

SUPLEMENTO ESPECIAL
SOCIEDAD PUERTORRIQUEÑA
DE ENDOCRINOLOGÍA Y DIABETOLOGÍA
(SPED)



Puerto Rican Endocrinology and Diabetes
Semiannual Convention and Osteoporosis Course
Honoring Dr. Lillian Haddock
Friday December 12 to Sunday December 14, 2014
The Ritz-Carlton, San Juan

Accreditation: 12 credits AMA PRA Category 1 Credits for physicians has been requested to Puerto Rico Board of Licensing and Medical Disciplines and 12 CME credits for nurses, nutritionists, pharmacists has been requested to their respective Board of Licensing through The Ponce School of Medicine & Health Sciences. Physicians and other health professionals should claim only the credits commensurate with the extent of their participation in the activity. The Ponce School of Medicine & Health Sciences is accredited by the Puerto Rico Board of Licensing and Medical Disciplines with the provider No. 016-FB 15-JLDM.

For information: Educational Partners & Coaching.: 787.646.0780

Mensaje de la presidenta de SPED

Reciban un saludo de parte de la Junta de la Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología (SPED).

La SPED tiene como misión la educación a los profesionales de la salud, así como a la población en general. En este volumen de Galenus se exponen temas como los desórdenes tiroideos (“Etiología y manejo del hipo e hipertiroidismo”, por la Dra. María de Lourdes Miranda), así como la “Testosterona y mortalidad: seguridad cardiovascular con el uso de reemplazo de testosterona” (pros y contras del uso de la testosterona, por el Dr. Jorge De Jesús); “Nuevos tratamientos para la obesidad”, por el Dr. Luis Raúl Ruiz; y “Más allá del control glucémico”, donde pongo énfasis en el manejo del sobrepeso y la obesidad como piedra angular en el tratamiento de la diabetes de acuerdo con las recomendaciones del algoritmo del año 2013 de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE, por sus siglas en inglés).

También los exhortamos a participar en las actividades pautadas para los meses de noviembre y diciembre. En noviembre estaremos celebrando el Mes de la concienciación de la diabetes. El 14 de noviembre “encenderemos” a Puerto Rico de azul, que es el color del símbolo de la diabetes adoptado por la Federación Internacional de Diabetes, que representa el cielo que nos une. El Senado de Puerto Rico se unirá a este encendido que se llevará a cabo junto a otras entidades. Ese día habrá clínicas de salud, así como educación al público en general, y culminará con el encendido del Capitolio a las 7 de la noche y con un concierto amenizado por la Banda de Concierto de Puerto Rico. El 16 de noviembre celebraremos un Endo para médicos y otros profesionales de la salud en el Hotel Intercontinental. El tópico sera: “Managing the Patient with Diabetes: A Practical Approach for the Primary Care Physician”.

Durante el fin de semana, del 12 al 14 de diciembre, celebraremos nuestra convención en el Hotel Ritz Carlton, en Isla Verde. En ella se tratarán temas sobre la bomba de insulina y el monitoreo continuo de glucosa; osteoporosis y el manejo de diabetes en el siglo 21.

Esperamos contar con la participación de todos ustedes: nuestros colegas.

Horidel Febo, MD

Presidenta, Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología



Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología
 PO Box 364208
 San Juan, PR 00936-4208

Puerto Rican Endocrinology and Diabetes Semiannual Convention and Osteoporosis Course Honoring Dr. Lillian Haddock

Friday December 12 to Sunday December 14, 2014
 The Ritz-Carlton, San Juan

Friday, Dec 12	Insulin Pump and CGM Workshop	Moderator: Horidel Febo, MD
4:50 -5:00 pm	Welcome	Horidel Febo, MD
5:00-5.45 pm	Patient Selection, Insurance Processing and Start-Up	Carlos Leyva, MD
5:45-6.30 pm	Advancing Insulin Pump Therapy, Software and CGM Functionalities	Aurora Alcántara, MD
6:30-7:30 pm	Hand-On Practice	C. Leyva, MD and A. Alcántara, MD
7:30 pm	Exhibits' Opening Cocktail and Dinner	

Saturday, Dec 13	Controversies in Endocrinology	Moderator: Angel Comulada, MD
8:00-8:40 am	Testosterone Therapy Safety in Cardiovascular Disease	Jorge De Jesús, MD
8:40-9:20 am	Assessing Cancer Risk and Deciding When to Operate a Patient with Thyroid Nodules	Vilma Rabell, MD
9:20-9:30 am	Questions and Answers	
9:30-10:15 am	Coffee Break & Networking at Exhibits	

