myth is that comparing testosterone levels from a few years apart can be used to conclude that a man's androgen status has been declining. Due to the pulsatile secretion of LH from the anterior pituitary, testosterone levels fluctuate throughout the day and one level in time cannot prove that a man's mean testosterone level has declined over time. Similarly, although mean testosterone levels are highest in the morning in a population of younger men, for a given man on a given day this may not be the case.

Low libido is considered to be one of the more specific symptoms of androgen deficiency yet libido is very poorly understood in humans. On a population level, it is true that men with higher libido scores tend to have higher levels of bioavailable testosterone. Nonetheless, there is a large degree of overlap among the plots of testosterone among men with different levels of libido. Libido turns out to be related to androgen levels but also to many other signals in the central nervous system. For example, excitatory factors include dopamine, norepinephrine and oxytocin. Inhibitory factors include serotonin, opioids and endocannabinoids.

Obesity is associated with lower total testosterone levels according to data from over 3,000 men aged 40-79 in the European Male Aging Study (EMAS). One mechanism is that obesity is associated with lower levels of SHBG which is the principal protein bound to total testosterone. Another mechanism is that obese men have greater conversion of testosterone to estrogen in adipose tissue that lowers testosterone via negative feedback. It therefore is advisable to obtain levels of SHBG and bioavailable testosterone in obese men as there may be discrepancies between a low total but normal bioavailable testosterone. In addition to obesity, low SHBG may be seen in hypothyroidism, androgen use, progestin use, glucocorticoid use and nephrotic syndrome. High SHBG may be seen in hyperthyroidism, HIV, hepatic cirrhosis, and use of estrogens or anticonvulsants.

Conclusions

- When managing patients with borderline testosterone levels, clinicians should consider.
- Educating men with borderline testosterone levels in the normal range about the mean levels and normal variability.
- Recognizing the non-specific nature of most symptoms of male hypogonadism.
- Uncovering the presence of depression and sleep apnea using simple validated screening instruments such as the Patient Health Questionnaire 9 and STOP-BANG Scoring tool.
- Managing obesity, depression and sleep disorders in conjunction with experts in these areas.

Encuentro con el experto

Hipertensión endocrina

William Alfredo Jubiz Hazbum

Internista Endocrinólogo, Cali.

Aunque en la mayoría de los pacientes con hipertensión no se encuentra una causa, es muy importante considerar factores endocrinos, los cuales pueden tratarse específicamente con curación en un buen número de pacientes. Se estima que de 6% a 10% de la población de pacientes con hipertensión tienen una causa endocrina. Considerando que hasta el 20% de la población es hipertensa, hay muchos pacientes con causa endocrina sin diagnóstico. Las siguientes entidades presentan hipertensión: síndrome de Cushing, aldosteronismo primario, feocromocitoma, hiperplasia suprarrenal congénita, terapia con anticonceptivos, hipertiroidismo e hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, acromegalia, estenosis de la arteria renal y pseudohiperaldosteronismo. En todas existe un examen de laboratorio específico. Para síndrome de Cushing la prueba de supresión con dexametasona, aldosterona y renina para aldosteronismo primario, metanefrinas urinarias permiten diagnosticar feocromocitoma, 17-OH-progesterona identifica los pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, T4 libre y TSH son útiles para evaluar la enfermedad tiroidea, calcio y PTH para hiperparatiroidismo, IGF1 para acromegalia, Doppler y angiografía permiten detectar una estenosis de la arteria renal y en pacientes con pseudohiperaldosteronismo se ordena aldosterona y renina plasmáticas. El tratamiento de estas entidades también es específico, siendo la cirugía uno de los medios más efectivos.

Encuentro con el experto

¿Qué exámenes pedir y cómo interpretarlos en cinco patologías endocrinas importantes?

Guillermo Latorre-Sierra

Internista Endocrinólogo, Medellín.

Introducción

Una de las mayores fortalezas de la endocrinología es que forma en el médico la capacidad de integración de todos los sistemas del ser humano, permitiéndole analizar su estado de salud de una manera holística. El siguiente caso clínico es una muestra de este enfoque clínico, en el que se entremezclan patologías endocrinas y metabólicas.

