
TRABAJO ORIGINAL

Niveles séricos de leptina y su relación con la excreción de sodio en niños y adolescentes obesos

Relationship between serum leptin levels and sodium excretion in a local population of obese children and adolescents

Maskin de Jensen A., López M., Mir C., Martínez M., Ibañez de Pianesi M., Erhard M.

Facultad de Cs. Exactas Químicas y Naturales. UNaM - Av. Mariano Moreno 1375 - Tel.: 03752-435118 - 3300 Posadas. Misiones

Hospital Provincial de Pediatría Dr. Fernando Barreyro - Av. Mariano Moreno 110 - Tel.: 03752-447100 - 3300 Posadas. Misiones

RESUMEN

La obesidad se asocia con niveles elevados de leptina y la mayoría de los individuos obesos presentan resistencia “selectiva” a su acción metabólica sin disminución del apetito ni aumento en el gasto energético, con preservación y estimulación de la activación del sistema simpático a nivel central y de las acciones periféricas cardiovasculares y renales. Estos mecanismos podrían modificar la regulación del metabolismo del sodio a nivel renal.

Objetivo: identificar el comportamiento de los niveles séricos de leptina en asociación a la excreción urinaria de sodio en una población de niños y adolescentes obesos.

Material y métodos: se estudiaron 190 niños y adolescentes entre 5 y 15 años: 125 con índice de masa corporal (IMC) percentilo ≥ 95 constituyeron el grupo de obesos (OB) y 65 con IMC percentilo 5 - < 85 el grupo control (C). Las concentraciones de sodio sérico (Nas) y urinario (Nao) se midieron por electrodo ión selectivo; los niveles séricos de leptina por método radioinmunométrico.

Resultados: se encontraron diferencias significativamente menores en los valores de sodio urinario (mEq/kg/día) de la población obesa respecto a los controles, para ambos sexos en los distintos grupos etarios y se observó que los obesos presentan mayores valores de leptina/IMC (ng/ml/IMC) para menores concentraciones de sodio urinario en los diversos grupos/subgrupos: niñas OB 5 a 9 años: Nao $2,69 \pm 0,19$, leptina/IMC $0,63 \pm 0,06$; niñas OB 10 a 15 años: Nao $2,20 \pm 0,17$, leptina/IMC $1,11 \pm 0,12$; niños OB 5 a 9 años: Nao $2,07 \pm 0,16$, leptina/IMC $0,80 \pm 0,15$; niños OB 10 a 15 años: Nao $2,57 \pm 0,23$, leptina/IMC $0,65 \pm 0,09$.

Nuestros resultados sugieren que los niveles séricos de leptina elevados, típicos de estados como la obesidad, podrían contribuir a las alteraciones en el metabolismo del sodio, dada la disminución de la excreción urinaria de dicho ión. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 127-135, 2011**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: leptina, excreción de sodio, obesidad, niños y adolescentes

ABSTRACT

Obesity is associated with elevated levels of leptin and most obese individuals are “selectively” resistant to its metabolic action, without appetite loss or increased energy expenditure, with preservation and stimulation of the activation of the sympathetic system at both the central and peripheral cardiovascular and renal levels. These mechanisms could modify the regulation of sodium metabolism in the kidney.

Objective: To determine whether there is any correlation among between serum leptin levels and urinary sodium excretion in a population of obese children and adolescents an obese, children and adolescents.

Correspondencia: Alicia Noemí M. de Jensen. Av. Roque Pérez 2309. Piso 15. Dto B. 3300 Posadas. Misiones.

e-mail: anoemijensen@hotmail.com

Recibido: 07-07-2010 Aprobado: 18-05-2011

Material and methods: 190 children and adolescents between 5 and 15 years of age were studied: 125 with body mass index (BMI) \geq 95 percentile constituted the obese group (OB) and 65 with BMI percentile 5 – < 85 the control group (C). Concentrations of serum sodium (Na) and urinary sodium (Nao) were measured with ion selective electrode; serum leptin levels were measured by the immunoradiometric method.

Results: Differences between groups were significantly lower for urinary sodium values (mEq/kg/day) in obese subjects compared with controls for both sexes and in different age groups. The obese population has higher leptin/BMI (ng/ml/IMC) and lower concentrations of urinary sodium in the different groups/subgroups: OB girls 5 to 9 years of age Nao 2.69 ± 0.19 , leptin/BMI 0.63 ± 0.06 ; OB girls 10 to 15 years Nao 2.20 ± 0.17 , leptin/BMI 1.11 ± 0.12 ; OB boys 5 to 9 years Nao 2.07 ± 0.16 , leptin/BMI 0.80 ± 0.15 ; OB boys 10 to 15 years Nao 2.57 ± 0.23 , leptin/BMI 0.65 ± 0.09 .

Our study suggest that elevated serum leptin levels, typical of conditions such as obesity, may contribute to alterations in sodium metabolism, due to decreased urinary excretion of this ion. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 127-135, 2011**

No financial conflict of interest exist.

Key words: leptin, sodium excretion, obesity, children and adolescents

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad, definida como tal por la OMS en 1997⁽¹⁾, que se caracteriza por un aumento de la grasa corporal. Suele iniciarse en la infancia y adolescencia y se refiere a la existencia de un exceso acumulado de tejido adiposo corporal como resultado de un balance positivo sostenido de energía, debido a un desequilibrio permanente entre la ingesta alimentaria y el gasto energético^(2,3). Diversos estudios plantean que un alto porcentaje de los niños y adolescentes obesos seguirán presentando esta patología en la edad adulta^(4,5), asociada con un riesgo elevado de desarrollar enfermedades cardiovasculares y metabólicas tales como: enfermedad coronaria, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y dislipidemia^(6,7).

Entre los factores que actualmente se conocen como involucrados en la regulación de la masa grasa corporal se encuentra la leptina, proteína derivada del gen ob, y reconocida desde 1994^(6,8-10). Esta hormona, sintetizada y secretada por el tejido adiposo fue descrita en un principio por su acción a nivel del sistema nervioso central, principalmente en el hipotálamo, suprimiendo el apetito y estimulando el gasto energético, reduciendo como consecuencia la masa de tejido adiposo y el peso corporal^(6,7,9,11-15). En la última década se ha sugerido, por innumerables evidencias, que la leptina en situaciones fisiológicas, a través de acciones directas e indirectas puede jugar un importante rol en las funciones cardiovasculares y renales a través de un efecto presor (activación del sistema simpático) y uno depresor (incremento del óxido nítrico endotelial, natriuresis y angiogénesis), predominando este último efecto^(6-9,13,15-25).

La obesidad se asocia con niveles elevados de leptina en sangre y la mayoría de los individuos obesos presentan resistencia “selectiva” a su acción metabólica, sin disminución del apetito ni aumento en el gasto energético, con preservación y estimulación de la activación del sistema simpático a nivel central y de las acciones periféricas cardiovasculares y renales^(6,7,9,13,15,24,26-32).

Actualmente, se implica a la hiperleptinemia en la asociación entre obesidad e hipertensión arterial y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y renales a través de mecanismos como: aumento de la activación del sistema nervioso simpático, disfunción endotelial (déficit de óxido nítrico), vasoconstricción y alteraciones en la regulación del metabolismo del sodio a nivel renal^(6,7,15,19,23,24,32-36).

Ante la evidencia recopilada y la carencia de información sobre leptina y su relación con la homeostasis del sodio en población pediátrica, se propuso como objetivo identificar el comportamiento de los niveles séricos de leptina en asociación a la excreción urinaria de sodio en una población de niños y adolescentes obesos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio, de tipo transversal, incluyó 125 niños y adolescentes obesos, de ambos sexos, entre 5 y 15 años de edad, tomando en consideración el punto de corte de 10 años para diferenciar niñez de adolescencia – OMS⁽³⁷⁾, que concurrieron al Sector Nutrición del Servicio de Consultorio Externo del hospital provincial de Pediatría Dr. F. Barreyro (Posadas, Misiones, Argentina), durante los años 2007-2008.

Se excluyeron aquellos con desórdenes endocrinos, renales, trastornos genéticos o con medicación que pudiera afectar el peso corporal, la presión arterial y/o la excreción de electrolitos.

Se consideró una población control que incluyó 65 niños y adolescentes eutróficos, entre 5 y 15 años de edad, de ambos sexos, que concurrieron al mencionado servicio, para obtener su "certificado de buena salud", durante el mismo período.

El protocolo de estudio contó con la aprobación del Comité de ética de dicho hospital. Todos los padres o tutores firmaron un formulario de consentimiento luego de la explicación del estudio y antes de su inicio según los preceptos éticos de la declaración de Helsinki⁽³⁸⁾.

Se midió la presión arterial y las siguientes variables antropométricas: peso, talla e índice de masa corporal (IMC). La hipertensión arterial se definió como el promedio de la tensión arterial sistólica o diastólica mayor o igual al percentilo 95 para la edad, sexo y talla medida en tres oportunidades distintas⁽³⁹⁾.

El IMC se calculó como peso (kg)/talla² (m). Se definió a la población eutrófica y obesa según IMC percentilo 5 - menor a 85 y mayor o igual a 95 respectivamente⁽⁴⁰⁾.

Las muestras de sangre se obtuvieron luego de 12 h de ayuno. Todos los participantes del estudio recolectaron orina de 24 h.

Se realizaron las siguientes determinaciones: glucemia por método enzimático (GOD/POD) con colorimetría final según Trinder - CV 6,76 % (Wiener), creatinina en suero y orina por método colorimétrico - cinético - CV 8,5 %. (Boheringer). Las lecturas fueron realizadas con espectrofotómetro BTS 320 (Biosystems). Las concentraciones de sodio sérico y urinario se determinaron por electrodo ión selectivo (ISE), Easy Lyte Plus - Médica, CV 2,4 %. Los niveles séricos de leptina fueron medidos por duplicado por método radioinmuno-métrico (IRMA) DSL -23100, la sensibilidad del ensayo fue de 0,10 ng/ml - CV 7,2 %. Las lecturas se realizaron con contador manual de pozo marca Ingetron modelo MN 2000-E.

Se utilizó el cálculo del clearance de creatinina (DCE) como indicador de intensidad de filtración glomerular: Creat. Orina × Diuresis 24 h × 1,73/ Creat. Suero × Superficie corporal.

Se procesaron 2 tipos de controles: interno: Standatrol (Wiener) y externo: a través de la suscripción al PEEC (Fundación Bioquímica Argentina). El control de calidad para leptina fue suministrado por el equipo comercial.

Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilks para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas. Para comparar las distribuciones normales se usó el test t Student y para las variables que no presentaron distribución normal se empleó el test no paramétrico de Mann-Whitney. Los datos se expresaron como media ± DSM y su rango de distribución. Las asociaciones se evaluaron con los análisis de correlación de Pearson y de Spearman. Como nivel de significación estadística se utilizó un intervalo de confianza del 95 %. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el uso del programa Statgraphic 5.1^(41,42).

RESULTADOS

Características de los probandos en condición basal: participaron del estudio 190 niños. De acuerdo al estado nutricional 65 (34 %) eran eutróficos (C) y 125 (66 %) obesos (OB). El grupo control del sexo femenino estuvo compuesto por 34 (52 %), y el de obesos por 72 (58 %) integrantes. La población de sexo masculino incluyó 31 (48 %) controles y 53 (42 %) obesos.

TABLA I. Características basales de los participantes

Variables	C n = 65	OB n = 125
Edad años	10 ± 0,3 (6 - 15)	10 ± 0,2 (4 - 14)
Sexo (F/M)	34/31	72/53
IMC kg/m	17,0 ± 0,3 (10,2 - 21,8)	26,4 ± 0,4 (17,5 - 42,0)*
PAS mmHg	97 ± 1 (70 - 120)	106 ± 1 (70 - 150)*
PAD mmHg	57 ± 1 (40 - 80)	64 ± 1 (30 - 95)*
Glucemia mg/dl	86 ± 1 (69 - 106)	86 ± 1 (60 - 117)
DCE ml/min/SC	118 ± 5 (61 - 287)	123 ± 4 (49 - 272)
Nas mEq/l	140 ± 0,3 (136 - 147)	140 ± 0,4 (130 - 151)
Nao mEq/kg/día	3,77 ± 0,20 (0,98 - 7,93)	2,37 ± 0,10 (0,34 - 6,14)*
Leptina ng/ml	6,04 ± 0,65 (0,32 - 20,0)	24,17 ± 2,10 (1,00 - 121,0)*

Datos expresados en media ± DSM (rango); * p < 0,001

PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, DCE: intensidad de filtración glomerular, Nas: sodio sérico, Nao: sodio urinario, SC: superficie corporal

Si bien no se identificó ningún probando hipertenso, se observó que la población obesa presentó valores de presión arterial sistólica y presión arterial diastólica significativamente mayores que la población control ($p < 0,001$). Este grupo presentó concentraciones de sodio sérico, sodio urinario e intensidad de filtración glomerular dentro de los valores de referencia. No se encontraron diferencias significativas para valores de glucemia ($p = 0,728$) filtración glomerular ($p = 0,699$) y concentraciones de sodio sérico ($p = 0,778$) cuando fueron comparados ambos grupos.

Se observó un descenso significativo en la excreción urinaria de sodio ($p < 0,001$) y niveles de leptina circulantes significativamente mayores ($p < 0,001$) en la población obesa al compararla con la población control (Tabla I).

Debido a que no existe consenso sobre los valores de referencia de leptina circulantes en niños y

a que no se cuenta con intervalos de referencia en nuestra población, se estima como punto de corte al percentilo 90. La distribución percentilar de los niveles séricos de leptina en niños y adolescentes del estudio según el estado nutricional, mostró que en los eutróficos el percentil 90 correspondió a una concentración de 14,50 ng/ml, mientras que en los obesos fue de 54,00 ng/ml

La correlación de Spearman demostró una asociación significativa entre leptina y edad solo para el sexo femenino tanto en obesos ($r = 0,40$, $p = 0,0007$) como en controles ($r = 0,72$, $p = 0,00001$). No se encontraron correlaciones para el sexo masculino en obesos ($r = 0,08$, $p = 0,567$) ni controles ($r = 0,17$, $p = 0,3420$). Figura 1.