Saturday, Dec 13	Osteoporosis Course Honoring Dr. Lillian Haddock	
10:15-11:15 am	Bone Fragility in the Patient with Chronic Kidney Disease: Evaluation and Management	Tom Nickolas, MD, MS
11:15-12:15 am	Controversies in Pharmaceutical Management of Osteoporosis	Pauline Camacho, MD
12:15-1:15 pm	What's new in osteoporosis including future therapies	Lillian Haddock, MD
1:15-1:30 pm	Questions and Answers	
1:30-2:00 pm	Lunch	
2:00 pm	Annual SPED Meeting	

Sunday, Dec 14	Diabetes in the 21 st Century	Moderator: Harry Jiménez, MD
8:00- 8:40 am	Management of the Adolescent with Type 2 Diabetes Mellitus	Yanira Pagán, MD
8:40-9:20 am	GLP-1, DPP-4 or SGLT-2 Inhibitors as add-on to Insulin Therapy	Margarita Ramírez,MD
9:20-10:00 am	Managing Hyperglycemia on the In-Patient Setting	César H. Trabanco, MD
10:00-10:15 am	Questions and Answers	
10:15-11:00 am	Coffee Break & Networking at Exhibits	
11:00-11:40 am	Paradigms in the Treatment of Dyslipidemia	José García Mateo, MD
11:40-12:20 am	New Options in the Treatment of Obesity	Myriam Allende, MD
12:20-1:20 pm	Incorporating Novel Diabetes Therapies into Your Practice	Robert A. Vigersky, MD
1:20-1:30 pm	Questions and Answers	
1:30-2:30 pm	Lunch	

Registration Fees	Received before Nov 18, 2014	Received after Nov 18, 2014
<input type="checkbox"/> SPED Member with membership up-to-date.	No charge	No charge
<input type="checkbox"/> MD or OD (Scientific sessions, meals and snacks during lectures on Dec 13 & 14, 2014.	\$ 50.00	\$ 75.00
<input type="checkbox"/> Diabetes Educators, Dietitian, Pharmacists or RN Scientific sessions, meals and snacks during lectures.	\$ 25.00	\$ 50.00
<input type="checkbox"/> Endocrinology Fellow or Internal Medicine or Pediatric Resident in a PR ACGME accredited program with proof supplied at registration.	No charge	\$ 50.00

SPED
 PO Box 364208
 San Juan, PR 00936-4208
 Email: lisagonzalez1@gmail.com
 Tel: (787) 646-0780 (Educ. Partners)

A special group rate at the Ritz-Carlton of \$189.00 per room per night, plus taxes and resort fees, has been negotiated. Please contact Mrs. Sonia Ortiz at soniaortizsantos@hotmail.com if interested to book as part of the group.

Desórdenes tiroideos: Una breve revisión del hipo- y del hipertiroidismo



María de Lourdes Miranda, MD

Especialista en Endocrinología
Programa de Medicina Interna,
Hospital Municipal de San Juan, PR

Los desórdenes de la glándula tiroides son relativamente comunes en nuestra población. Tanto el manejo del hipotiroidismo como el del hipertiroidismo requieren de un diagnóstico preciso para poder escoger la mejor opción terapéutica. Resumimos sus causas más comunes y algunas opciones terapéuticas.

A. Hipotiroidismo

El hipotiroidismo puede resultar de un defecto en algún nivel del eje hipotálamo-pituitaria-tiroides; lo más común es la enfermedad primaria tiroidea.

Causas frecuentes de hipotiroidismo

- **Tiroiditis autoinmune crónica (Hashimoto):** es la causa más común en áreas con suficiente yodo y es más prevalente en mujeres. Se debe a la destrucción autoinmune del tejido. El 90% de los casos tiene anticuerpos contra tiroglobulina o peroxidasa tiroidea. Puede presentarse con bocio o una tiroides atrófica, y lleva a una pérdida gradual de función. En pacientes con hipotiroidismo subclínico el síndrome de hipotiroidismo ocurre en un 5% por año. Se asocia a polimorfismo en los genes para HLA, receptores de antígenos T-cell y otros inmunomoduladores, lo que sugiere una susceptibilidad genética. No hay factores de riesgo ambiental bien definidos, pero sí evidencia que asocia este desorden con una ingesta alta de yodo en regiones de bocio endémico;
- **Tiroidectomía:** unas 2 a 4 semanas después de una tiroidectomía total se desarrolla hipotiroidismo y, en casos de tiroidectomía subtotal, este tiempo varía;
- **Terapia con I-131:** suele causar hipotiroidismo en el primer año y en los demás se desarrollará en razón de 0.5 a 2% por año;
- **Radiación externa del cuello:** una dosis de 2500 rads va a causar hipotiroidismo de forma gradual y dependiendo de la dosis.
- **Yodo:** tanto el exceso como la deficiencia de yodo pueden causar hipotiroidismo. La deficiencia de yodo

es rara en Norteamérica y Puerto Rico, por tener sal yodada. Pero dos billones de personas en el mundo viven en áreas donde la ingesta de yodo es menor de 100 mcg/día. Un exceso de yodo puede inhibir la organización y síntesis de T4 y T3. Pacientes con enfermedad autoinmune no pueden escapar a este efecto y desarrollan hipotiroidismo;