El caso clínico

Hombre de 45 años, casado, ingeniero agrónomo, que refiere cinco años de evolución de astenia, adinamia, intolerancia al frío, sobrepeso, baja tolerancia al ejercicio, somnolencia diurna, torpeza mental y motora, polidipsia y poliuria, piel seca y oscura, disminución de la libido y disfunción eréctil. Al examen físico, lo más relevante es la presencia de un hombre que aparenta al menos una década más de edad, con aumento de la cifosis dorsal; con frecuencia cardiaca en 54/minuto, con presión arterial de 130/95 mmHg, estatura 170 cm, peso 82,4 kg, IMC de 28,5 kg/m²; lipemia retinalis, leve macroglosia; bocio clínicamente difuso y grado 1-2/3 de la OMS; ruidos cardiacos alejados, sin soplos y sin hallazgos patológicos pulmonares, ni abdominales; con disminución del vello axilar y púbico para Tanner púbico 2-3/5 y orquidometría por Prader entre 15 y 20 mL bilateral (Tanner 4/5); reflejos aquilianos ++/+++ pero con una relajación lenta; y con piel bronceada, xerodérmica y pseudoicticiosa,

Las cinco patologías clínicas del paciente, su diagnóstico y la interpretación de las pruebas

- Hipotiroidismo:** Bioquímicamente se encontró una TSH en 3,5 uUI/mL (0,400 a 4,000), T4 libre en 0,40 ng/dL (0,8-1,8), anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales en el cuartil inferior del rango de referencia, no se realizó ultrasonido tiroideo, gammagrafía de tiroides, ni biopsia por aspirado tiroideo con aguja fina -BACAF-. Se diagnosticó un hipotiroidismo central. El paciente se manejó con levotiroxina sódica, manteniendo la TSH entre 0,500 y 2,000 uUI/mL y la T4 libre entre 1,20 y 1,40 ng/dL. Esta dosis se pudo disminuir y luego suspender, cuando se normalizó la función hipotalámica (ver adelante).
- Diabetes mellitus con dislipidemia:** Bioquímicamente se encontró: glucemias en ayunas de 145 y 170 mg/dL, hemoglobina glucosilada A1c por HPLC 7,5%, colesterol total 245 mg/dL, HDL 38 mg/dL, LDL no calculado 110 mg/dL y triglicéridos 450 mg/dL. Por la edad de aparición, la presencia de sobrepeso y la historia familiar se clasificó inicialmente como tipo 2 y se manejó con formulación nutricional y de ejercicio (cuando estuvo eutiroideo); además con 1.500 mg diarios de metformina.
- Osteoporosis:** Por la presencia de aumento de la cifosis dorsal y a pesar de la edad y el sexo, se sospechó una osteoporosis secundaria. En la densitometría ósea por DEXA se encontró un valor de T en -3,5 en L1-L4 y en -3,0 en cuello femoral, con un valor de Z en -2,5 en L1-L4 y en -2,0 en cuello femoral. La osteocalcina y los C-telopéptidos séricos estaban respectivamente en 2 ng/ml (1,1-10,8) y 200 pg/mL (70-543), calcemia corregida a la albúmina 8,1 mg/dL (8,7-10,3), fósforo 2,5 mg/dL (2,5-4,5), paratohormona en 105 pg/mL (15-54), 25-hidroxi-vitamina D3 en 8 ng/dL (30-100), creatinina sérica 0,85 mg/dL (0,8-1,2) y la calciuria 410 mg/24 horas (100-280 por peso ideal). Se concluyó que era una osteoporosis secundaria a la diabetes mellitus, al hiperparatiroidismo secundario y a la hiperparatiroidismo secundario y a la hipocalciuria idiopática. Por el alto riesgo de fractura ósea osteopórotica se inició manejo con 60 mg de denosumab cada seis meses, con 1.200 mg de calcio elemental, con 12,5 mg de hidroclorotiazida e inicialmente con 5.000 unidades de colecalciferol.
- Hipogonadismo:** Por los síntomas de disfunción sexual (libido y eréctil), con hallazgos físicos de estado hipogonádico, se pensó que había más que una disfunción eréctil por neuropatía y vasculopatía diabética y se encontró bioquímicamente: Testosterona total 2,1 mg/mL (2,80-8,80), LH 0,97 mUI/mL (1,24-8,62) y FSH en 2,5 uU/mL (3,4-15,8). Se concluyó que había un hipogonadismo hipogonadotrófico, por lo que se realizó una imagen por resonancia magnética simple y contrastada, con protocolo para región selar, que mostró hiperintensidad del hipotálamo.
- Hemocromatosis:** Por la presencia de hipotiroidismo e hipogonadismo centrales, con diabetes mellitus y osteoporosis en rango secundario, se sospechó una hemocromatosis hereditaria y se estudió bioquímicamente: Ferritina 980 ng/dL (40-260), hierro sérico 300 y 280 mcg/dl, porcentaje de saturación de la transferrina 72 y 65%; y estudio molecular para mutaciones del gen HFE estado homocigote para las mutaciones H63D y C282Y del gen HFE de la hemocromatosis. Se manejó con flebotomías, con el objetivo de mantener el porcentaje de saturación de la transferrina cercano al 20%.