Para determinar la relación entre la concentración de leptina circulante y el IMC, las concentraciones séricas de leptina fueron correlacionadas con los respectivos IMC en los diferentes grupos/

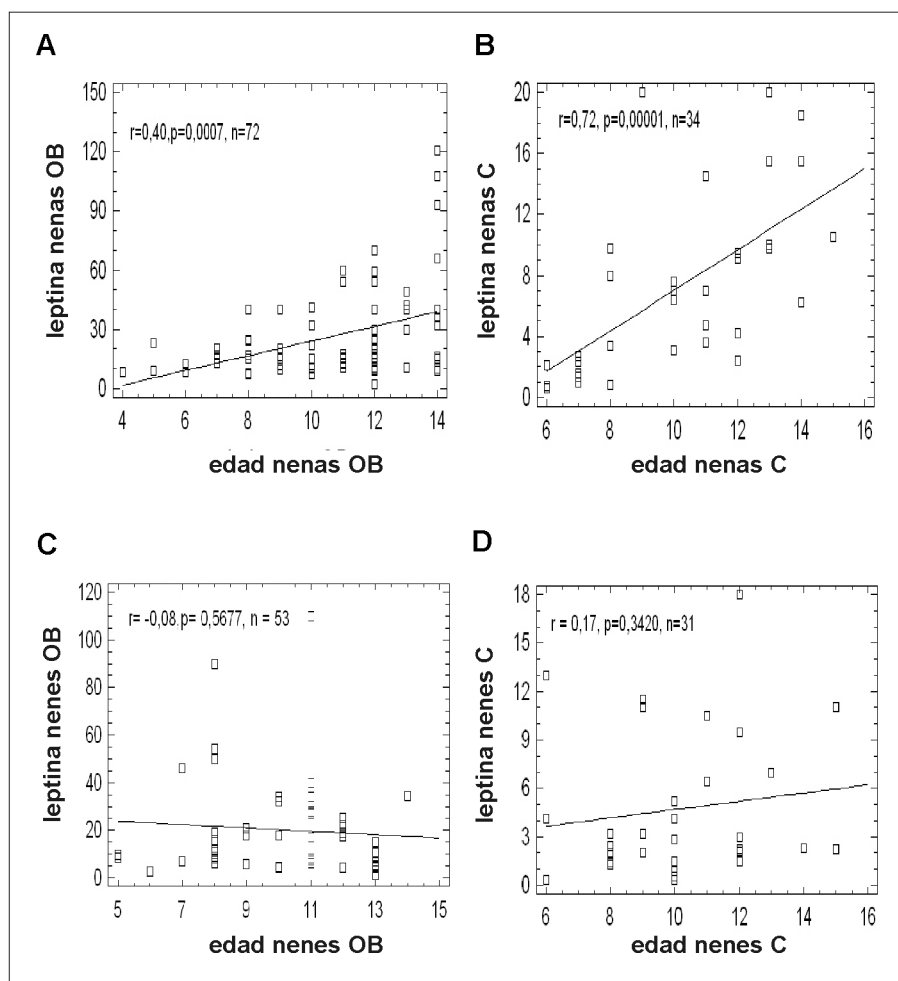


Figura 1. Correlación entre las concentraciones circulantes de leptina y edad: nenas obesas (A), nenas controles (B), nenas obesos (C), nenas controles (D)

subgrupos. Se encontró una correlación significativa entre los valores de leptina circulante y los de IMC en individuos obesos (sexo femenino: $r = 0,40$, $p = 0,0007$; sexo masculino: $r = 0,50$, $p = 0,0003$) y controles (sexo femenino: $r = 0,65$, $p = 0,0002$; sexo masculino: $r = 0,37$, $p = 0,0442$). Figura 2.

Debido a la correlación directa existente entre los niveles circulantes de leptina e IMC se calculó el índice leptina/IMC. Los valores del índice leptina/IMC obtenidos para la población obesa ($0,84 \pm 0,06$; rango: 0,04 - 3,47) son significativamente mayores que los hallados para el grupo control ($0,34 \pm 0,04$; rango: 0,02 - 1,21) cuando se compararon ambos grupos.

La distribución percentilar de los valores del índice leptina/IMC en niños y adolescentes del estudio según el estado nutricional, mostró que en los eutróficos el percentil 90 correspondió a una

concentración de 0,86 ng/ml/IMC, mientras que en los obesos fue de 1,74 ng/ml/IMC

En la Tabla II se presentan los valores del índice leptina/IMC en niños y adolescentes según el género y según dos grupos etarios (5 a 9 y 10 a 15 años) para individuos controles y obesos.

Al comparar los valores de leptina/IMC, se encontraron diferencias significativamente mayores en la población obesa con respecto a los controles ($p < 0,005$), para el sexo femenino y masculino.

La comparación de estos valores por grupo etario mostró diferencias significativas para el género femenino, siendo mayor en las adolescentes tanto obesas como controles ($p < 0,005$); esta diferencia por edad no se encontró en el sexo masculino ($p > 0,05$).

Se encontraron diferencias significativas por género entre adolescentes obesos y controles de

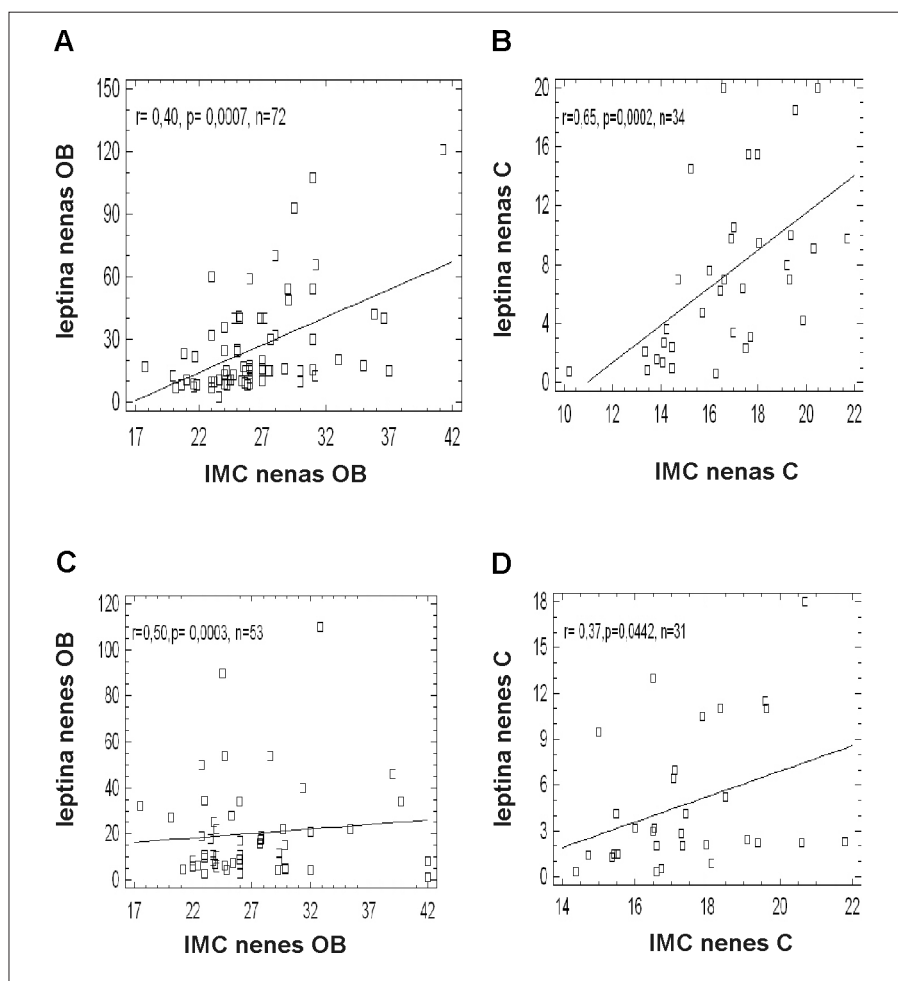


Figura 2. Correlación entre las concentraciones circulantes de leptina e IMC: nenas obesas (A), nenas controles (B), nenas obesos (C), nenas controles (D)

TABLA II. Niveles séricos de leptina/IMC en niños y adolescentes controles (C) y obesos (OB)

Variable	Femenino		Masculino	
	5 a 9 años	10 a 15 años	5 a 9 años	10 a 15 años
Leptina/IMC ng/ml/IMC - C	n = 13 0,14 ± 0,09 (0,04 – 1,21)	n = 21 0,51 ± 0,06** (0,17 – 0,98)	n = 12 0,27 ± 0,15 (0,02 – 0,79)	n = 19 0,27 ± 0,05§ (0,02 – 0,87)
Leptina/IMC ng/ml/IMC - OB	n = 25 0,63 ± 0,06* (0,30 - 1,58)	n = 47 1,11 ± 0,12* y ** (0,10 – 3,47)	n = 21 0,80 ± 0,15* (0,12 – 2,31)	n = 32 0,65 ± 0,09 * y § (0,04 – 2,62)

Datos expresados en media ± DSM (rango); *p < 0,005 OB vs. C; **p < 0,005 sexo femenino: adolescentes vs. 5 a 9 años, en OB/ C; § p < 0,005 adolescentes sexo femenino vs. sexo masculino, en OB/C

TABLA III. Valores de Na sérico, Na urinario y leptina/IMC en niños controles (C) y obesos (OB), sexo femenino

Variable	Femenino			
	5 a 9 años		10 a 15 años	
	C n = 13	OB n = 25	C n = 21	OB n = 47
Nas mEq/l	140 ± 0,9 (136 – 147)	138 ± 0,8 (131 – 149)	140 ± 0,5 (137 – 147)	140 ± 0,7 (131 – 151)
Nao mEq/Kg/día	3,72 ± 0,58 (0,98 – 7,93)	2,69 ± 0,19* (0,83 – 4,97)	3,52 ± 0,35 (1,34 – 6,38)	2,20 ± 0,17** (0,65 – 6,14)
Leptina/IMC ng/ml/IMC	0,14 ± 0,09 (0,04 – 1,21)	0,63 ± 0,06** (0,30 - 1,58)	0,51 ± 0,06 (0,17 – 0,98)	1,11 ± 0,12** (0,10 – 3,47)

Datos expresados en media ± DSM (rango), *p < 0,05 OB vs. C; **p < 0,005 OB vs. C

TABLA IV. Valores de Na sérico, Na urinario y leptina/IMC en niños controles (C) y obesos (OB), sexo masculino

Variable	Masculino			
	5 a 9 años		10 a 15 años	
	C n = 12	OB n = 21	C n = 19	OB n = 32
Nas mEq/l	140 ± 0,6 (137 – 144)	140 ± 1,0 (130 – 149)	140 ± 0,4 (137 – 144)	140 ± 0,5 (134 – 144)
Nao mEq/Kg/día	4,63 ± 0,44 (1,61 – 7,06)	2,07 ± 0,16 (0,80 – 3,56)**	3,53 ± 0,30 (1,48 – 6,14)	2,57 ± 0,23 (0,34 – 5,73)*
Leptina/IMC ng/ml/IMC	0,27 ± 0,15 (0,02 – 0,79)	0,80 ± 0,15** (0,12 – 2,31)	0,27 ± 0,05 (0,02 – 0,87)	0,65 ± 0,09** (0,04 – 2,62)

Datos expresados en media ± DSM (rango)* p < 0,05 OB vs. C; ** p < 0,005 OB vs. C

ambos sexos (p < 0,005), siendo mayor en el sexo femenino; esta diferencia por género no se encontró en el grupo etario de 5 a 9 años (p > 0,05).

Como se observa en las tablas III y IV se encontraron diferencias significativamente menores

en los valores de sodio urinario de la población obesa respecto a los controles, para ambos sexos en los distintos grupos etarios (p < 0,005; niñas 5 a 9 años p < 0,05). No se encontraron diferencias significativas para el sodio sérico (p > 0,05).

Se observa, que si bien no existe una correlación entre los valores de leptina y la natriuresis, la población obesa presenta mayores valores de leptina/IMC para menores concentraciones de sodio urinario ($p = 0,390$; $r = -0,0772$).

DISCUSIÓN

El presente estudio ofrece información de importancia acerca de la relación existente entre los niveles séricos de leptina y la homeostasis del sodio en población pediátrica.

En la adolescencia normal se han reportado diferencias por género, con un dimorfismo sexual, en cuanto a los niveles séricos de leptina (mayores concentraciones en el sexo femenino que en el masculino) lo que se explicaría, al menos parcialmente, por el efecto estimulante de los estrógenos para las niñas y supresor de los andrógenos para los varones. Además, la presencia de una mayor cantidad de grasa corporal y subcutánea en las adolescentes contribuye a que éstas presenten mayores niveles de leptina circulante^(13,43-46). Así, en nuestro estudio, la comparación de los niveles séricos de leptina en niños y adolescentes eutróficos por edad presentó diferencias significativamente mayores para el sexo femenino pero no para el masculino, en el caso del grupo de individuos obesos se encuentra la misma relación; en ambos grupos la leptina presenta una asociación positiva con la edad solo para las niñas. El hallazgo de niveles séricos de leptina mayores en los obesos y su correlación con el índice de masa corporal, una de las variables antropométricas indicadoras del componente graso, ha sido reportado por varios investigadores^(10,13,14,29,30,43,46,47) y el presente trabajo coincide con lo referido. Los obesos a todas las edades, desde el período neonatal hasta la ancianidad, presentan mayores valores de leptina en comparación con los eutróficos^(13,43). Estas diferencias persisten aun cuando las concentraciones circulantes de leptina están ajustadas por índice de masa corporal.