- **Medicamentos:** los pacientes que usen etionamida, litio, amiodarona, interferon alfa o interleukina 2 deben ser monitoreados para hipotiroidismo;
- **Enfermedad infiltrativa:** tiroiditis de Reidel, hemocromatosis, escleroderma, leucemia y cistinosis son causas raras de hipotiroidismo;
- **Hipotiroidismo en niños:** la causa más común es agenesia o disgenesia de la tiroides; y
- **Hipotiroidismo transitorio:** puede ocurrir en mujeres con tiroiditis postparto o en tiroiditis subagudas, y puede durar desde semanas hasta seis meses.

Características clínicas

Suele haber cansancio, intolerancia al frío, piel seca, mialgias, somnolencia e irregularidades menstruales. Al examen físico se puede identificar bocio, bradicardia, hipertensión y un retraso en la fase de relajación de los reflejos tendinosos profundos.

Diagnóstico

El hipotiroidismo primario se diagnostica con un nivel de TSH elevado y un nivel de T4 libre bajo. El hipotiroidismo central presenta un T4 libre bajo con un TSH bajo o inapropiadamente normal. Ha habido controversia con relación a cuál es el límite de TSH normal. Las guías de American Thyroid Association establecen que sea 4.2 mU/L. En gestantes se recomiendan valores más bajos (menor a 2.5 mU/L en el primer trimestre). Algunos pacientes tienen anticuerpos antitiroideos con T4 y TSH normales. Estos tienen tiroiditis autoinmune y, por lo tanto, mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo, por lo que deben controlarse anualmente.

Hipotiroidismo y embarazo

El hipotiroidismo no tratado en el embarazo puede afectar al feto y a la madre. Puede haber abortos espontáneos, parto prematuro, preeclampsia, hipertensión, hemorragias postparto y alteración en el desarrollo intelectual y psicomotor del niño. Si hay anticuerpos anti TPO, aumenta el riesgo de aborto.

Tratamiento

El tratamiento de elección es L-tiroxina sintética. Hay varias formulaciones con diferencias en su biodisponibilidad, por lo que preferimos mantener la misma formulación y evitar el genérico por el potencial de intercambio frecuente por la farmacia. La dosis de reemplazo suele ser de 1.6 mcg/kg/día.

Se debe reevaluar el TSH a 4 a 8 semanas de iniciar el tratamiento. En gestantes, se debe monitorear el TSH cada mes en la primera mitad del embarazo ya que pueden requerir ajustes en la dosis y mantener los valores de TSH en el rango recomendado (2.5 mU/L el primer trimestre, 3 y 3.5 mU/L en el segundo y tercer trimestre). Pacientes con hipotiroidismo preexistente que planean un embarazo deben ajustar su TSH preconcepción a menos de 2.5 mU/L. Estas gestantes suelen requerir aumentar la dosis de tiroxina en un 30%. Las gestantes con anti TPO positivo y TSH sobre 2.5 mIU/L deben recibir L-tiroxina.

Pacientes envejecientes con enfermedad cardiaca se deben tratar conservadoramente. La hormona tiroidea puede aumentar la demanda de oxígeno y hay mayor riesgo de angina, infarto o arritmias cardiacas. Se recomienda comenzar en estos con 25 mcg/día.

Se recomienda tomar la L-tiroxina en ayunas pues su absorción disminuye con alimentos y dietas altas en fibra. Hay varios fármacos que pueden interferir en su absorción como colestiramina, omeprazole, lansoprazole, carbonato de calcio, sulfato ferroso o sucralfate (se recomienda separarlas en 4 horas).

Los estudios para evaluar la combinación de L-tiroxina con L-trirotironina no han demostrado que esto ofrezca un beneficio. Una excepción podrían ser pacientes con un subtipo de deiodinasa-2 diferente.

B. Hipertiroidismo

El hipertiroidismo tiene una prevalencia del 1.3% y es más común en las mujeres.