Conclusión

Se presenta el caso de un paciente en la quinta década de la vida, que desarrolló un hipotiroidismo y un hipogonadismo centrales (hipotalámicos), una diabetes mellitus secundaria, una osteoporosis secundaria, todo originado en una hemocromatosis hereditaria, un hiperparatiroidismo secundario a una insuficiencia de vitamina D3 y a una hipercalcemia idiopática.

Simposio

Medición de la asociación de disruptores con enfermedad tiroidea

Ángela Liliana Londoño, Beatriz Restrepo Cortés,
Juan Farid Sánchez, Adolfo León Bayona, Patricia
Landázuri, Alejandro García Ríos

La deficiencia de yodo constituye un problema de salud pública a nivel mundial; se asocia a cretinismo, deficiencias intelectuales, bocio e hipertiroidismo en los adultos por bocio tóxico, mientras que el exceso de yodo conduce más a hipotiroidismo. Estudios recientes han encontrado asociación de niveles elevados de yodo en las personas con el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune -ETA-; se comporta el yodo como disruptor endocrino de la función tiroidea.

La prevalencia de hipotiroidismo aumenta con la edad, la prevalencia se estima entre 2%-8% y aumenta a 14%-18,2% cuando se considera el hipotiroidismo subclínico.

Desde 2003 se considera la yoduria como el mejor indicador para la medición del yodo, pero la prevalencia de bocio sigue vigente como una medida de la función. La yoduria es útil cuando se obtienen varias mediciones, dada la variabilidad de los resultados de acuerdo con la ingesta y hay quienes sugieren que varía con las estaciones; además es más útil como indicador poblacional que individual.

Aunque son muchos los factores asociados a la ETA, nuestros grupos de investigación se han concentrado en los últimos años en la búsqueda de factores relacionados con los elevados niveles de yoduria y el efecto de la misma sobre la enfermedad tiroidea.

En escolares entre 8 y 18 años se cuantificó deficiencia (por debajo de 100 mcg/L) en un 28,8% y se encontraron los niveles por encima de 200 mcg/L en 43% de los niños. En mujeres de 35 años y más, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue de 18,5%, niveles de yoduria por encima de 300 mcg/l en un 81,8% y anticuerpos antiperoxidasa positivos en 28,9%, con prevalencia significativamente más alta entre aquellos con hormona estimulante de la tiroides mayor a 10 mcUI/ml (O.R 3,2) pero sin relación con la yoduria.

Actualmente el mismo estudio se está realizando en población de agricultores porque los organoclorados y organofosforados se relacionan con desórdenes tiroideos.

Encuentro con el experto

Tratamiento de la disfunción eréctil de origen endocrino-metabólico

Ernesto Augusto Moscoso Martínez

Endocrinólogo, Bogotá.

Para mantener una función sexual adecuada se requiere una relación integrada de diferentes factores como el psicológico, emocional, neurológico, vascular y endocrinológico. Aunque la principal causa de la disfunción eréctil es de origen vascular, existen algunos trastornos hormonales que pueden desencadenar o agravar un cuadro de disfunción eréctil. Los problemas endocrinológicos y metabólicos aumentan con la edad, especialmente con la tercera edad, con un incremento en la prevalencia de obesidad y diabetes, conformando en muchos casos un síndrome metabólico.