Hace varios años se propuso el concepto de resistencia selectiva a la insulina, donde existe una resistencia restringida a los efectos metabólicos en la captación de glucosa con preservación de las acciones simpático excitatorias, para explicar la asociación de insulinoresistencia, hiperinsulinemia, dislipidemia e hipertensión^(48,49). Se especula que el concepto de resistencia selectiva a la leptina (disminución de la ingesta y aumento del gasto energético con preservación de los efectos cardio-

vasculares y renales) podría tener implicancias similares en la asociación entre la hipertensión arterial y obesidad^(15,24,26,50,51).

La hiperleptinemia crónica, típica en diferentes fenotipos de obesidad, está asociada a un aumento en la activación del sistema nervioso simpático, que a nivel renal genera vasoconstricción y aumento de la reabsorción de sodio a lo largo de la nefrona; además la deficiencia sistémica y renal de óxido nítrico produce disminución de la vasodilatación y de la natriuresis^(24,50,52,53).

La retención renal de sodio estaría relacionada al aumento de la expresión de la actividad ATPasa Na/K, con lo cual aumentaría la reabsorción tubular de sodio principalmente a nivel de la médula renal^(6,24,53). Esta disminución en la natriuresis no pudo ser atribuida a cambios en la filtración glomerular ni a la ingesta baja de sodio⁽²⁴⁾.

La acción antinatriurética de la leptina en individuos obesos ha sido reportada por varios estudios^(6,7,19,24,32,50,52,53) y nuestros resultados coinciden con esas observaciones; además, los datos obtenidos en el presente trabajo sugieren que la población de individuos obesos presentan mayores valores de leptina circulante y del índice leptina/IMC, para menores concentraciones de sodio urinario.

En resumen, la leptina tiene múltiples acciones que pueden ser importantes no solo para el metabolismo energético sino también para la regulación cardiovascular y renal en condiciones fisiológicas y patofisiológicas.

Nuestros resultados sugieren que los niveles séricos de leptina elevados, típicos de estados como la obesidad, podrían contribuir a las alteraciones en el metabolismo del sodio, dada la disminución de la excreción urinaria de dicho ión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. Obesidad. Arch Argent Pediatr 103 (3): 262-81, 2005.
2. **Martínez Sopena MJ, Paz Redondo Del Río M, Alonso Franch M.** Valoración estado nutricional del obeso: estimación de la masa grasa. Bol Pediatr 46: 275-291, 2006.
3. **Roggiero E.** Obesidad infantil. En: Cuidado Nutricional pediátrico (1ª ed). Torresani ME. Editorial Universitaria de Buenos Aires, Buenos Aires, pag. 453, 2001.
4. **Lloyd JK, Wolff OH, Whelan WS.** Childhood Obesity. Br Med J 2: 145, 1961.
5. **Rimm IJ, Rimm AA.** Association between juvenile

- onset obesity and severe adult obesity in 73.532 women. *Am J Pub Health* 66: 479, 1976.
6. **Kshatriya S, Reams GP, Spear RM, Freeman RH, Dietz JR, Villarreal D.** Obesity hypertension: the emerging role of leptin in renal and cardiovascular dyshomeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 19: 72-78, 2010.
 7. **Mathew B, Patel SB, Reams GP, Freeman RH, Spear RM, Villarreal D.** Obesity-Hypertension: Emerging Concepts in Pathophysiology and Treatment. *Am J Med Sci* 334 (1): 23-30, 2007.
 8. **Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM.** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372: 425-32, 1994.
 9. **Tune JD, Considine RV.** Effects of leptin on cardiovascular physiology. *J Am Soc Hypertens* 1(4): 231-41, 2007.
 10. **Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriaucianus A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF.** Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 334: 292-95, 1996.
 11. **Perello M, Spinedi E.** Aspectos neuroendocrinos de la obesidad. *Medicina* 64: 257-64, 2004.
 12. **Kershaw EE, Flier JS.** Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (6): 2548-2556, 2004.
 13. **Viso González ME, Solano RL, Sánchez A, Portillo Z, Llovera D.** Leptina sérica en niños y adolescentes venezolanos obesos y eutróficos. *ALAN* 55 (1): 47-54, 2005.
 14. **Steimberger J, Steffen L, Jacobs DR, Moran A, Hong C, Sinaiko AR.** Relation of Leptin to Insulin Resistance Syndrome in Children. *Obes Res* 11: 1124-30, 2003.
 15. **Mark AL, Correia ML, Rahmouni K, Haynes WG.** Selective leptin resistance: a new concept in leptin physiology with cardiovascular implications. *J Hypertens* 20: 1245-50, 2002.
 16. **Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M.** The adipose tissue- a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial. Transplant* 17:191-95, 2002.
 17. **Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA.** Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Intl J. Obes. Relat Metab Disord* 26 (11): 1407-33, 2002.
 18. **Wauters M, Considine RV, Van Gaal LF.** Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinol* 143: 293-311, 2000.
 19. **Guha PK, Villarreal D, Reams GP, Freeman RH.** Role of Leptin in the Regulation of Body Fluid Volume and Pressures. *Am J Ther* 10(3): 211-218, 2003.
 20. **Beltowski J.** Role of leptin in blood pressure regulation and arterial hypertension. *J. Hypertens.* 24: 789-901, 2006.
 21. **Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI.** Receptor-mediated Regional Sympathetic Nerve Activation by Leptin. *J Clin Invest* 100 (2): 270-78, 1997.
 22. **Kuo JJ, Jones OB, Hall JE.** Inhibitor of NO synthesis enhances chronic cardiovascular and renal actions of leptin. *Hypertens* 37: 670-76, 2001.
 23. **Brook RD, Bard RL, Bodary PF, Eitzman DT, Rajagopalan S, Sun Y, Depaoli AM.** Blood Pressure and Vascular Effects of Leptin in Humans. *Metab Syndr Relat Disor* 5 (3): 270-74, 2007.
 24. **Bravo PE, Morse S, Borne DM, Aguilar EA, Reisin E.** Leptin and Hypertension in Obesity. *Vasc Health Risk Manag* 2(2): 163-69, 2006.
 25. **Sharma K, Considine R.** The Ob protein (leptin) and the kidney. *Kidney Int* 53: 1483-87, 1998.
 26. **Correia ML, Haynes WG, Rahmouni K, Morgan DA, Sivitz WI, Mark AL.** The Concept of Selective Leptin Resistance Evidence From Agouti Yellow Obese Mice. *Diabetes* 51: 439-42, 2002.
 27. **Rahmouni K, Haynes WG, Mark AL.** Cardiovascular and sympathetic effects of leptin. *Curr Hypertens Rep* 4 (2): 119-25, 2002.
 28. **Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M.** Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension* 41: 1072-79, 2003.
 29. **Falorni A, Bini V, Molinari D, Papi F, Celi F, Di Stefano G, Berlioli MG, Bacosi ML, Contessa G.** Leptin serum levels in normal weight and obese children and adolescents: relationship with age, sex, pubertal development, body mass index and insulin. *Int J Obesity* 21: 881-90, 1997.
 30. **Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, Skakkebaek NE, Heiman ML, Birkett M, Attanasio AM, Kiess W, Rascher W.** Plasma Leptin Levels in Healthy Children and Adolescents: Dependence on Body Mass Index, Body Fat Mass, Gender, Pubertal Stage and Testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (9): 2904-10, 1997.
 31. **Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR y col.** Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 348: 159-61, 1996.
 32. **Aneja A, El-Atat FE, McFarlane SI, Sowers JR.** Hypertension and Obesity. *Recent Progr Horm Res* 59: 169-205, 2004.
 33. **Esler M, Straznicki N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E.** Mechanisms of Sympathetic Activation in Obesity- Related Hypertension. *Hypertension* 48: 787-96, 2006.
 34. **Morgan DA, Thedens DR, Weiss R, Rahmouni K.** Mechanisms mediating renal sympathetic activation to leptin in obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295: 1730-36, 2008.
 35. **Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, Mark AL.** Obesity-Associated Hypertension- New Insights Into Mechanisms. *Hypertension* 45: 9-14, 2005.
 36. **Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Sivitz WI, Mark AL.** Cardiovascular consequences of obesity: role of leptin. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 25 (1): 65-9, 1998.
 37. **Comité de Expertos de la OMS.** Necesidades de salud

- de los adolescentes. Serie de informes técnicos 609 1-56, 1977.
38. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Ferney-Voltaire, Francia: AMM 2004. Disponible en <http://www.wma.net/s/policy/b3.htm>.
 39. Consenso sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pediatría. Hipertensión arterial en el niño y el adolescente. Arch Arg Pediatr 103 (4): 348-65, 2005.
 40. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics CDC growth charts. EE.UU. 2000. Available from www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/charts.htm.
 41. **Pagano M, Gauvreau K.** Comparación de dos medias. En Fundamentos de Bioestadística. 2ª. Ed. Pagano M., Gauvreau K. Thomson Learning, México, pag. 259, 2001.
 42. **Pagano M, Gauvreau K.** Métodos no paramétricos. En Fundamentos de Bioestadística 2ª. Ed. Pagano M., Gauvreau K. Thomson Learning, México. pag. 302, 2001.
 43. **Carlsson B, Ankarberg C, Rosberg S, Norjavaara E, Albertsson-Wikland K, Carlsson LM.** Serum leptin concentrations in relation to pubertal development. Arch Dis Child 77: 396-400, 1997.
 44. **Wabitsch M, Blum WF, Muehe R, Braum M, Hube F, Rascher W, Heinze E, Taller W, Hauner H.** Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. J Clin Invest 100 (4): 808-13, 1997.
 45. **Horlick MB, Rosenbaum M, Nicholson M, Levine LS, Fedun B, Wang J, Pierson RN, Leibel RL.** Effect of Puberty on the Relationship between Circulating Leptin and Body Composition. J Clin Endocrinol Metab 85 (7): 2509-18, 2000.
 46. **Demerath EW, Towne B, Wisemandle W, Blangero J, Cameron Chumlea W, Siervogel RM.** Serum leptin concentration, body composition, and gonadal hormones during puberty. Int J Obesity 23: 678-85. 1999.
 47. **Hassink SG, Sheslow DV, Lancey E, Opentanova I, Considine RV, Caro JF.** Serum Leptin in Children With Obesity: Relationship to Gender and Development. Pediatrics 98 (2): 201-3, 1996.
 48. **Reaven GN.** Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 37: 1595-1607, 1988.
 49. **Landsberg L.** Diet, obesity and hypertension :an hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis. O J Med 236: 1081-90, 1986.
 50. **Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J.** Obesity Hypertension: Role of Leptin and Sympathetic Nervous System. AJH 14: 103S-15S, 2001.
 51. **Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Mark AL, Haynes WG.** Role of Selective Leptin Resistance in Diet-Induced Obesity Hypertension. Diabetes 54: 2012-18, 2005.
 52. **Beltowski J, Wojcicka G, Marciniak A, Jamroz A.** Oxidative stress, nitric oxide production, and renal sodium handling in leptin -induced hypertension. Life Sci 74 (24): 2987-3000, 2004.
 53. **Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Borkowska E, Wojcicka G.** Up-regulation of renal N⁺, K⁺ -AT-Pase: The possible novel mechanism of leptin-induced hypertension. Pol J Pharmacol 56: 213-22, 2004.

TRABAJO ORIGINAL

El peso metabólicamente activo: entre la ley de Kleiber y la segunda ley de la termodinámica

Metabolically active weight: between Kleiber's law and the second law of thermodynamics

Sánchez S.¹, Barragán J.¹

¹Cátedra de Histología. Facultad en Ciencias de la Rehabilitación. UNSAM. Argentina

RESUMEN

Al plantear que los seres vivos utilizan la energía que disipan para generar su propia estructura, el Principio de Margalef relaciona la capacidad metabólica con la generación de masa corporal. El estudio de la Tasa Metabólica Basal (TMB) y el peso corporal, pueden ayudar a observar la relación propuesta.

La capacidad de disipar energía contribuye a generar una creciente estructura, a la vez que declina con el tiempo. En ese marco, la precisión del concepto de peso metabólicamente activo es fundamental.

La dinámica de la relación entre estas dos variables, puede colaborar en la comprensión de ciertos aspectos fundamentales de los seres vivos. Y la adecuada definición del peso metabólicamente activo puede influir sobre aspectos clínicos de esta relación. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 136-142, 2011**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: masa corporal, metabolismo basal, ley de Kleiber, segunda ley de la termodinámica

ABSTRACT

In arguing that living things use their dissipated energy to generate their own structure, the Margalef principle relates metabolic capacity to body mass. By studying the Basal Metabolic Rate (BMR) and body weight we can observe the proposed relationship.

The ability to dissipate energy contributes to a growing structure and declines over time. In this context, the accuracy of the concept of metabolically active weight is fundamental.

The dynamics of the relationship between these two variables may contribute to an understanding of fundamental aspects of living organisms.

In addition, a proper definition of the metabolically active weight may influence the clinical aspects of this relationships. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 136-142, 2011**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: body mass, basal metabolism, Kleiber's law, second law of Thermodynamics

INTRODUCCIÓN

El Principio de Margalef^(1,2): “los seres vivos son sistemas físicos integrados por un sistema disipativo asociado a uno autoorganizativo que recupera

la energía disipada, como información”, resume y proyecta más allá de la biología⁽³⁾ la obra de quien fue el último gran naturalista contemporáneo.

En el curso de sus investigaciones, Margalef estudió en diferentes ecosistemas^(4,5) el destino

que los seres vivos dan a la energía que disipan^(6,7): los seres vivos utilizan la energía que disipan, en generar y mantener su propia estructura.

Ello implica el concepto de “autopoiesis”⁽⁸⁾: lo que constituye a los seres vivos como tales, son las particulares relaciones de producción que se generan entre sus componentes, y no las propiedades de sus componentes en sí. Los seres vivos producen su propia estructura, con la energía que disipan.