Causas frecuentes de hipertiroidismo

- La enfermedad de Graves es la causa más común. Es un desorden autoinmune que resulta de la producción de anticuerpos contra el receptor de tirotropina, los cuales estimulan el crecimiento de la glándula y el aumento en la síntesis y liberación de hormona tiroidea. Eventos estresantes pueden ser el factor precipitante. Además, se caracteriza por el desarrollo de oftalmopatía y mixedema pretibial;
- Hashitoxicosis, en pacientes con enfermedad de Hashimoto con síntomas de hipertiroidismo al inicio y que posteriormente progresan a hipotiroidismo;
- Adenoma tóxico, por hiperplasia focal de células foliculares que funcionan independientemente de la regulación de TSH. La causa más común son mutaciones del gen que codifica el receptor de TSH;
- Hipertiroidismo inducido por yodo: es raro, pero puede ocurrir después de recibir carga de yodo (en medios de contraste o fármacos como amiodarona);
- Enfermedad trofoblástica: en mujeres con mole hidatidiforme o coriocarcinoma u hombres con tumor testicular de las células germinales;
- Tumores de pituitaria que producen TSH. Suelen ser macroadenomas (inducen bocio e hipertiroidismo);
- Tiroiditis subaguda, con un periodo transitorio de hipertiroidismo, seguido de hipotiroidismo. Puede ser inducida por virus, toxicidad química, tiroiditis por radiación o por otros fármacos; y
- *Struma ovarii*: presencia de tejido tiroideo en un tumor de ovario.

Manifestaciones clínicas

El hipertiroidismo se presenta con sudoración, onicólisis, prurito y signos cardiovasculares como taquicardia, hipertensión sistólica, fibrilación atrial; puede haber fallo congestivo. Hay pérdida de peso por aumento del metabolismo basal. Los cambios del comportamiento pueden ir desde la ansiedad hasta la psicosis. En la enfermedad de Graves puede haber inflamación muscular extraocular con proptosis y edema periorbital (más común en fumadores).

Diagnóstico

Los pacientes con hipertiroidismo primario tienen un TSH bajo. Se requiere un nivel de T4 libre o T3 libre. La mayoría de hipertiroideos tiene T3 y T4 elevados (en hipertiroidismo subclínico pueden ser normales).

Tratamiento

El fármaco de elección para el hipertiroidismo es

metimazol, excepto en embarazadas en el primer trimestre, en tormenta tiroidea o en una reacción adversa previa al medicamento, en cuyo caso se utiliza propilthiouracil. El propilthiouracil puede causar fallo hepático, por lo que se restringe su uso. La meta del tratamiento es lograr un estado de eutiroidismo. Luego se puede decidir entre tratamiento de ablación con yodo radioactivo, cirugía o continuar el fármaco por un periodo más prolongado. Estas alternativas son igual de efectivas, por lo cual el paciente debe participar en la toma de decisión. El uso de bloqueadores beta se inicia tan pronto se hace el diagnóstico de hipertiroidismo para controlar los síntomas adrenérgicos. Esto está contraindicado en pacientes asmáticos que pueden utilizar bloqueadores de los canales de calcio. En hipertiroideos severos o alérgicos a tiamidas se puede usar el agente de contraste ipodato de sodio, el cual es un potente inhibidor de la conversión de T4 a T3.

El yodo radiactivo es bien tolerado y sus complicaciones son raras. El propósito del tratamiento es proveer al paciente suficiente radiación para dejarlo hipotiroideo.

Estudios a largo plazo no han demostrado un aumento en el riesgo de malignidad después de utilizarlo.

En caso de cirugía, el paciente debe tratarse hasta lograr eutiroidismo. De lo contrario, puede precipitarse una tormenta hipertiroidea durante la cirugía. El procedimiento de elección es una tiroidectomía total, cuya razón de recurrencia es de 0%. Luego de la cirugía estos pacientes reciben levotiroxina; el TSH se debe controlar anualmente. 

Referencias

- Huber G, *et al.* Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Met.* 2002, 87(7):3221.
- Boukis MA *et al.* Thyroid hormone and immunological studies in endemic goiter. *J Clin Endocrinol Met.* 1983: 57(4):859
- Stagnaro-Green A, *et al.* Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy. *Thyroid* 2011; 21(10):1081.
- Garber J, *et al.* Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. *Thyroid* 2012;22(12): 1200.
- Bahn R, *et al.* Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid* 2011;21(6): 593.
- www.UPTODATE.com.



Wilma Virella Santana, MD, MS, FCAP, FASCP
Certificada por el College American of Pathologists
para FNA guiados por sonografía



Víctor J. Carlo Chévere, MD, FCAP, ECNU
Subespecialista Certificado en Citopatología
por el American Board of Pathology
Certificado en Sonografía de Cuello por el
American Association of Clinical Endocrinologists

Clínica de Aspiración por Aguja Fina

- Niveles de Tiroglobulina en ganglios linfáticos para detección de metástasis
- Pruebas moleculares en casos indeterminados, con previa consulta
- Sólo PR Pathology cuenta con dos Citopatólogos Certificados y Facultad Médica Subespecializada
- Citas en corto tiempo y prontitud en los resultados
- Evaluación al momento para adecuacidad
- Radiólogos certificados en sus facilidades, para consultas
- Sedación para pacientes pediátricos, de ser necesario