Se han identificado varios mecanismos implicados en el daño endotelial en individuos con síndrome metabólico que son de importancia por el nexo con la disfunción eréctil. Está bien establecida la relación entre disfunción endotelial, resistencia a la insulina y el tiempo de evolución de la diabetes. La lesión endotelial puede ser multifactorial y progresiva, mani-

festándose por disfunción coronaria o peneana, inicialmente no tan notable, para hacerse con el tiempo de forma relevante, así mismo la afectación neurológica concomitante es responsable y la agrava. Se han reportado como factores de riesgo para la disfunción eréctil, la edad y el tiempo de evolución de la diabetes, así como el mal control de la glucemia y el sedentarismo. En el diabético es frecuente que coexistan otros factores de riesgo para la disfunción eréctil como la hipertensión arterial (así como algunos fármacos para su tratamiento), la dislipidemia y la obesidad.

En relación con lo anterior, la intervención médica, antes que todo debe intentar un tratamiento que elimine factores contribuyentes a la enfermedad vascular como son la hiperglucemia y el sedentarismo, así mismo el consumo de alcohol y el tabaquismo. Ahora bien, el tratamiento farmacológico de primera línea son los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa que incluyen: sildenafil, vardenafil y tadalafil. Estos inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa tipo 5, además de su excelente tolerancia y pocos efectos secundarios, mejoran la erección siempre que exista deseo y un adecuado estímulo sexual. Los efectos adversos más comunes pero poco relevantes son: cefalea rubor y dispepsia. Las contraindicaciones más importantes son: pacientes en tratamientos con nitratos donadores de óxido nítrico, con hipotensión arterial, insuficiencia hepática y antecedentes recientes de accidente isquémico vascular. Aunque no existen trabajos con rigor metodológico para determinar la respuesta de los diferentes fármacos inhibidores de la 5 fosfodiesterasa en pacientes con síndrome metabólico y diabetes, sí se ha documentado buena experiencia con vardenafil a demanda.

Si analizamos las diferentes causas hormonales podemos mencionar la hiperprolactinemia, las alteraciones de las hormonas tiroideas, alteraciones adrenales y el déficit de testosterona que juega un papel primordial en las alteraciones de la esfera sexual. En relación con la hiperprolactinemia, las disfunciones tiroideas y adrenales éstas deben tratarse como enfermedad de base. En cuanto al síndrome de déficit de testosterona y su relación con la disfunción eréctil ésta varía en la literatura entre un 5% y un 15%. La prevalencia en varones con disfunción eréctil aumenta con la edad y en función del nivel sérico establecido como criterio diagnóstico. Si se emplean para el diagnóstico los niveles séricos de testosterona libre en vez de la testosterona total, la prevalencia también es mayor, pudiendo aumentar en algunas series. En todos los casos, la evaluación inicial de los hombres con disfunción eréctil debe incluir una determinación de testosterona ya que ésta puede permitir detectar un número significativo de pacientes que pueden beneficiarse con terapia androgénica. Como mínimo debe evaluarse la testosterona total, aunque otros investigadores proponen la determinación de testosterona libre o biodisponible, pues también son necesarias ya que son las formas biológicamente activas.

Aunque la mayoría de los hombres jóvenes con hipogonadismo severo presentan disminución de la libido y disfunción eréctil, los estudios epidemiológicos en varones de edad avanzada no han podido demostrar de forma consistente una clara correlación entre los niveles séricos de testosterona total con la presencia y severidad de la disfunción eréctil.

Los estudios en los que se han evaluado los resultados del tratamiento sustitutivo con testosterona sobre la función eréctil en varones con niveles bajos de testosterona han proporcionado resultados variables. Probablemente en los pacientes con menor respuesta a la terapia sustitutiva con testosterona se debe a que coexisten otros factores etiológicos de disfunción eréctil, siendo en estos casos la disfunción eréctil multifactorial y no únicamente debido al déficit androgénico. Debido a esto en los casos de síndrome de déficit de testosterona en los cuales no se aprecia mejoría de la disfunción eréctil se puede iniciar tratamiento combinado con inhibidores de 5 fosfodiesterasa. Aunque es necesario un mayor número de estudios controlados, el tratamiento combinado parece ser un recurso adecuado para tratar pacientes con hipogonadismo que no responden a la monoterapia, ya sea ésta testosterona únicamente, o inhibidores de la 5 fosfodiesterasa.