Margalef estudió con precisión las diferentes tasas de renovación de ambos sistemas (disipativo y autoorganizativo)⁽⁴⁾. Verificar el Principio de Margalef en humanos, y describir de manera adecuada los parámetros que intervienen en el mismo, puede ser de interés⁽¹⁾.

Tan solo con la finalidad de acotar el estudio, es que se ha realizado el presente estudio solo con datos procedentes de mujeres sanas de diferentes edades. Para una descripción adecuada de los parámetros que intervienen, se deben considerar que el porcentaje de agua decae con el curso de la vida^(9,10). Y teniendo en cuenta que el agua es un residuo de la actividad metabólica, parece claro que la actividad metabólica decrece con el avance de la edad^(11,12).

El peso seco (libre de agua) deviene entonces, en masa metabólicamente activa, capaz de disipar energía. El nombre de Peso Seco (PS), o masa real, permite diferenciarlo de la masa aparente, total, o peso vivo (PV), que incluye el porcentaje de agua presente en el organismo. Sin embargo, la masa metabólicamente activa también puede definirse como Peso Vivo Metabólico (PVM), en términos de peso vivo elevado al exponente de Kleiber (0.75). Este concepto, es el más utilizado, incluso en estudios sobre obesidad. Pero consideramos importante contrastarlo con el concepto de peso seco (PS), o masa real.

Cuando en el curso del presente se hace referencia a la capacidad disipativa, ello implica la capacidad metabólica. Del mismo modo que, cuando se hace referencia a la capacidad de generar estructura, se hace alusión a la generación de masa corporal. De esto resulta que, tablas que consideren la evolución del peso y la tasa metabólica basal (TMB), lucen aptas para evaluar la relación entre estas variables⁽¹³⁾.

Queda por considerar que siguiendo a Margalef, el término “estructura” se refiere a las proteínas⁽¹⁾. Y como la información se expresa en la generación de estructura, es claro que las proteínas son estructurales porque son el resultado de la expresión

de la “información” genética, y la “función” que la codifica⁽¹⁴⁾.

Los objetivos del presente estudio son:

- Describir la evolución del PS y el PVM, durante el curso de la vida.
- Observar la evolución de la TMB, por kg de PS, y por kg de PVM, a diferentes edades.
- Comparar la relación entre el PVM y la TMB/kg de PVM, con la relación entre el PS y la TMB/kg de PS, a lo largo de la vida.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se procederá al análisis de datos promedio de tablas de peso y tasa metabólica basal, para diferentes grupos de edad en mujeres sanas. Tabla 1. Para verificar la relación entre masa y TMB, se aplicará el test de Pearson.

Una primera vista a los datos muestra que la TMB/día se incrementa con la edad, lo que podría generar la falsa impresión de que la capacidad disipativa aumenta con el correr del tiempo. Pero como ningún sistema físico escapa a la segunda ley de la termodinámica, la eficiencia para disipar energía solo puede decaer.

Un rápido vistazo a los datos sobre el peso de la masa corporal a diferentes edades, evidencia que éste ha ido en aumento. Si la TMB ha aumentado con la edad, es solo porque con la edad, también se incrementó la masa corporal. Se impone entonces calcular la TMB por unidad de masa (TMB/kg de PV), y verificar su reducción en la medida que aumenta la edad. Tabla 2. Sin embargo, aún calculada

TABLA 1. Se aprecia el curso del peso total expresado en Kg, y la TMB expresada en Kcal/día. Ambas columnas verifican incremento con la edad

Categoría o condición	Edad (años)	Peso total (kg)	TMB (kcal/día)
1 Lactantes	0,0 - 0,5	6	320
2	0,5 - 1,0	9	500
3 Niños	1 - 3	13	740
4	4 - 6	20	950
5	7 - 10	28	1130
6 Mujeres	11 - 14	46	1310
7	15 - 18	55	1370
8	19 - 24	58	1350
9	25 - 50	63	1380
10	51 +	65	1280

por kg de PV, la TMB aumenta en los primeros 3 años de vida. Luego se presenta una caída de la misma, que persiste a lo largo del resto de la vida. ¿Cómo explicar el transitorio aumento de la TMB/kg de peso, durante los primeros tres años de vida?

Para no tener la falsa impresión de que en algún momento se transgrede la segunda ley de la termodinámica, se debe reparar en la constitución del organismo a diferentes edades. En particular, se debe tener en cuenta el porcentaje de agua. Una vez generada la columna con los datos acerca del porcentaje de agua a diferentes edades, se aprecia que el mismo decae a lo largo de la vida. Pero no lo hace de manera constante: aproximadamente el

10 % del agua corporal se pierde en el curso de los primeros 3 años de vida. Luego debe transcurrir lo que le quede de vida hasta la ancianidad, para perder el 10 % restante. Tabla 3.

La composición corporal, cambia dramáticamente durante los 3 primeros años de vida.

Veamos: si un organismo de 6 kg de PV total, cuyo porcentaje de agua es 76 %, presenta un TMB/día de 320 Kcal, debemos tener en cuenta que de los 6 kg de PV total, solo el 24 % es peso seco. Esto significa que la masa metabólicamente activa, la que genera las 320 Kcal del TMB, es 1,4 kg. El resto de los 6 kg es agua, que es el resultado de la actividad metabólica, pero no la causa

TABLA 2. La TMB/Kg (última columna) muestra incremento hasta los 3 años de vida, apreciable en las tres primeras filas de la tabla (las primeras tres categorías). Luego declina

Categoría o condición	Edad (años)	Peso total (kg)	TMB (kcal/día)	TMB/kg
1 Lactantes	0,0 - 0,5	6	320	53,3
2	0,5 - 1,0	9	500	55,5
3 Niños	1 - 3	13	740	56,9
4	4 - 6	20	950	47,5
5	7 - 10	28	1130	40,3
6 Mujeres	11 - 14	46	1310	28,4
7	15 - 18	55	1370	24,9
8	19 - 24	58	1350	23,2
9	25 - 50	63	1380	21,9
10	51 +	65	1280	19,6

TABLA 3. La 5ª columna, muestra el curso del porcentaje de agua del organismo a lo largo de la vida. El principal residuo de la actividad metabólica (el agua), disminuye en forma continua con el aumento de la edad

Categoría o condición	Edad (años)	Peso total (kg)	TMB (kcal/día)	% H ₂ O	TMB/kg
1 Lactantes	0,0 - 0,5	6	320	76	53,3
2	0,5 - 1,0	9	500	66	55,5
3 Niños	1 - 3	13	740	63	56,9
4	4 - 6	20	950	62	47,5
5	7 - 10	28	1130	61	40,3
6 Mujeres	11 - 14	46	1310	58	28,4
7	15 - 18	55	1370	56	24,9
8	19 - 24	58	1350	54	23,2
9	25 - 50	63	1380	52	21,9
10	51 +	65	1280	50	19,6

TABLA 4. La 4ª y 7ª columnas muestran la evolución del PS y la TMB/kg de PS. Es claro que mientras el PS aumenta, la TMB/kg de PS decae

Categoría o condición	Edad	Peso (años) (kg)	Peso total (kg)	TMB seco (kcal/día)	% (kcal/ H ₂ O seco)	TMB/kg	TMB/kg
1 Lactantes	0,0 - 0,5	6	1,4	320	76	228	53,3
2	0,5 - 1,0	9	2,9	500	66	172	55,5
3 Niños	1 - 3	13	4,6	740	63	160	56,9
4	4 - 6	20	7,6	950	62	125	47,5
5	7 - 10	28	10,9	1130	61	103	40,3
6 Mujeres	11 - 14	46	19,3	1310	58	68	28,4
7	15 - 18	55	24,2	1370	56	56	24,9
8	19 - 24	58	26,6	1350	54	50	23,2
9	25 - 50	63	30,2	1380	52	45	21,9
10	51 +	65	32,5	1280	50	39	19,6

TABLA 5. La evolución de la TMB/kg de PVM es inconsistente con la segunda ley de la termodinámica, ya que la capacidad disipativa aumenta, y ello no es atribuible al aumento de la masa, pues el cálculo se realiza por unidad de masa (kg de PVM)

Categoría o condición	Edad (años)	Peso total	Peso seco (kg)	PVM	TMB (kcal /día)	% H ₂ O	TMB/kg seco	TMB/kg	TMB/PVM
1 Lactantes	0,0 - 0,5	6	1,4	3.8	320	76	228	53,3	84.2
2	0,5 - 1,0	9	2,9	5.1	500	66	172	55,5	98.0
3 Niños	1 - 3	13	4,6	6.8	740	63	160	56,9	108.8
4	4 - 6	20	7,6	9.4	950	62	125	47,5	101.0
5	7 - 10	28	10,9	12.1	1130	61	103	40,3	93.3
6 Mujeres	11 - 14	46	19,3	17.6	1310	58	68	28,4	74.4
7	15 - 18	55	24,2	20.1	1370	56	56	24,9	68.5
8	19 - 24	58	26,6	21.0	1350	54	50	23,2	64.2
9	25 - 50	63	30,2	22.3	1380	52	45	21,9	61.8
10	51 +	65	32,5	22.8	1280	50	39	19,6	56.1

de la misma. Así las cosas, tenemos que si 1,4 kg disipan 320 Kcal/día, entonces el TMB/kg seco es 228 Kcal. Tabla 4.

Haciendo tal consideración, nada luce extraño ni causa falsas impresiones. La TMB/kg seco declinará inexorablemente a lo largo de la vida. La capacidad disipativa por unidad de masa real, disminuye con el aumento de la edad.

Si consideramos el PVM, la tabla generada muestra la misma inconsistencia con la segunda ley de la termodinámica observada en la relación TMB/kg de PV. Tabla 5. La capacidad para disipar energía parece incrementarse en el sistema durante los primeros tres años de vida, si se la estima como TMB/kg de PVM. Se trata de una severa inconsistencia con la segunda ley de la termodinámica.

Las consideraciones sobre la evolución de la masa corporal, son menos complejas: tanto el PV, como el PS y el PVM se incrementan a lo largo de la vida.

RESULTADOS

Si tomamos las columnas de evolución de PS y PVM, así como las de TMB/kg de PS y TMB/kg de PVM, se pueden generar con facilidad los gráficos que permiten su adecuada descripción.

La evolución de la disipación de energía para las diferentes categorías puede graficarse como se observa en las figuras 1 y 2, mientras que la

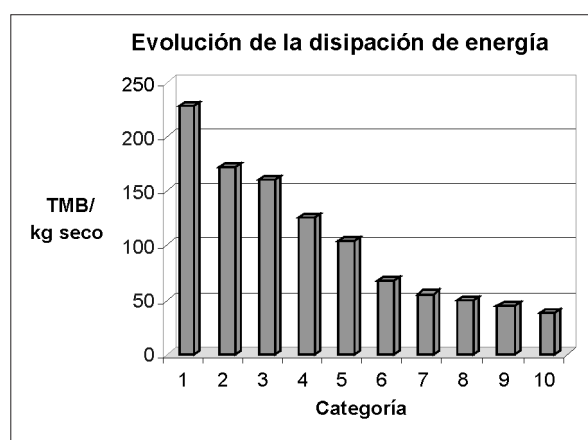


Figura 1. El gráfico permite observar la continua declinación que sufre el sistema disipativo. La TMB/kg seco disminuye durante toda la vida. No ocurre lo mismo si se considera la TMB/kg, o la TMB/PVM.

evolución de la generación de estructura, puede observarse en el gráfico de las figuras 3 y 4.

La verificación de la correlación entre PS y TMB/kg de PS, así como la correlación entre PVM y TMB/kg de PVM, se evaluó con el test de Pearson, con un resultado de $r = -0,77$ para la relación entre PVM y TMB, y un $r = -0,98$ para la relación entre PS y TMB/kg de PS. La correlación entre PS y TMB/kg de PS es significativamente mayor que la correlación entre PVM y TMB/kg de PVM, como se puede apreciar en los gráficos de escala doble logarítmica de las figuras 5 y 6.

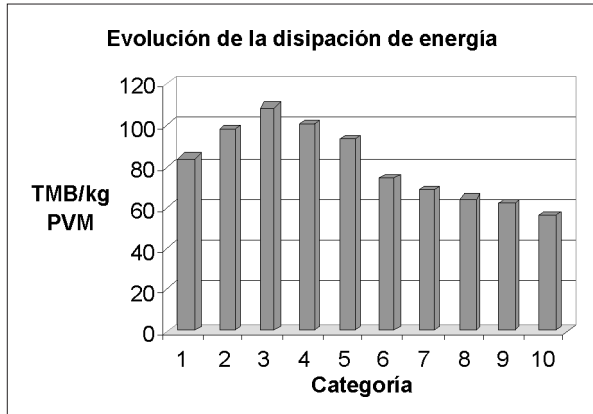


Figura 2. La disipación de energía en términos de TMB/kg de PVM muestra un extraño comportamiento, ya que la disipación aumenta al principio, y luego decae. Al no tratarse de masa total (PV), sino de una unidad de masa, entra en contradicción con la segunda ley de la termodinámica. La disipación debe declinar. Si no lo hace, es porque el PVM no considera adecuadamente la variación del porcentaje de agua organismo.

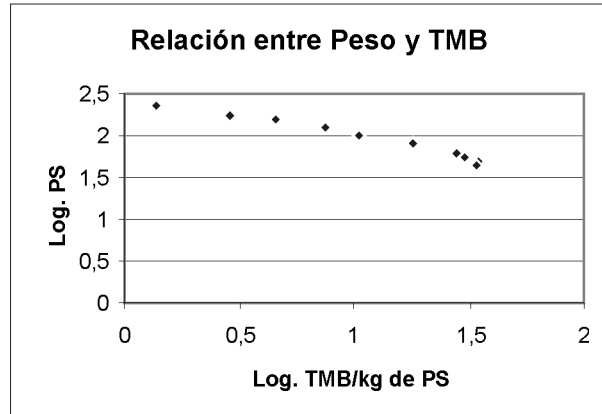


Figura 5. La relación entre la evolución de la masa corporal y el metabolismo basal expresada como relación entre PS y TMB/kg de PS, muestra un alto grado de correlación.