Seguimos ampliando nuestras facilidades:

Pavia Breast Imaging Center
617 Calle M. Fernández Pavia
San Juan, PR 00909

Hospital Metropolitano Guaynabo
Carr. 21 #1785 Las Lomas
Guaynabo, PR 00928

Hospital de Niños San Jorge
258 Calle San Jorge
San Juan, PR 00912

Para citas favor de llamar al: Tel. 787-726-5486
www.prpathlab.com

Más allá del control glucémico

Horidel Febo, MD

Especialista en Endocrinología
Presidenta, Sociedad Puertorriqueña de
Endocrinología y Diabetología



Sobrepeso y diabetes mellitus tipo 2

El sobrepeso y la obesidad están íntimamente relacionados con la diabetes mellitus tipo 2. Entre el 80 y el 90% de las personas con diabetes tipo 2 están obesas o con sobrepeso. Entidades como la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE, por sus siglas en inglés) y la Asociación de Diabetes Americana (ADA) recomiendan el manejo del sobrepeso y la obesidad como piedra angular en el tratamiento de la diabetes tipo 2 para prevenir la morbilidad y mortalidad asociadas a la misma. El sobrepeso y la obesidad están definidos en base al índice de masa corporal (IMC) en kg/m^2 ; entre 25 y 29 kg/m^2 se considera sobrepeso y sobre 30 kg/m^2 es obesidad.

IMC y complicaciones asociadas

El nuevo algoritmo de la AACE de 2013 para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 se basa en una terapia individualizada, así como en la evaluación del IMC y en las comorbilidades asociadas como son la dislipidemia y la hipertensión, entre otras¹. Este recomienda, como manejo inicial, cambios en estilos de vida en todo paciente con $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$. El mismo incluye un programa multidisciplinario donde se enfatizan cambios en los patrones alimentarios, aumento en la actividad física, disminución del consumo de alcohol, cesación de fumar, evaluación de la calidad y cantidad del sueño, y reducción del estrés; el énfasis en el manejo está centrado en el IMC y en las complicaciones asociadas al mismo, en lugar del IMC solamente.

Alternativas terapéuticas

La presencia de complicaciones determina el tipo de terapia a ofrecer: Esta puede ir desde los medicamentos

para disminuir el peso hasta las diferentes modalidades de intervenciones quirúrgicas.

Diferentes estudios han demostrado que perder tan solo un 3% de peso puede mejorar los índices de control glucémico.

Opciones medicamentosas

El uso de medicamentos como el *Orlistat*, que es un inhibidor de la lipasa pancreática que reduce la absorción de la grasa ingerida, así como la fentermina, el lorcaserín y la fentermina/topiramato ER (acción prolongada) pueden considerarse en pacientes obesos o con sobrepeso. Los últimos tres medicamentos están indicados en pacientes con IMC sobre 30 kg/m^2 , o sobre 27 kg/m^2 cuando hay comorbilidades (hipertensión, dislipidemia o diabetes).

Tanto el lorcaserín como la fentermina/topiramato ER fueron recientemente aprobados por la FDA para bajar de peso. El lorcaserín es un agente agonista selectivo de serotonina (5 HT_{2C}) que disminuye la ingesta de alimentos a través del sistema "POMC" de las neuronas. Al ser un agonista selectivo, no se espera que produzca valvulopatías como sucedió con la fenfluramina agonista no selectiva de los receptores 5HT_{2A}, 5HT_{2B} y 5HT_{2C}.

El *Bloom DM Trial (Behavioral Modification & Lorcaserin for Obesity and Overweight Management in Diabetes Mellitus)*⁽²⁾ evaluó el uso de dos diferentes dosis de lorcaserín en pacientes con diabetes tipo 2. El estudio demostró que la HbA_{1c} fue reducida en aproximadamente 1% (0,9% dos veces al día y 1% en una dosis diaria). Hubo una reducción de más de 5% en los pacientes

que utilizan lorcaserín vs. placebo. La combinación de fentermina/topiramato ER fue aprobada en 2012. Este medicamento combina los efectos sinpatomiméticos de supresión del apetito provocado por la fentermina con la propiedad de saciedad prolongada producida por el topiramato.

El uso de ambas drogas combinadas permite una disminución en la dosis de ambos mitigando los efectos secundarios. En el estudio SEQUEL⁽³⁾ la combinación de ambos medicamentos redujo la HbA1c entre un 0,2% y 0,4%. También se están estudiando otros fármacos para ayudar a la disminución de peso. Estos son el liraglutide (agonista del receptor GLP-1), que está en fase 3 de investigación, a una dosis de 3 mg/día, así como la combinación del bupropion/naltrexona, ambos con efecto anoréxico.