Encuentro con el experto

Enfoque del paciente con hiponatremia

Freddy Niño Prato

Internista Endocrinólogo, Cúcuta.

La disminución del sodio sérico es la alteración electrolítica más frecuente en pacientes ambulatorios y hospitalizados, originando una gran morbi-mortalidad, debido a las alteraciones neurológicas con secuelas importantes que llevan a deterioro de su calidad de vida.

La incidencia de la hiponatremia intrahospitalaria es del 15 al 22% cuando ésta es menor de 135 mEq/L, con un rango de mortalidad de 7 a 60 veces mayor que los hospitalizados sin hiponatremia.

Factores que determinan la concentración de sodio:

- Tonicidad (también llamada osmolaridad plasmática) se refiere a la actividad osmótica de solutos que no cruzan fácilmente las membranas plasmáticas y que determinan la distribución de agua transcelular.
- $Osmolaridad\ plasmática = 2 (Na + K) + \frac{glucosa}{18} + \frac{BUN}{2,8}$ (valor normal entre 280 y 295 mOsmo/L.)
- La clínica depende de tres características:
 1. Grado de disminución del sodio sérico.
 2. Velocidad del desarrollo de hiponatremia. Principal determinante de las manifestaciones clínicas.
 3. Enfermedad neurológica concomitante.

Osmorregulación

Las neuronas contienen en su interior, electrolitos y osmólitos ideogénicos o cuerpos osmolares que se forman por aminoácidos. Estos elementos intracelulares le permiten al cerebro mantener el equilibrio entre la osmolaridad plasmática y la

osmolaridad cerebral. Ante una disminución de la osmolaridad plasmática, el cerebro inicia un proceso de *adaptación rápida* al liberar electrolitos de sus compartimentos intracelulares e intenta equilibrar las diferencias de osmolaridades. En caso de no alcanzar el equilibrio, el cerebro desarrolla un segundo proceso de *adaptación lenta* que consiste en la liberación de cuerpos osmolares, proceso que tarda 48 horas en realizarse.

La hiponatremia aguda es la disminución del sodio sérico que sucede en un lapso menor de 48 horas. Estos pacientes tienen manifestaciones clínicas de *encefalopatía hiponatémica* secundaria a edema cerebral.

La hiponatremia crónica es la disminución del sodio sérico que sucede en un lapso mayor de 48 horas y que habitualmente es asintomática (por adaptación cerebral lenta).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes, en orden decreciente, son: somnolencia, náuseas y mareo (con sodio sérico por debajo de 125 a 130 meq/L), vómito, cefalea, calambres musculares y estupor. Se puede tener, además, disminución de los reflejos osteotendinosos, estado de coma, convulsiones, edema pulmonar no cardiogénico, paro respiratorio, infarto cerebral y muerte (con sodio por debajo de 115 a 120 meq/L).

Evaluación

Historia clínica y examen físico completo: buscando causas de hiponatremia:

1. Pérdidas de fluidos, vómito, diarrea. Signos clínicos de pérdida de volumen: pérdida de turgencia de piel, baja presión venosa, hipotensión ortostática.
2. Baja ingesta proteínica o alta de líquidos hipotónicos.
3. Causas asociadas a SIADH.
4. Uso de medicamentos asociados a hiponatremia.
5. Edema: ICC, cirrosis, IRC.
6. Signos sugestivos de insuficiencia suprarrenal o hipotiroidismo.

Clasificación de hiponatremia

Hay dos tipos de clasificación para la hiponatremia con osmolaridad sérica baja (hipotónica):

1. En función a la secreción o supresión de ADH.
2. En función a la volemia.

Según niveles de ADH: Inhabilidad de suprimir la liberación de ADH:

- Verdadera depleción de vol: pérdidas TGI (vómito-diarrea) o pérdidas renales (tiazidas-diuréticos de asa)
- Disminución de la perfusión distal: bajo gasto por ICC- vasodilatación arterial por cirrosis
- Primaria (liberación incrementada de ADH) en SIADH

Según volemia

- Hipovolemia: pérdidas TGI o TGU
- Normovolemia: la mayoría asociadas a SIADH
- Hipervolemia: ICC o cirrosis

Manejo de hiponatremia

- Ante hiponatremia menor de 135 mEq/L, lo primero que se debe calcular es la osmolaridad sérica.
- Posteriormente se valora el estado del volumen.

cimiento, hipogonadismo y alteración de la conversión de T4 a T3 entre las principales.