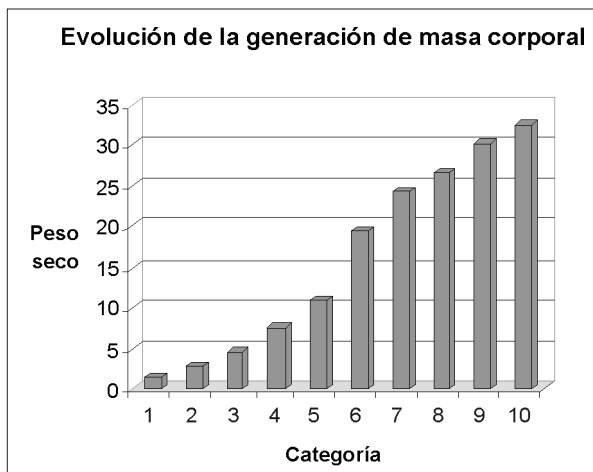


Figura 3. La evolución del PS por categoría de edad, evidencia un incremento continuo, que solo se detiene en la etapa senil.

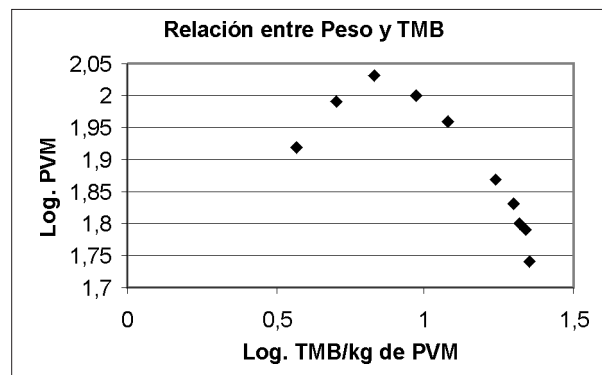


Figura 6. La relación entre la evolución de la masa corporal y el metabolismo basal expresada como relación entre PVM y TMB/kg de PVM, muestra un grado de correlación significativamente menor.

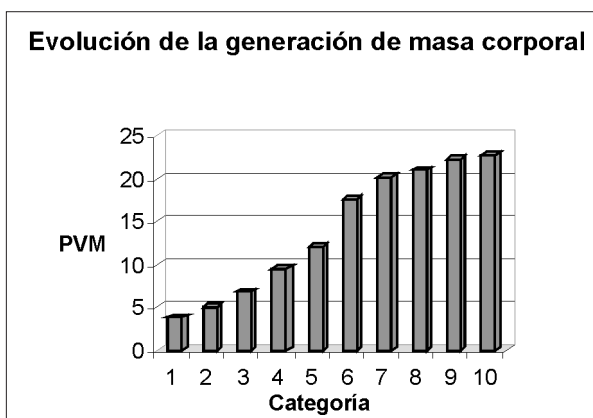


Figura 4. La evolución del PVM por categoría de edad, también evidencia un aumento continuo, que solo se detiene al envejecer.

DISCUSIÓN

A la luz de los resultados del presente estudio, puede apreciarse que cuando menor es la masa del sistema, mayor es su capacidad disipativa^(15,16). Sin embargo, su masa irá en progresivo aumento con la edad; y a su vez, la capacidad disipativa declinará^(17,18).

Aunque la capacidad para disipar energía declina siempre (ver TMB/kg de PS), en algún momento de nuestras vidas somos capaces de generar cada vez más estructura^(19,20), aún con nuestro sistema disipativo en “caída libre”. Si al envejecer, nuestra capacidad para mantener la estructura también declina^(21,22), es difícil suponer que ello se deba a la decreciente evolución del sistema disipativo, ya que con el mismo en franca declinación, en algún

momento fuimos capaces de generar una creciente organización.

Expresar la TMB en términos de TMB/PV total, o de TMB/kg de PV, o bien como TMB/kg de PS, o TMB/kg de PVM, es igualmente válido desde el punto de vista de la relación entre TMB y masa corporal. Sea cual sea la expresión utilizada, en todas se aprecia que la energía disipada se utiliza en generar la propia estructura.

Pero no todas las expresiones son válidas desde el punto de vista de la segunda ley de la termodinámica. Solo la TMB/kg de PS es consistente con ella, y luce por lo tanto, como la expresión más adecuada. El mayor grado de correlación entre el PS y la TMB/kg de PS (respecto de la correlación entre PVM y TMB/kg de PVM) podría significar una mayor comprensión de las variables y sus relaciones, permitiendo una descripción más precisa de las mismas.

CONCLUSIÓN

La observación de la TMB/kg seco, muestra una declinación continua durante toda la vida. Se trata de un hecho esperable en el marco de la segunda ley de la termodinámica, ya que la capacidad para disipar energía no puede hacer más que declinar en cualquier sistema físico. Sin embargo, sería apresurado pretender que un fenómeno como el envejecimiento encuentre sus razones en tal declinación. Es apresurado porque la descripción de la evolución de la masa (tanto real como aparente), evidencia un curso creciente a lo largo de la vida. Ello implica que el sistema autoorganizativo es capaz de generar organización creciente, aún en plena declinación del sistema disipativo.

Es claro que existe una fuerte correlación entre la evolución del sistema disipativo, y la del sistema autoorganizativo, lo que confirma una vez más la validez del Principio de Margalef en diferentes sistemas físicos biológicos.

En cuanto a la forma de expresar la relación entre la TMB y la masa corporal, el PS y la TMB/kg de PS se revela como la más adecuada, ya que presenta el más alto grado de correlación. Además, como ya se dijo, resulta la única consistente con la segunda ley de la termodinámica.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Margalef R.** La ecología, entre la vida real y la física teórica. *Investigación y Ciencia*. 225: 66-73, 1995.
2. **Matsumo K.** Evolution of dissipative system: A theoretical basis of Margalef's principle on ecosystem. *J. Theor. Biol.* 70: 23-31, 1978.
3. **Rueda S.** Metabolismo y complejidad del sistema urbano a la luz de la ecología. <http://habitat.aq.upm.es/cs/p2/a008.html> 1998.
4. **Margalef R.** Teoría de los sistemas ecológicos. Segunda Edición. Publicaciones Universitat de Barcelona. Barcelona. España. 290 pp. (2002).
5. **Canicio Chimeno J.** La estructura de Dios. Editorial Club Universitario. 2007. <http://books.google.com.ar/books?>
6. **Manzini M.** Introducción a la Biología de los peces. 2002. http://www.produccion-animal.com.ar/produccion_peces/piscicultura/07-introduccion_biologia_peces.pdf
7. **De Costa J y Rol De Lama M.** Estudio de la tasa metabólica de los mamíferos: Efectos del tamaño corporal y de la temperatura ambiental. 2009. <http://www.um.es/fisfar/Alometrafo.pdf>
8. **Maturana H y Varela F.** De máquinas y seres vivos: Autopoiesis. La organización de lo vivo. Ed. Lumen. 2004.
9. **Fiorito L.** Composición corporal y metabolismo energético. *Boletín CESNI*. Noviembre 2001. http://www.cesni.org.ar/sistema/archivos/36-boletin11_.pdf
10. **Morales Larramendi R, Ana Caridad A, Román Montoya R, Núñez Bourón AI, Lafargue AL, Marañón Cardonne M., Castillo Bonne J.** Composición corporal: intervalos de lo normal en el estudio mediante bioimpedancia eléctrica de una población de referencia. *MEDISAN*; 8 (4): 22-34, 2004.
11. **Weyer C, Snitker S, Rising R, Bogaradus C, Ravussin E.** Determinants of energy expenditure and fuel utilization in man: effects of body composition, age, sex, ethnicity and glucose tolerance in 916 subjects. *International Journal of Obesity*. Vol. 23, N° 7, pp. 715-722, 1999.
12. **Meléndez G.** Utilidad Clínica del tamaño metabólico. *Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC Revista de Endocrinología y Nutrición* Vol. 10, N° 1 pp 21-26 enero-marzo 2002.
13. **Hamill PV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF and Moore WM.** Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles American Journal of Clinical Nutrition, Vol 32, 607-629, 1979.
14. **Barragán J, D'Ottavio A.** Genes: Only DNA chain segments? About Genome and a Boolean Network Model Aleph Zero Número 53, julio-septiembre 2009.
15. **Vásquez F, Cardona O, Andrade M, Salazar G.** Energy balance, body composition and physical activity in eutrophic and obese preschool children. *Rev Chil Pediatr* 76 (3); 266-274, 2005.
16. **Urrejola P, Hodgson M, Icaza M.** Evaluación de la composición corporal en niñas usando impedanciometría bioeléctrica y pliegues subcutáneos. *Rev. chil. pediatr.* v.72 n.1 Santiago. Enero 2001. http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062001000100005&script=sci_arttext
17. **Guerra-Cruz E.** Edad y Envejecimiento. Anestesia en México. Suplemento 1. Monterrey, N.L., México.

2004. <http://www.fmca.org.mx/revista/SUPLEMENTO/Sup1/005.pdf>
18. **Francisco Grande Covián.** El deterioro fisiológico del ser humano. *Cuenta y Razón* n^o 2. 1981. http://www.cuentayrazon.org/revista/doc/002/Num002_007.doc
 19. **Romeo J, Wärnberg J, Marcos A.** Valoración del estado nutricional en niños y adolescentes Departamento de Metabolismo y Nutrición. Instituto del Frío. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Madrid. 2007. http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/PI%2011-4.pdf#page=6
 20. **Salazar G, Rocha M.2, Mardones F.** ¿Es útil la antropometría para estimar la composición corporal en niños preescolares? *Rev Chil Pediatr*; 74(1): 37- 45, 2003.
 21. **Zepeda Zepeda M, Irigoyen Camacho M, Velázquez Alva M.** Métodos y Técnicas de medición de la composición corporal y su uso en individuos de la tercera edad. *Nutrición Clínica*; 5(2): 88-97, 2002.
 22. **Alemán-Mateo H, Esparza-Romero J, Valencia M.** Antropometría y composición corporal en personas mayores de 60 años. *Salud Pública Mex*; 41:309-316, 1999.

TRABAJO ORIGINAL

Silla turca vacía primaria (STVP): estudio de 117 casos

Primary Empty Sella (PES): A review of 117 cases

Guitelman M.¹, García Basavilbaso N.¹, Vitale M.², Chervin A.², Katz D.³, Herrera J.⁴,
Cornaló D.⁵, Servidio M.⁶, Boero L.⁷, Manavela M.⁷, Alfieri A.⁸, Stalldecker G.⁹,
Fainstein Day P.¹⁰, Ballarino C.¹¹, Mallea Gil S.¹¹, Rogozinski A.¹²

Departamento de Neuroendocrinología de la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo.

¹Hospital Durand, ²Hospital Santa Lucía, ³Instituto Fleni, ⁴Hospital Británico, ⁵Hospital Rivadavia, ⁶Hospital Álvarez,
⁷Hospital de Clínicas, ⁸Hospital Posadas, ⁹Hospital Pirovano, ¹⁰Hospital Italiano, ¹¹Hospital Militar, ¹²Hospital Ramos Mejía
CABA, Argentina

RESUMEN

Introducción: El término Silla Turca Vacía Primaria (STVP) hace referencia a la invaginación del espacio subaracnoideo hacia el interior de la silla turca en pacientes sin antecedentes de tumor, cirugía o radioterapia de la región selar.

Aunque usualmente no está asociado con disfunciones endocrinas, diferentes grados de hipopituitarismo e hiperprolactinemia han sido reportados.

Objetivo: Analizar retrospectivamente datos clínicos, hallazgos radiológicos y bioquímicos de 117 pacientes con diagnóstico de STVP.

Pacientes y Métodos: Se estudiaron 117 pacientes, 98 mujeres (48 ± 14.9 años). Los diagnósticos fueron realizados por Resonancia Magnética Nuclear (n=115) y Tomografía Computada (n=2). La evaluación de la función adenohipofisaria se realizó a través de determinaciones hormonales basales.

Resultados: Los motivos que llevaron al pedido de las imágenes fueron: cefaleas (35 %), sospecha clínica y/o bioquímica de deficiencia pituitaria (22 %), trastornos visuales (11 %), anormalidades de la radiografía simple de la silla turca (11 %), hiperprolactinemia (2,6 %), otros (18.4 %). El 48,9 % de las mujeres eran multiparas. Cefaleas, obesidad, hipertensión arterial y autoinmunidad tiroidea fueron halladas en el 60, 67, 24,5 y 22,5 % de la población evaluada respectivamente. Hiperprolactinemia (< 50 ng/ml) estuvo presente en 6,1 % de las mujeres y 15, 8 % de los hombres. El 27 % de los pacientes estudiados presentó algún grado de hipopituitarismo, que fue más frecuente en la población masculina.

Conclusiones: STVP fue más frecuente en mujeres multiparas de mediana edad. En la mayoría de los casos fue descubierta incidentalmente por estudios radiológicos, mientras que en un cuarto de los pacientes, fue encontrada durante la evaluación diagnóstica de deficiencia adenohipofisaria, lo cual fue más frecuente en hombres. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 143-148, 2011**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: silla turca vacía, aracnoidocele, hipopituitarismo

ABSTRACT

Introduction: The term Primary Empty Sella (PES) makes reference to the herniation of the subarachnoid space within the sella turcica in those patients with no history of pituitary tumor, neither surgery, nor radiotherapy. Though it is usually not associated with endocrine abnormalities, different degrees of hypopituitarism and mild hyperprolactinemia have been reported.

Objective: To assess clinical features, radiological findings and biochemical endocrine function retrospectively from the records of 117 patients with diagnosis of PES.