Opciones quirúrgicas

Por último, las terapias quirúrgicas como las bandas gástricas, así como la cirugía de *bypass* gástrico, pueden ser consideradas especialmente en pacientes con un índice de masa corporal \geq a 35 kg m² con múltiples complicaciones.

Comentario

El paciente con diabetes mellitus tipo 2 es uno que requiere terapia individualizada donde la pérdida de peso es la base del manejo, así como el manejo e identificación de otras condiciones comórbidas, como la hipertensión y la dislipidemia. **G**

Referencias

1. Garber AS, *et al.*, AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm Endocrine Practice. 2013. 19:327-336.
2. O'Neil PM, *et al.*, Obesity (Silver Spring). 2012. 20: 1426-1436.
3. Garvey WT, *et al.*, American J of Clinical Nutrition. 2012; 95: 297-308.

Nuevos tratamientos para la obesidad



Luis Raúl Ruiz Rivera, MD, FACE

Endocrinólogo
Profesor Asociado Ponce School of Medicine
Director Médico Endocrine Lipid Diabetes Research Institute

La obesidad es una enfermedad multifactorial que afecta significativamente a los grupos poblacionales: raza negra 47,8%, blancos 32,6%, adultos 35,4%, hispanos 42,5%, asiáticos 10,8%. Se asocia con diabetes mellitus, hipertensión, gota, enfermedades cardiovasculares, ciertos tipos de cáncer; artritis; etc.

Conceptos básicos de obesidad

Hoy en día ya no se piensa que la obesidad es solo algo tan simple como comer demasiado y no hacer ejercicios, lo que corresponde a una ley termodinámica que dice que si uno añade o ingiere energía y no la gasta, obviamente se acumula y se aumentará de peso. Sabemos que la mayoría de los pacientes con obesidad van a responder a dietas bajas en calorías y a ejercicios; ¡y esto es de por vida!

Son muchos los factores que promueven que una persona ingiera demasiadas calorías: genéticos; ambientales; ansiedad; sentidos (olor; visión, sabor, etc.), ciertos medicamentos utilizados para tratamientos de hipertensión (betabloqueadores), de diabetes (insulinas, TZD) y de depresión (SSRIS, entre otros). También sabemos de la multiplicidad de factores que influyen para no hacer ejercicios, los que de hecho se convierten en excusas, tales como “No tengo tiempo”, “Me duelen los pies y las articulaciones”, “Tengo mala circulación”, entre muchas expresiones que conocemos.

Alternativas con riesgos y sin éxito

Históricamente se han usado múltiples tratamientos para disminuir de peso:

- Anfetaminas y sus derivados (*Ritalin, Dexedrine, Fentarmine, Tenuate*, entre otros). Estos derivados de aminas estimulantes se han asociado a problemas cardiacos, valvulares, y no están aprobados. Además, se sabe que muchos pacientes con ADD o ADDH que usan medicamentos (por ejemplo *Adderal o Concerta*) pierden peso por estar inhibidos del hambre y muchas veces abusan de estos para ese fin;
- Alternativas supuestamente naturales (como efedra, té verde, cetonas derivadas de *raspberry*, cafeínas y teobrominas, *hoodia*, linaza, chitosan, L-carnitina, ginseng, palitos de Brasil, entre muchos otros);
- *Xenical*: medicamento bloqueador de la absorción de grasas, discontinuado por problemas hepáticos y renales; y
- Dietas *FAD Diets*: fundamentadas en el principio de dietas ketogénicas promulgadas inicialmente por el Dr. Atkins: *South Beach, Poder del metabolismo, The zone, Sugar buster*, etc. Crean un estado de acidosis metabólico por “inanición”, que destruye las grasas pero también el músculo, y se pierde peso. Son métodos interesantes de leer, ¡pero que no funcionan! Recientemente ha surgido otra opción: el HCG.

Todas estas dietas funcionan por 1 a 2 años y pueden hacer perder de 30 a 40 libras pero, luego, al dejarlas, se aumenta más de lo perdido. Por esto surge la pregunta: ¿Por qué? Esas dietas suelen fallar porque la obesidad es precisamente una condición multifactorial, reconocida ya como una enfermedad crónica (código 268) que debe ser tratada.

Además de factores genéticos, ambientales y sociales hay una multiplicidad de hormonas que contribuyen al ciclo de hambre (AGRP, NPY, MCH, Ghrelin, Galamin, Opiodes, Galantamina, Endocanabionides, Gaba) y la saciedad (POMC, CRF, CART, Neurotensin, TRH, GLP 1, 5HT).

Situación actual y opciones terapéutica

La obesidad *per se* es la médula (*core*) de la mayoría de las enfermedades que hoy causan una elevada morbilidad en Puerto Rico, donde sabemos que la incidencia de diabetes, hipertensión, derrames o infartos al miocardio es cada vez más alta.