Síntomas sugestivos de posible causa endocrinológica:

- Oligomenorrea
- Depresión
- Aumento o pérdida anormal de peso
- Hirsutismo
- Galactorrea
- Insomnio
- Pérdida de la memoria
- Disminución del interés en el sexo
- Disfunción eréctil

Algunos de los cuadros de origen endocrino más frecuente y que ameritan algunas anotaciones son:

Hipotiroidismo

Con una prevalencia que varía entre 0,1 y 2% y subclínico que va de 4 a 10% de los adultos.

En la fatiga el hipotiroidismo se ve involucrado en:

1. **Alteración cognitiva** (específicamente con niveles de T4 bajos)

Puede producir alteraciones en la plasticidad sináptica de las vías neuronales mediadas por el hipocampo dorsal, que son importantes para muchas funciones cognitivas.

2. **Neuropatía periférica**

Complejos proteína mucopolisacáridos dentro del endoneuro y perineuro, reducción del número de fibras mielinizadas grandes, desmielinización y degeneración axonal.

3. **Miopatía**

La T4 afecta el metabolismo energético del músculo y su déficit conduce a anormalidad en la glucogenólisis, metabolismo oxidativo mitocondrial, alterando a su vez la función.

El remplazo hormonal, por lo general, conduce a la resolución de los síntomas durante pocas a varias semanas. La debilidad puede recuperarse más lentamente, durante varios meses.

Insuficiencia adrenal

La mayoría de los pacientes presentan malestar crónico, cansancio, fatiga (agravada por el esfuerzo y que no mejora con el reposo en cama), debilidad, anorexia y pérdida de peso, síntomas gastrointestinales, hipotensión, alteraciones electrolíticas, y la hiperpigmentación (si es primaria).

El diagnóstico se basa en la medición de cortisol 8 am ACTH para determinar origen primario o secundario y ocasionalmente en cortisol posestimulación con ACTH cuando el primero no es conclusivo.

El tratamiento se basa en suplencia de corticoides con o sin mineralocorticoides si el origen es primario o secundario y la DHEAS podría tener uso limitado con posible beneficio en algunas mujeres.

Hipogonadismo

Se asocia a disminución de la libido, disminución de erecciones matutinas, pérdida de vello corporal, baja densidad

mineral ósea, ginecomastia, y testículos pequeños. Los síntomas como depresión, anemia, la fuerza muscular reducida y aumento de la masa grasa están frecuentemente presentes.

El diagnóstico paraclínico se basa en niveles bajos de testosterona y los valores de FSH, LH orientan a su etiología primaria o secundaria.

La testosterona se debe administrar sólo con un cuadro claro de hipogonadismo.

Menopausia

Clínicamente el síntoma cardinal es el "sofoco". Las mujeres pueden experimentar una serie de síntomas cuya asociación con la transición a la menopausia está bien establecida, incluidas resequeza vaginal, alteraciones del sueño, depresión, fatiga y alteración cognitiva.

Déficit de hormona de crecimiento

Infrecuente, con una prevalencia estimada de 350/millón. Las causas más comunes de déficit en el adulto son adenomas hipofisarios u otras masas de la silla turca.

Encontramos además: aumento de la grasa corporal, disminución de la masa corporal magra, un perfil metabólico adverso y baja masa ósea.

El beneficio de tratamiento con GH una vez documentado el déficit no es muy claro.

Conclusiones

- La fatiga como tema en consulta es muy frecuente
- El origen etiológico se encuentra sólo en 2/3 de los casos.
- El origen endocrinológico se puede sospechar en la anamnesis cuando se acompaña de otros síntomas asociados que permiten acercarse a la etiología de la enfermedad y su adecuado diagnóstico permite, en buena parte de los casos instaurar un tratamiento efectivo.