Patients and Methods: One hundred seventeen patients, 98 females, were studied. The mean age at diagnosis was 48 ± 14.9 yr. Most diagnoses were made with magnetic resonance imaging ($n = 115$), and only 2 through sellar computed tomography scan. Only pituitary basal hormones determinations were made, except for the TRH and ACTH tests which were performed for the diagnosis of primary hypothyroidism and secondary adrenal failure respectively.

Results: Pituitary images were requested because of different reasons: headaches (35 %), clinical and biochemical suspicion of pituitary deficiency (22 %), visual disturbances (11 %), abnormalities on the simple sella turcica radiography (11 %) hyperprolactinemia (2.6 %), others (18.4 %): dizziness, seizures, rhinorrhea, loss of consciousness, skull trauma, galactorrhea. Multiple pregnancies were observed in 48.9 % of women; headaches, obesity, arterial hypertension and thyroid autoimmunity were found in 60 %, 67 %, 24.5 % and 22.5 % of the studied population respectively. Mild hyperprolactinemia (< 50 ng/ml) was present in 6.1 % of women and 15.8 % of men. Twenty seven percent of our patients had some degree of hypopituitarism. For male population hypopituitarism comprised 72 %, whereas it took up 19 % for the whole female group.

Conclusions: PES seems to be more commonly found in middle-aged women (sex ratio 5/1) with history of multiple pregnancies. In most patients it was discovered as an incidental finding at image studies, while in almost a quarter of patients PES was found during the diagnosis stage of anterior pituitary deficiency, which was more frequently seen among men. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 143-148, 2011**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: empty sella, arachnoidocele, hypopituitarism

INTRODUCCIÓN

El término silla turca vacía o aracnoidocele ha sido definido como la herniación del espacio subaracnoideo dentro de la silla turca, asociado con elongación del tallo y aplanamiento de la glándula hipofisaria contra el piso selar^(1,2).

Hay que distinguir dos tipos de silla vacía. La primera y más frecuente originada de un proceso patológico, que puede ser o no de índole tumoral, aunque en la mayoría de los casos se trata de un adenoma que sufre una involución espontánea (apoplejía) o como consecuencia de su tratamiento (cirugía, radioterapia o tratamiento farmacológico⁽²⁾). También puede ser consecuencia de la necrosis hipofisaria posparto (síndrome de Sheehan) o una hipofisitis linfocitaria. A estos casos se los denomina "*Silla Turca Vacía Secundaria*" (STVS).

El segundo tipo de silla vacía, que es objeto de esta publicación es aquel en el que no ha existido ningún proceso patológico previo, al menos conocido. Se le denomina "*Silla Turca Vacía Primaria*" (STVP) y tanto su patogenia como su repercusión clínica son objeto de debate^(3,4).

La STVP puede ser un hallazgo radiológico en pacientes asintomáticos o puede estar asociada a condiciones clínicas variables como trastornos neurológicos, oftalmológicos y/o endocrinológicos⁽⁵⁾. El aumento de la presión de LCR intracraneal, asociada a defectos en el diafragma selar son considerados factores etiopatogénicos en la STVP⁽⁶⁾. Ambos se encontrarían presentes en la obesidad

y en las mujeres multíparas, entidades frecuentemente asociadas a la STVP.

Se define silla turca vacía parcial o total cuando menos o más del 50 % de la cavidad selar está ocupada por LCR respectivamente, siendo el grosor de la glándula < 2 mm en el último caso⁽¹⁾.

El amplio uso de la Tomografía computada (TAC) y de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ha determinado que la STVP sea un hallazgo incidental frecuente. Los datos obtenidos de autopsias y de estudios neuroradiológicos reportan la presencia de silla vacía en un porcentaje que va de un rango entre 5,5 % a 35 % de los sujetos, con una relación mujer /hombre de 4/1⁽¹⁻⁴⁾.

El objetivo de este trabajo fue reportar la experiencia clínica a través de un estudio retrospectivo multicéntrico en Buenos Aires en el que intervinieron algunos de los hospitales que integran el Departamento de Neuroendocrinología de SAEM, aportando nuevos datos que colaboren en el diagnóstico, terapéutica y evolución a largo plazo de los pacientes con diagnóstico de STVP.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se evaluaron 117 pacientes (98 mujeres, 19 hombres) provenientes de diferentes centros de la ciudad de Buenos Aires, en forma retrospectiva. Todos presentaban en común una STVP diagnosticada a través de RMN ($n = 115$) o TAC ($n = 2$). La media de edad al diagnóstico fue de $48 \pm 14,9$

años. Un grupo de pacientes (n=56) aportaron una radiografía simple de silla turca solicitada en la rutina endocrinológica.

Los datos clínicos fueron obtenidos de los registros de las historias clínicas de cada centro conforme los criterios diagnósticos de cada uno de ellos.

Evaluaciones endocrinológicas, oftalmológicas y radiológicas disponibles de cada paciente al diagnóstico fueron incluidas.

Los criterios de exclusión fueron: historia de enfermedades del sistema nervioso central o hipotálamo-hipofisaria, tratamientos médicos, quirúrgicos o radioterapia de lesiones pituitarias; hipersecreción de GH o cortisol, niveles de PRL > 100 ng/ml, descartando así la posibilidad de una STVS.

La evaluación endocrina basal fue efectuada en la mayoría de los pacientes: T4 libre, TSH, ATPO, cortisol, LH, FSH, estradiol, testosterona (hombres), prolactina, GH, IGF 1 (ajustada por sexo y edad). Las hormonas fueron medidas por kits comerciales utilizados de rutina en los laboratorios de los distintos centros. Se realizó test de TRH-TSH para descartar hipotiroidismo primario subclínico y Test de ACTH para insuficiencia suprarrenal secundaria. No se efectuaron test dinámicos de estímulo para evaluación del eje somatotrófico.

Los resultados fueron expresados como media \pm SEM.

RESULTADOS

De los 117 pacientes estudiados, 98 fueron mujeres y 19 varones (Relación M/V: 5/1). Silla turca vacía total fue documentada en 75 pacientes a través de las imágenes de región selar, en tanto que 42 fueron informadas como parciales (Fig. 1 y 2).

En 45 de 56 pacientes se halló agrandamiento de la silla turca en la RX simple, lo que motivó en muchos de ellos el pedido de la RMN. Los estudios de imágenes de la región selar fueron solicitados por distintos motivos: cefaleas (35 %), sospecha clínica y bioquímica de deficiencia pituitaria (22 %), trastornos visuales (11 %), anomalías en la radiografía simple de silla turca (11 %) e hiperprolactinemia (2,6 %). Otros motivos (18,4 %): mareos, convulsiones, rinorrea, pérdida de conciencia, traumatismo de cráneo y galactorrea.

El 62,2 % de las mujeres presentó al menos un embarazo, en tanto que el 48,9 % reportó embarazos múltiples. Alteraciones visuales fueron halladas en 17/65 pacientes, entre ellas escotomas, cuadrantopsias y hemianopsias. Dos pacientes presentaron edema de papila en el examen del fondo de ojo.

Encontramos enfermedades y condiciones clínicas asociadas como: cefaleas 60 %, hipertensión arterial 24 %, autoinmunidad tiroidea 22,5 % (7/31) y obesidad 67,6 % (48/71). Hallamos hiperprolactinemia en 6,8 % (6/88) de las mujeres y en 15,8 % (3/19) de los hombres. La media de PRL fue $11,6 \pm 9,4$ ng/ml (rango 1,3-47) en toda la población, sin encontrar diferencias por sexo.

En relación a la función adenohipofisaria el 27 % (n = 32) presentó algún grado de hipopituitarismo: 17 pacientes panhipopituitarismo (uno con diabetes insípida) y 15 déficit aislados. De estos últimos, 11 pacientes presentaron hipogonadismo hipogonadotrófico, 2 hipotiroidismo secundario, 1 Insuficiencia suprarrenal secundaria y 1 diabetes insípida. La IGF1 fue compatible con deficiencia de GH del adulto (DGHA) en 5/6 pacientes con panhipopituitarismo. Si analizamos por sexos, de la población masculina (n = 19) algún grado de hipopituitarismo estuvo presente en el 72 % de

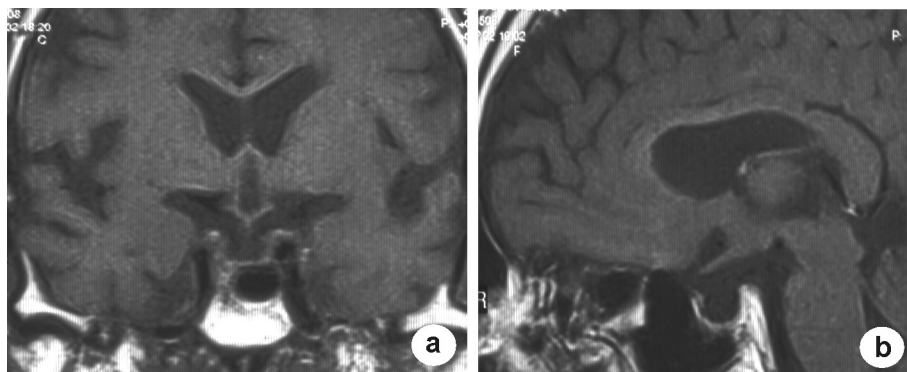


Figura 1. a. RMN Corte coronal de STVP total. b. RMN Corte sagital de STVP total

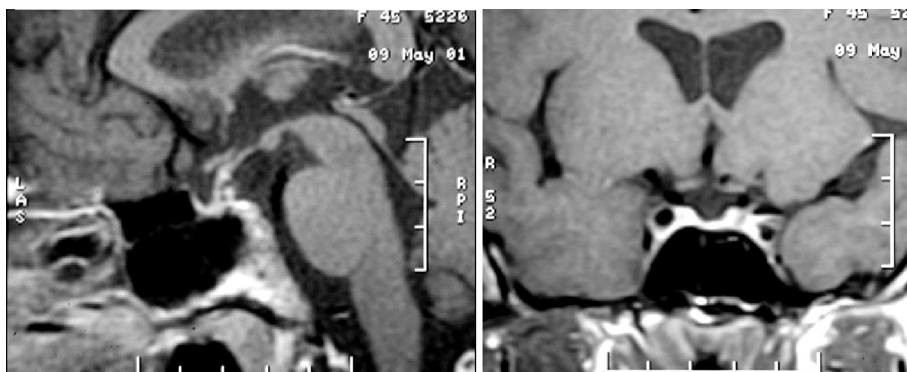


Figura 2. RMN Corte coronal STVP parcial

los casos, mientras que en el total de mujeres, solo el 19 %.

La DGHA no fue evaluada a través de los test de estímulo habituales en los pacientes con déficits aislados, tampoco en aquellos sin evidencia de insuficiencia hipofisaria, ya que no presentaron síntomas clínicos compatibles con la misma.

Si relacionamos los hallazgos clínicos con las imágenes encontramos que los pacientes con algún grado de hipopituitarismo (n = 32) presentaron STVP total el 66 % y parcial el 34 %. Pero del total de sujetos sin insuficiencia hipofisaria (n = 85), el 72 % presentó STVP total.

DISCUSIÓN

La silla turca vacía es un hallazgo frecuente en autopsias y estudios neuroradiológicos en un rango de 5,5 a 35 %, siendo reportado más comúnmente en mujeres^(1-3,4).

En nuestro trabajo hemos encontrado 98 mujeres y 19 hombres con STVP (5/1), confirmando la mayor prevalencia en la población femenina.

El embarazo podría promover el inicio de la STVP. La glándula hipófisis aumenta su volumen al doble durante la gesta, particularmente en el caso de embarazos múltiples⁽⁷⁾. Esto puede contribuir a la herniación del espacio subaracnoideo en caso de diafragma selar hipoplásico y/o hipertensión de LCR, aun si es moderado y temporario^(1,6). Nuestros datos muestran una elevada prevalencia de STVP en mujeres con al menos un embarazo, mientras que el 48 % tuvieron embarazos múltiples.

La STVP ha sido asociada con obesidad en diferentes publicaciones^(8,9). Se cree que la obesidad mórbida puede inducir hipercapnia la cual estaría relacionada con la elevación crónica de la presión de LCR e inducir la herniación del espacio sub-

aracnoideo supraselar^(3,10). Se ha documentado una clara relación entre la presión intraabdominal, intratorácica y la presión intracraneal en pacientes obesos⁽¹¹⁾. Nuestros datos sugieren una estrecha relación entre obesidad y aracnoidocele intraselar, ya que 2/3 de los pacientes evaluados eran obesos.

Se ha descrito asociación de STVP con varias enfermedades endocrinas autoinmunes⁽¹²⁾ y ha sido sugerido también que la STVP en sí misma podría ser una consecuencia de una hipofisitis linfocitaria^(2,13). En nuestro trabajo encontramos una tasa de autoinmunidad tiroidea algo superior a lo reportado en la población general, sin embargo dado el escaso número de datos obtenidos de este estudio retrospectivo no podemos hacer una correlación contundente.

En el presente estudio en un gran número de pacientes con STVP el aumento de los diámetros selares en la radiografía simple de silla turca fue un hallazgo frecuente (80 %), ésto podría explicarse por la presión crónica que ejerce el LCR sobre las estructuras óseas.

La cefalea es uno de los síntomas más predominantes en esta entidad, siendo reportada entre el 60 % al 80 % de los casos^(2,5), similar a nuestros resultados. A su vez, es el síntoma más usual por el cual se realizan los estudios de imágenes con el consiguiente hallazgo incidental en muchos de los casos de STVP. Dado que es un síntoma muy habitual en la población general, la relación entre cefalea y STVP podría ser casual en algunos pacientes. De todas formas se podría hipotetizar que en pacientes con STVP, la cefalea se ocasionaría por la tracción de las estructuras vasculares meníngeas de la cavidad selar, aunque no ha sido demostrado en forma concluyente⁽¹⁴⁾.