Hoy en día hay 3 medicamentos aprobados por la FDA para el tratamiento de la obesidad como una enfermedad crónica: *Qusimia* y *Belviq*, que son controlados; y *Contrave*, que no es controlado.

- *Qusimia*: combinación de *Phentermine* y *Topamax*. *Phentermine* es un simpatomimético históricamente usado para suprimir el apetito. *Topamax* está aprobado para convulsiones y prevenir migrañas. También ha demostrado disminuir el apetito y, por consiguiente, el peso.
Efectos adversos: parestesias, insomnio, estreñimiento, palpitaciones.
Precauciones: depresión, pensamientos suicidas, cambios de humor, hipoglicemia cuando se usa con hipoglucemiantes orales.
- *Belviq*: actúa a nivel del receptor 5 hidroxytriptamina 2C. Efectos adversos: dolor de cabeza, mareos, náuseas, boca seca.
Precauciones: uso con otros SSRI (agentes serotoninérgicos como *Prozac, Zoloft, Paxil*). Enfermedad valvular, en cuyo caso hay que hacer evaluación cardiológica e incluso un ecocardiograma. Limitación cognitiva, ideas suicidas, hipoglicemia con agentes, priapismo.
- *Contrave*: una *Naltrexone* y *Bupropion* para usarlos con éxito para disminuir de peso. El *Bupropion* estimula el POMC (proopiomelanocorticotropin) que corresponde a una desregulación del sistema nervioso central a nivel del receptor MU opioide, que aumenta el paso de recompensar al comer. *Naltrexone* bloquea la autoinhibición de POMC bloqueando la recompensa al comer y el placer que se obtiene al hacerlo.

Comentario

La obesidad tiene un significado importante en la salud de nuestra población y ya es considerada una enfermedad. Hay una serie de alternativas que se han empleado, muchas veces sin éxito, y existen otras opciones que se siguen estudiando y desarrollando para ayudar a estos pacientes. 

Testosterona y mortalidad: Seguridad cardiovascular con el uso de reemplazo de testosterona

Jorge De Jesús, MD, FACE

Endocrinólogo
Presidente, Comité Educación a la Comunidad:
Sociedad Puertorriqueña de Endocrinología y Diabetología



Diferentes estudios epidemiológicos han demostrado –en las poblaciones estudiadas– una relación inversa entre los niveles de testosterona endógenos que produce el hombre y el riesgo de mortalidad. La mortalidad cardiovascular cae dentro de las primeras causas de muerte en estos grupos, pero las malignidades y las enfermedades respiratorias son asimismo relevantes.

Producción de testosterona y edad

Sabemos que la producción de testosterona en el varón varía de acuerdo a su edad. Hay un primer pico de producción en la gestación y, luego, brevemente, después del nacimiento. Antes de la pubertad la producción de testosterona se mantiene en niveles bajos hasta que, por la activación de impulsos cíclicos hipotalámicos, comienza la producción testicular de testosterona y de espermatozoides, características de la pubertad. Una vez que se llega a la etapa adulta y hasta los 40 años, los niveles de testosterona se mantienen dentro de niveles óptimos. Después de los 40 años comienza una disminución gradual en la producción de esta hormona. El 25% de los hombres mayores de 75 años tienen niveles de testosterona considerados en el rango hipogonádico.

Los efectos de la testosterona se manifiestan por la estimulación de receptores androgénicos (AR) y de receptores estrogénicos (ER). La testosterona sufre modificaciones al convertirse en dihidrotestosterona, y al aromatizarse se convierte en estrógeno. En el varón

estos efectos genómicos van a ser responsables de las características secundarias que le distinguen. La testosterona tiene también efectos no genómicos. Se sabe, por experimentos en animales, que la testosterona tiene un efecto vasodilatador. Tiene efectos beneficiosos en la producción de óxido nítrico a nivel del endotelio y también efectos relajantes a nivel del músculo liso de las arterias.

Testosterona en diabéticos

En varones diabéticos que además están hipogonádicos, la administración o reemplazo de testosterona mejora la resistencia a la insulina. Sería entonces lógico pensar que administrar testosterona a pacientes hipogonádicos va a mejorar su estado cardiovascular y, por ende, su mortalidad. Este ha sido un eje de controversia que ha levantado una bandera “roja” en ciertas poblaciones, principalmente en pacientes sobre los 60 años o en aquellos que han tenido eventos cardiovasculares recientes.