Simposio

Disruptores endocrinos en obesidad y tiroides

Beatriz Restrepo Cortés. PhD.

Licenciada en Química, MSc en Bioquímica. PhD en Ciencias Biomédicas.

Docente planta Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Quindío.

E-mail: beatrizrc@uniquindio.edu.co.

Grupo en Enfermedades Cardiovasculares y Metabólicas (GECAVYME).

Facultad Ciencias de la Salud, Programa de Medicina. Universidad del Quindío. Armenia.

Los disruptores endocrinos (DE) son todos aquellos compuestos químicos que presentan en común la propiedad de alterar el equilibrio del sistema endocrino de los organismos. Esta alteración provocada por los DE puede generarse mediante el bloqueo de la acción hormonal por competición con

el receptor hormonal, suplantación o mimesis de las hormonas endógenas, que producen aumento o disminución de los niveles en la actividad hormonal.

Dada la importancia de la hormona tiroidea (HT) en la fisiología humana y sus efectos a lo largo de la vida, este trabajo pretende hacer una revisión de los productos químicos ambientales que interfieren con la capacidad de la hormona tiroidea para realizar sus funciones, de igual manera revisar productos químicos ambientales relacionados con obesidad y diabetes.

Hay una lista muy grande de productos químicos ambientales que pueden causar una reducción en la circulación de los niveles de hormonas tiroideas en humanos y animales de experimentación, no todos producen bocio, pero reducen las concentraciones séricas de las hormonas tiroideas. Muchos de estos productos químicos pueden interferir directamente con la inhibición de la absorción de yodo en la membrana celular del tirocito a través del bloqueo del transportador NIS, la inhibición de la síntesis vía tiroperoxidasa, unión de la proteína de transporte (TTR) en el torrente sanguíneo, alteración del catabolismo hepático fase 2, metabolismo glucuronil transferasa de T_3 y T_4 , alteración del metabolismo de T_4 regulada por desyodasas, alteración del transporte a través de las membranas celulares y alteración de receptores celulares (receptor de TSH), mecanismos que en su mayoría se han evaluado en modelos animales. Su efecto como disruptores endocrinos interfiere con estos mecanismos de acción de las HT que producen efectos adversos en el individuo y en una población.

Contaminantes orgánicos persistentes en compuestos lipofílicos o compuestos químicos utilizados como productos de cuidado personal y del hogar, a saber: almizcles, ftalatos,

parabenos y compuestos alquilfenoles; productos químicos de uso para el hogar, o productos de cuidado personal y plásticos producen una alta exposición en la vida diaria y son llamados obesógenos. Todos estos productos viajan con los lípidos y se acumulan principalmente en el tejido adiposo. Se han propuesto diferentes modos de acción de obesógenos, algunos actúan sobre el número o tamaño de las células grasas, hormonas que afectan el apetito, la saciedad o el metabolismo energético, produciendo una mayor susceptibilidad que podría influir en la etiología de la diabetes y obesidad. Diversos estudios han mostrado un potencial adipogénico de los parabenos en varios almizcles, compuestos como ftalatos y bisfenol A, que los han señalado como primera línea de candidatos con posibles efectos relacionados con el desarrollo de enfermedades metabólicas.

Existen evidencias en estudios en animales de experimentación –tanto *in vitro* como *in vivo*, pero muy pocas en humanos– del efecto obesógeno de estas sustancias que actúan activando el receptor nuclear del factor proliferador del peroxisoma (PPAR- γ) que regula el desarrollo del tejido adiposo.

Este estudio pretende hacer una revisión de la potencia de estos compuestos químicos ambientales que interactúan con mecanismos claves en el metabolismo de la tiroides y obesidad. La incidencia de enfermedad tiroidea aumenta considerablemente en todo el mundo, particularmente el cáncer de tiroides y la tiroiditis autoinmune, de igual manera el número de personas con diabetes tipo 2 (DM2) y sobrepeso aumenta a nivel mundial, convirtiéndolas en uno de los retos más importantes de salud pública en todas las naciones. Por ello, es importante comprender la asociación de agentes ambientales con disfunción tiroidea y metabólica que pueden ser utilizados para reducir el riesgo de estas patologías en la población.