A pesar de que el término STVP se refiere a la herniación del espacio subaracnoideo dentro de la silla, ocasionalmente puede observarse la her-

niación del sistema óptico supraselar y la región anteroinferior del tercer ventrículo⁽¹⁵⁾. Se han reportado alteraciones visuales en el 1,6 a 16 % de los casos⁽²⁾. Los defectos visuales pueden ser severos, y usualmente consisten en disminución de la agudeza visual, alteraciones del campo visual, visión en túnel, hemianopsia y cuadrantopsias bitemporales. Nuestros hallazgos demuestran que el 11 % de nuestros pacientes llegaron al diagnóstico de STVP a través de la consulta oftalmológica por alteraciones visuales. Sin embargo, un número mayor presentó alguna alteración visual cuando fue estudiado, aunque no podemos demostrar una relación causal entre la STVP y los trastornos visuales encontrados.

Clásicamente la función hipofisaria era mencionada como normal en estos pacientes^(16,17). Existen evidencias de que los trastornos de la función adenohipofisaria más frecuentemente asociados a la STVP son la hiperprolactinemia y el déficit de GH, pudiéndose también encontrar diferentes grados de hipopituitarismo que oscilan entre el 8-60 %^(18,19). Estos eventos se pueden explicar por la compresión crónica que ejerce el LCR sobre la glándula y el tallo hipofisario⁽³⁾. En nuestro trabajo 27 % de los pacientes tuvieron algún grado de hipopituitarismo, la mitad con déficits completos. Es interesante señalar que considerando la población masculina (19 varones) el 72 % presentó algún grado de insuficiencia hipofisaria, a diferencia del 19 % en la población femenina. Es posible que esto, en parte, sea debido al mayor número de mujeres con STVP encontradas en este estudio.

Se ha postulado que el déficit de GH es un evento temprano en pacientes con STVP, y que podría estar relacionado con la disposición anatómica de los somatotropos, que los haría más vulnerables al incremento de la presión intraselar. Sin embargo, otros autores postulan que la obesidad podría jugar un rol fundamental por su conocida acción sobre el descenso de la reserva secretoria de GH. Del Monte y col. encontraron una menor respuesta de GH luego del estímulo con GHRH + arginina en un grupo de pacientes con STVP sin evidencia de otros déficits hipofisarios, aunque no pudieron descartar la influencia del sobrepeso presente en la mayoría de los pacientes^(3,18).

En nuestro trabajo encontramos DGHA en 6/7 de los pacientes con panhipopituitarismo que fueron evaluados a través de IGF1. Esta última puede ser considerada un test confiable para el diagnóstico en pacientes con 3 o más deficiencias⁽²⁰⁾. El eje somatotrófico no fue estudiado en el resto de

los pacientes. Es posible que un mayor número de sujetos posean diagnóstico bioquímico de DGHA, sobre todo en aquellos con déficit aislados. Sin embargo, en la práctica asistencial los tests de estímulo como hipoglucemia insulínica no son de rutina en adultos y lamentablemente el GHRH o el péptido liberador de GH (GHRP) no está disponible en nuestro país; el test de glucagón aún no se encuentra estandarizado en nuestro medio.

La hiperprolactinemia ha sido frecuentemente reportada asociada a STVP. Su incidencia varía desde un 10 a 37,5 % según la bibliografía y se propone como la hormona más comúnmente alterada en STVP^(1-3,9). La fisiopatología se relaciona con la compresión del tallo hipofisario secundario al aumento de la presión de LCR a nivel de la cisterna supraselar, que ocasiona disminución del factor inhibidor de PRL, la dopamina. Los niveles de PRL son usualmente menores de 100 ng/ml. En nuestro trabajo los niveles de PRL elevados fueron en promedio de 50 ng/ml, en el 15,8 % de los varones y el 6,1 % de las mujeres.

La presencia de un aracnoidocele total o parcial no parece correlacionarse estrictamente con el grado de hipopituitarismo⁽⁵⁾. Nuestro trabajo apoya este concepto ya de los 32 pacientes con algún grado de hipopituitarismo, el 66 % tuvieron STVP total y a la inversa, el 72 % de las STV totales correspondieron a sujetos sin deficiencias hipofisarias demostradas.

El tratamiento de los pacientes con STVP consiste en la sustitución hormonal de las deficiencias que se detecten y en la corrección de la hiperprolactinemia con agonistas dopaminérgicos en pacientes con síntomas relacionados a ella⁽¹⁾.

En los pacientes con signos y síntomas de hipertensión intracraneal grave, cefalea discapacitante, alteraciones visuales o rinorraquia, son claras las indicaciones de tratamiento neuroquirúrgico⁽²¹⁾. Los pacientes asintomáticos pueden ser solo observados, puesto que es muy poco probable la aparición de cambios hormonales y radiológicos en su seguimiento. Sin embargo, ante el riesgo teórico de progresión, los trabajos publicados hasta la fecha recomiendan realizar una reevaluación endocrinológica, neurooftalmológica y radiológica periódica⁽¹⁹⁾.

CONCLUSIONES

La STVP es una condición multifacética que abarca desde pacientes asintomáticos hasta pacientes con insuficiencia hipofisaria múltiple y/o

alteraciones neurooftalmológicas. Ésto puede que refleje la heterogeneidad de su patogénesis. En nuestro estudio, STVP fue más frecuente en mujeres multíparas de mediana edad. En la mayoría de los casos fue descubierta incidentalmente por estudios radiológicos, mientras que en el 27 % de los pacientes fue encontrada durante la evaluación diagnóstica de deficiencia adenohipofisaria, lo cual fue más frecuente en los hombres. Por lo tanto, los pacientes con STVP merecen ser evaluados desde el punto de vista endocrino y neurooftalmológico dada la elevada incidencia de este tipo de trastornos.

BIBLIOGRAFÍA

1. **De Marinis L, Bonadonna S, Bianchi A, Giulio M, Giustina A.** Extensive clinical experience: Primary Empty Sella. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 5471-5477, 2005.
2. **Guinto G, Mercado M, Abdo M, Nishimura E, Aréchiga N, Nettel B.** Primary Empty Sella Syndrome. *Contemporary Neurosurgery* 29(11): 1-6, 2007.
3. **Del Monte P, Foppiani L, Cafferata C, Marugo A, Bernasconi D.** Primary "Empty Sella" in Adults: Endocrine Findings. *Endocrine Journal* 53(6): 803-809, 2006.
4. **Sage MR, Blumbergs P.** Primary empty sella turcica: A radiological-anatomical correlation. *Australasian Radiology* 44: 341-348, 2000.
5. **Gallardo E, Schacter D, Caceres E, Becker P, Colin E, Martinez C, Henriquez C.** The empty sella: results of treatment in 76 successive cases and high frequency of endocrine and neurological disturbances. *Clin Endocrinol (Oxf)* 37: 529-533, 1992.
6. **Agarwal JK, Sahay RK, Bhadada SK, Reddy VS, Agarra NK.** Empty Sella Syndrome. *J Indian Acad Clin Med* 2(3):198-202, 2001.
7. **Gonzalez JG, Elizondo G, Saldivar D. y col.:** Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. *Am J Med* 85: 217-220, 1988.
8. **Cannavo S, Curto L, Venturino M, Squadrito S, Almoto B, Narbone MC, Rao R, Trimarchi F.** Abnormalities of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with primary empty sella. *J Clin Endocrinol Metab* 25(3): 236-239, 2002.
9. **Sastre J, Herranz de la Morena L, Megía A, López Guzman A, Gómez-Pan A, Pallardo Sánchez LF.** Silla turca vacía primaria: evaluación clínica, radiológica y hormonal. *Rev Clin Esp* 191: 481-484, 1992.
10. **Necochea Y, Loja D, Aviles R, Vilca M.** Silla turca vacía e hipopituitarismo. *Rev Med Hered* 9 (2): 84-88, 1998.
11. **Sugerman, H.J., DeMaria, E.J., Felton, W.L.** 3rd., et al.: Increased intra-abdominal pressure and cardiac filling pressures in obesity-associated pseudotumor cerebri. *Neurology* 49: 507-511, 1997.
12. **Manetti L, Lupi I, Morselli L, Albertini S, Cosottini M, Grasso L, Genovesi M, Giovanni P, Mariotti S, Bogazzi F, Bartalena L, Martino E.** Prevalence and Functional Significance of Antipituitary Antibodies in Patients with Autoimmune and Non-Autoimmune Thyroid Diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2176-2181, 2007.
13. **Komatsu M, Kondo T, Yamauchi K, Yokokawa N, Ichikawa K, Ishihara M, Aizawa T, Yamada T, Imai, Tanaka K.** Antipituitary antibodies in patients with the primary empty sella syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 67: 633-638, 1988.
14. **De Marinis L, Mancini A, Giampietro A, Bianchi A, Tilaro L, Mangiola A, Anile C, Maira G.** 2004 The empty sella syndrome: general characteristics and neuroendocrine dynamics. In: Baldelli R, Casanueva FF, Tamburrano G, eds. Update in neuroendocrinology, from basic research to clinical practice. *Publicazioni Medico Scientifiche*; 2.1: 291-320, 2007.
15. **Kaufman B, Tomsak RL, Kaufman BA y col.** Herniation of the suprasellar visual system and third ventricle into empty sellae: morphologic and clinical considerations. *AJR Am J Roentgenol* 152: 597-608, 1989.
16. **Brisman R, Hughes JE, Holub DA.** Endocrine function in nineteen patients with empty sella syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 34 (3): 570-3, 1972.
17. **Jordan RM, Kendall JW, Kerber CW.** The primary empty sella syndrome: analysis of the clinical characteristics, radiographic features, pituitary function and cerebrospinal fluid adenohipofisial hormone concentrations. *Am J Med* 62: 569-580, 1977.
18. **Gasperi M, Aimaretti G, Ceccconi E, Colao A, Di Somma C, Cannavò S, Baffoni C, Cosottini M, Curtò L, Trimarchi F, Lombardi G, Grasso L, Ghigo E, Martino E.** Impairment of GH secretion in adults with primary empty sella. *J Endocrinol Invest.*; 25(4): 329-33, 2002.
19. **Giustina A, Aimaretti G, Bondanelli M, Buzi F, Cannavò S, Cirillo S, Colao A, De Marinis L, Ferone D, Gasperi M, Grottoli S, Porcelli T, Ghigo E, Degli Uberti E.** Primary empty sella: Why and when to investigate hypothalamic-pituitary function. *J Endocrinol Invest* 33: 343-6, 2010.
20. **Ken Ho KY.** On behalf of the 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol* 157: 695-700, 2007.
21. **J. González Tortosa.** Silla turca vacía primaria: clínica, fisiopatología y tratamiento, *Neurocirugía* 20: 132-151, 2009.

TRABAJO ORIGINAL

Programa nacional de bocio nodular (PRONBONO) Estudio multicéntrico de bocio nodular único palpable National Program for Nodular Goiter (PRONBONO). Multicenter study of single palpable thyroid nodules

Corino M., Faure E., Sala M., Deutsch S. y demás miembros del Departamento de tiroides de SAEM: Abalovich M., Alcaraz G., Balzaretto M., Becerra H., Brenta G., Cabezón C., Ferreiro L., Frascaroli G., Gauna A., Gutiérrez S., Iorcansky S., Lowenstein A., Maza Puig C., Melado G., Niepomniszcze H., Orlandi A., Puscar A., Reyes A., Rezzónico J., Ridruejo C., Roccatagliata G., Sartorio G., Schnitman M., Silva Croome M. del C., Storani M.E., Vázquez G.

FASEN (Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología)
Departamento de tiroides de SAEM (Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo)

RESUMEN:

Introducción: La presencia de nódulos tiroideos palpables en la población general, es uno de los signos clínicos tiroideos más frecuentes en la práctica diaria.

Objetivos: 1) establecer la prevalencia de las distintas patologías en bocio nodular único palpable y analizar sus características y su relación con los resultados citológicos. 2) analizar la existencia de diferencias regionales en Argentina.

Pacientes y Métodos: Estudio prospectivo de 739 pacientes con bocio nodular único palpable evaluados entre el 1/1/2000 y el 31/12/2001 en Centros de Buenos Aires, Bahía Blanca, Mendoza y La Pampa. Se recabaron datos de examen clínico, ecografía tiroidea, TSH, ATPO y citología por punción con aguja fina. (PAAF). Fue utilizado para el análisis estadístico Correlación de Pearson, X^2 y Test de Fisher.

Resultados: la edad ($\bar{X} \pm DS$) fue $46,3 \pm 14$ años, 93,1 % eran de sexo femenino. El 1,6 % tenía historia de radiación en cuello y el 29,9 % antecedentes familiares de patología tiroidea. Hallazgos clínicos: disfagia en el 7,9 %, disfonía 3,5 %, crecimiento nodular en los últimos 6 meses 19,2 %, consistencia dura el 24,7 %, fijeza a estructuras adyacentes 1,5 % y adenopatías en el 3 %. Hallazgos bioquímicos: TSH normal en el 81,2 % y ATPO positivos en el 30,3 % de los casos. Características Ecográficas: nódulos sólidos: 53,1 %, hipoecoicos: 63,8 %, microcalcificaciones 10,3 %, halo incompleto: 15 %, multinodular: 30,5 %, tiroides heterogénea: 60,2 % y adenopatías: 3,8 %. **Hallazgos citológicos:** En el 86,8 % de los casos fue necesario solo una punción para llegar al diagnóstico. Insatisfactorio (excluyendo quiste): 3,2 %: benignos: 77,3 %; sospechosos: 12,6 % y cáncer: 7 % (42 papilar, 2 medular y 3 sin especificar). Una correlación significativa ($p < 0,02$) fue observada entre citología maligna y crecimiento rápido, dureza, fijeza a estructuras vecinas, nódulo sólido, halo incompleto y adenopatías aunque estos parámetros son más frecuentes en números absolutos en nódulos benignos. La mayoría de las cirugías fueron indicadas en base al hallazgo citológico. El diagnóstico histológico de los 96 pacientes que fueron operados mostró 51 carcinomas, de los cuales solo dos tenían citología benigna y 31 adenomas.