Aumento en la utilización de testosterona

Con las nuevas formulaciones para el reemplazo de testosterona y con los anuncios que las compañías farmacéuticas diseñan para el público en general, la utilización de estos productos ha aumentado en forma exponencial. Así, en los Estados Unidos las ventas de productos de reemplazo de testosterona se han incrementado en un 65% en los últimos 4 años. Datos similares han sido publicados en Inglaterra y otros países europeos. El

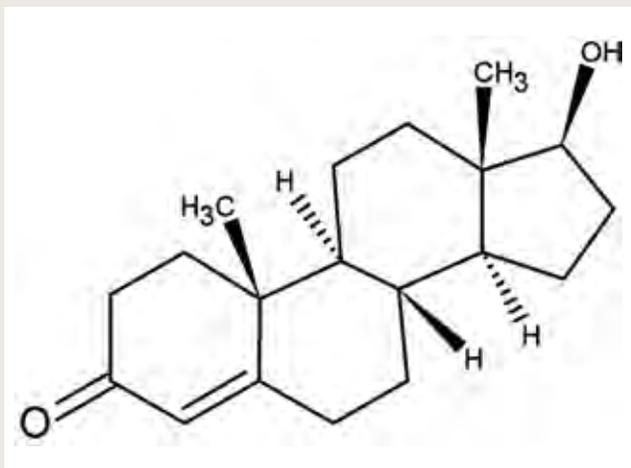
número de recetas, que en 2010 era de 1,3 millones, se elevó a 2,3 millones en 2013. El 70% de las recetas fue para hombres entre los 40 y los 64 años, grupo que registró el mayor aumento del uso de estos productos.

Estudios y opiniones variadas

Hay varios estudios publicados recientemente que establecen la posibilidad de que el reemplazo de testosterona pueda ser nocivo o poco seguro para poblaciones de hombres envejecientes y/o personas con compromiso de una enfermedad cardiovascular.

Pero también hay estudios que indican lo contrario:

- *The Seattle Study*: hizo un análisis retrospectivo de veteranos (1031 casos) mayores de 40 años con niveles consistentemente bajos de testosterona total (menos de 259 ng/dl). El resultado observado al ser tratados estos hombres era favorable en términos de riesgo de muerte si se comparaba con varones con las mismas características pero que no fueron tratados con testosterona. En este estudio tampoco se observó diferencia en la mortalidad por cáncer de próstata entre los hombres en tratamiento y los no tratados; y
- *Bamsley type 2 diabetes study*: encontró resultados favorables en mortalidad y concluyó que es beneficioso el reemplazo de testosterona en poblaciones de hombres diabéticos con niveles de testosterona baja. Se especula que el beneficio pudiera ser mediado por efectos como la reducción de la grasa corporal, el mejoramiento en la resistencia a la insulina y hasta los posibles efectos favorables en el sistema inmune.



Molécula de testosterona

El asunto de la seguridad cardiovascular se ha tornado recientemente en un foco importante en la controversia. El estudio “*TOM Trial*” (*Adverse events associated with testosterone administration: Basaria 2010*) avivó la controversia pues los varones envejecientes, frágiles y con complicaciones médicas múltiples tuvieron más eventos cardiovasculares cuando recibieron reemplazo de testosterona. Los resultados adversos precipitaron la decisión de detener el estudio. Una observación importante que se ha hecho sobre este estudio es que el nivel de testosterona al que se pretendía llevar al sujeto era comparable con niveles de hombres jóvenes y no con los niveles considerados como “normal para la edad.”

Para estar en posición de tomar decisiones clínicas, es necesario analizar los estudios en que se reemplaza la testosterona a un nivel adecuado para la edad y solo cuando el paciente tiene niveles consistentemente bajos de testosterona con síntomas sexuales, según lo define *The Endocrine Society*.

Aunque los resultados de múltiples estudios sobre este tema no arrojan evidencia de que el reemplazo de testosterona en hombres hipogonádicos cause eventos cardiovasculares (siempre y cuando las dosis utilizadas se encuentren dentro del rango fisiológico), la FDA enfatiza que se utilicen estos productos según la indicación y para el paciente que realmente los necesita. Estas guías están claramente establecidas en las publicaciones de *The Endocrine Society*.

Comentario

La evidencia en torno a la seguridad cardiovascular es todavía insuficiente. Se necesitan más estudios controlados y bien diseñados para aclarar este importante tema. Desde el punto de vista clínico, mi recomendación es ser aún más cautelosos en el uso de estos productos en pacientes con alto riesgo cardiovascular o que hayan sufrido eventos vasculares en meses recientes. 

Referencias

- FDA Advisory Panel Urges Restrictions in testosterone use: Miriam E. Tucker. September 18, 2014; Medscape.
- Testosterone Therapy Linked With adverse CVD events: Michael O’Riordan. November 2013.
- Testosterone and Mortality: Vakkat Muraleedhara, T Hugh Jones. Clin Endocrinol. 2014;81(4):477-487.