Conclusión: Los nódulos palpables únicos fueron más frecuentes en mujeres eutiroideas en la edad media de la vida. Un tercio tenía historia familiar de patología tiroidea, similar al porcentaje hallado de ATPO positivos. Por ecografía los nódulos fueron predominantemente sólidos, hipoecoicos, únicos con resto de la glándula tiroides heterogénea. La PAAF fue predominantemente benigna. El crecimiento rápido, la dureza, la fijeza a estructuras adyacentes, el halo incompleto y la presencia de adenopatías fueron relacionados con malignidad, pero la benignidad fue más frecuente. En la mayoría de los pacientes la cirugía fue recomendada por los hallazgos citológicos. Nuestros resultados son similares a los reportados en otras áreas geográficas.

Rev Argent Endocrinol Metab 48: 149-157, 2011

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: nódulo tiroideo único palpable, citología y ecografía tiroidea

ABSTRACT

Introduction: the presence of palpable thyroid nodules in the general population is one of the most common clinical signs of thyroid disease in daily practice.

Objectives: 1) To assess the prevalence of pathologies, clinical and cytological findings of single palpable thyroid nodules (SPTN) in Argentina. 2) Analyze the regional differences in Argentina.

Methods: Prospective study of 739 patients with STPN were evaluated at centres in Buenos Aires, Bahía Blanca, Mendoza, and La Pampa between 1/1/00 and 12/31/01. Clinical examination, thyroid ultrasound scan (US), TSH, TPOAb and fine needle aspirations (FNA) were performed. Statistics: Pearson Correlation, X² & Fisher Tests.

Results: Age ($\bar{X} \pm SD$) 46 \pm 14ys: 93.1 % were women. Previous history of neck radiation & familial thyroid disease were found in 1.6 and 29.9 % respectively. Clinical findings: dysphagia: 7.9 %; dysphonia: 3.5%; nodule growth: 19.2 %; hard consistence: 24.7 %; fixation to adjacent structure: 1.5 % and lymphadenopathies (ADP): 3 %. Biochemical findings: TSH was normal in 81.2 % & TPOAb+ in 30.3 %. US features: solid: 53.1 %; hypoechoic: 63.8 %; microcalcifications: 10.3 %; incomplete halo: 15 %; more than 1 nodule: 30.5 %; thyroid heterogeneity: 60.2 % and ADP: 3.8 %. Cytology: Only 1 FNA was needed in 86.8%. Unsatisfactory (excluding cysts): 3.2 %; benign: 77.2%; suspicious: 12.6 % and cancer: 7 % (42 papillary, 2 medullary and 3 non specified). A significant correlation ($p < 0.02$) was established between malignant nodules and rapid growth, hard, fixed, solid nodule, incomplete halo and ADP, though these parameters were more frequent (in absolute number) in benign nodules. Surgery was mainly indicated based on FNA results. Histological diagnosis of 96 patients who underwent surgery showed 51 carcinomas, of which only 2 were cytologically benign and 31 adenomas.

Conclusion: Palpable single nodules were more frequent in middle aged euthyroid women. One third had familial thyroid pathology, similar to the presence of TPOAb. On US, nodules were predominantly solid, hypoechoic, single with heterogeneous thyroid gland. FNA was predominantly benign. Rapid growth, hard, fixed, solid nodule, incomplete halo and ADP were associated with malignancy, but benignity was more common. In most of the patients surgery was recommended based on cytological findings. Our results are similar to those reported in other geographic areas. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 149-157, 2011**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: single palpable thyroid nodules; thyroid cytology and ultrasound

INTRODUCCIÓN

La presencia de nódulos tiroideos palpables en la población general es frecuente de encontrar en la práctica diaria. La punción con aguja fina ha sido aceptada como el método diagnóstico de elección en la evaluación inicial de los nódulos tiroideos. Las características clínicas y ecográficas de los nódulos tienen un valor complementario en lograr un diagnóstico adecuado. La enfermedad nodular tiroidea tiene una prevalencia que varía entre el 2,5 % y 7 %⁽¹⁻³⁾, a predominio del sexo femenino en áreas yodosuficientes.

Frente a esta alta prevalencia, la enfermedad nodular tiroidea supone un dilema diagnóstico para el especialista en diferenciar cuáles de esos nódulos son malignos. Los hallazgos posquirúrgicos han revelado que 5-15 % de todos los nódulos enviados a cirugía resultan cáncer⁽⁴⁻⁵⁾. Factores como: edad, sexo, exposición a la radiación, historia familiar, inducen a sospechar malignidad ante la presencia de un nódulo tiroideo, sin embargo no es claro si existen otros parámetros que puedan ser predictores de malignidad.

Ante esta problemática, surgió en el seno de FASEN la inquietud de estudiar el valor predictivo de malignidad de las características clínicas y

Estudio	Autor	Año	n	Prevalencia	Edad	Mujer	Varón
Framingham (US)	Vander	1968	5127	4,2 %	30 – 59	6,4 %	1,5 %
Whickham (UK)	Tunbridge	1977	2979	3,2 %	18 – 75	5,3 %	0,8 %

ecográficas del bocio nodular único palpable. En el departamento de tiroides de SAEM se confeccionó el protocolo de estudio conocido como Programa Nacional de Bocio Nodular (PRONBONO) con los siguientes objetivos: 1) establecer la prevalencia de las distintas patologías por punción en bocio nodular único palpable y analizar sus características y su relación con los resultados de la citología e histología en aquellos pacientes operados. 2) analizar la existencia de diferencias regionales.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio: prospectivo, transversal y multicéntrico.

Se estudiaron en forma prospectiva pacientes portadores de bocio nodular único palpable que consultaran en el período comprendido entre el 1/1/00 y el 31/12/01 en 19 centros: 16 de la Ciudad de Buenos Aires y Gran Buenos Aires, uno de la Ciudad de Bahía Blanca, uno de Mendoza y uno de Santa Rosa, La Pampa.

Los criterios de inclusión para este estudio fueron: todo paciente que consultara por primera vez con nódulo único palpable, punzado con aguja fina, con o sin tratamiento previo por patología tiroidea.

Los criterios de exclusión fueron bocio multinodular o bocio difuso por palpación.

A todos los pacientes se les confeccionó una Historia Clínica consignando antecedentes de radiaciones en cuello, tratamientos tiroideos previos así como cirugías; la presencia de enfermedades autoinmunes no tiroideas e historia familiar de patología tiroidea y de Neoplasia Endocrina Múltiple.

Se incluyó en el interrogatorio el tiempo de evolución del nódulo, el crecimiento en los últimos 6 meses así como la presencia de síntomas locales como dolor, disfagia y disfonía.

En el examen de cuello se consignaron las características palpatorias del nódulo: los diámetros longitudinal y transversal, la consistencia (dura, blanda, firme y/o elástica), la fijeza a planos profundos, dolor a la palpación y las características del resto de la glándula. En los pacientes que presentaban adenopatías se describió el número, localización y el tamaño de las mismas.

Los parámetros de laboratorio evaluados fueron: los niveles de TSH (por metodología ultrasensible dependiendo de cada centro) y la presencia de anticuerpos antitiroideos (ATPO ultrasensible o AFM por hemaglutinación) considerando positivo o negativo según el rango de referencia de cada método.

Respecto del estudio ecográfico éste debía ser realizado por operador con experiencia en tiroides utilizando transductor entre 7,5 a 10 mHz, debiendo completar una grilla con información acerca del tamaño del nódulo consignando tres diámetros AP-T-L; características sólida, quística o mixta; ecogenicidad, presencia o no de refuerzo posterior o sombra acústica, calcificaciones (micro, macro o cáscara de huevo); presencia de halo nodular; cantidad de nódulos; tipo de contorno del nódulo y glandular; características del resto del parénquima tiroideo; así como presencia de ganglios.

Para el estudio citológico previamente se convocó a reconocidos citólogos especialistas en tiroides, quienes determinaron la modalidad para completar los protocolos y establecer criterios uniformes. Se consignó cuantas repeticiones de la PAAF fueron necesarias para lograr el diagnóstico, la descripción macroscópica (líquido-gotas o volumen, sólido), y microscópica. El material fue clasificado como insatisfactorio, benigno, quiste sin especificar, proliferación folicular, Tumor de Células de Hürthle, maligno y tumor no originado en epitelio tiroideo. Se consignó el informe histológico de los pacientes que fueron enviados a cirugía.

Para el análisis estadístico de los datos se utilizaron: coeficiente de correlación de Pearson, Test de Chi cuadrado y test exacto de Fisher.

RESULTADOS

Se analizaron los datos obtenidos de 739 pacientes con bocio nodular único palpable. La proporción de pacientes evaluados en los centros mencionados se halla detallada en la tabla I.

El grupo estudiado fue de 688 mujeres (93 %) y 51 hombres (7 %), relación mujer/hombre: 13/1, edad ($\bar{X} \pm DS$): 46,3 \pm 14 años (rango: 16 a 81 años).

El 29,9 % (n= 219) de los pacientes tenían historia familiar de patología tiroidea y un paciente refería antecedentes familiares de neoplasia endocrina múltiple (MEN).

El 18 % (n=121) había recibido tratamiento previo con hormonas tiroideas, mientras que el 4,3 % (n=31) tenía antecedentes de cirugía tiroidea. Doce pacientes (1,6 %) estuvieron expuestos a radiaciones en cuello.

El tiempo de evolución referido por los pacientes (variable analizada expresada en meses) fue de un mínimo de 0,1 y un máximo de 480 (40 años), con una media de 25,8 meses.

En cuanto a la sintomatología el 19,2 % refirió crecimiento nodular en los últimos seis meses, disfagia el 7,9 %, dolor el 6,4 % y disfonía el 3,5 %.

A la palpación tiroidea los nódulos tenían un diámetro longitudinal de 23,7 mm. ($\pm 12,5$) (rango 5-80) y de 21,13 mm. (± 11) (rango 4-60) en el diámetro transversal. La consistencia fue descripta como firme en el 43,1 % de los nódulos, dura en el

24,7 %, elástica en el 20,8 % y blanda en el 11,4 %. El resto de la glándula resultó normal en el 67,5 % de los pacientes. En la palpación del cuello se halló nódulo tiroideo doloroso en el 6,5 %, nódulo fijo en el 1,5 % y adenopatías en el 3 % de los pacientes.

Se obtuvo información de los niveles de TSH en 675 pacientes. La media fue de 2,9 mUI/L con un DS de $\pm 8,7$ (0,01-183). En el 81,9 % de los pacientes (553/675) los valores de TSH estuvieron dentro del rango normal, en el 10,1 % (68/675) por encima del límite superior y en el 8 % (54/675) por debajo del límite inferior, de acuerdo a la metodología empleada y al rango en cuestión.

La presencia de anticuerpos antitiroideos fue evaluada en 638 pacientes de los cuales el 30,3 % fueron positivos ($n=193$).

Ecográficamente los diámetros de los nódulos expresados en mm \pm DS fueron: anteroposterior: $18,3 \pm 10,3$; transversal $17,2 \pm 10,4$; longitudinal $21,6 \pm 12,5$; hallándose una correlación lineal altamente significativa entre la palpación y la ecografía tanto en la medición transversal ($r 0.620$) como en la longitudinal ($r 0.703$) ($p < 0,0001$). Se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson, hallándose una correlación lineal altamente significativa entre la Palpación y la Ecografía tanto en la medición transversal como en la longitudinal. ($P < 0,0001$). Figura 1.

En el análisis de las variables ecográficas estudiadas se hallaron los siguientes resultados: el 53,1 % de los nódulos fueron sólidos, el 33,3 % mixtos y en el 13,6 % quísticos. En cuanto a la ecogenicidad los nódulos fueron hipoeecogénicos en el 63,8 %, hipereecogénicos en el 17,9 % y el 18,4 % de los mismos fueron isoeecogénicos respecto del

TABLA I. Proporción de pacientes de los distintos centros intervinientes

Centro	Frecuencia	Porcentaje
Alvarez ¹	30	4,1
Bazterrica ¹	43	5,8
Britanico ¹	40	5,4
Churruca ¹	19	2,6
Clinicas ¹	57	7,7
Cpe	44	6,0
Durand ¹	105	14,2
Fernandez ¹	49	6,6
Frances ¹	17	2,3
Inst megan	60	6,2
Italiano ¹	14	1,9
Militar ¹	28	3,8
Penna	23	3,1
Perinat ¹	10	1,4
Posadas ²	110	14,9
Ramos ¹	58	7,8
Rivadavia ¹	11	1,5
San isidro ²	21	2,8
Total	739	100

¹Centros de Capital Federal; ²Centros del Gran Buenos Aires. CPE de Mendoza, Instituto MEGAN de La Pampa, Hospital PENNA de Bahía Blanca

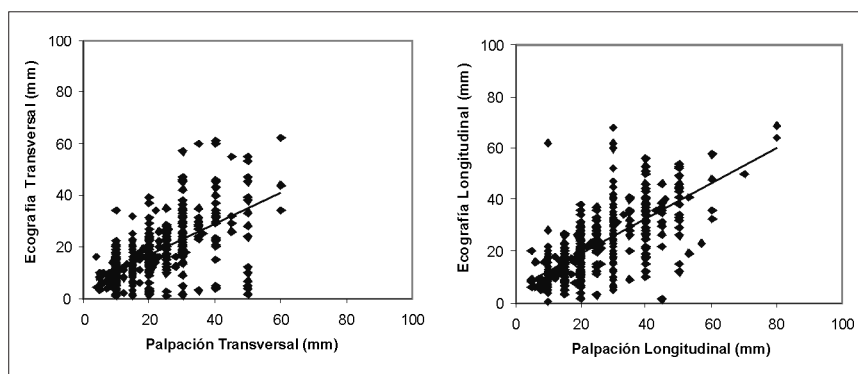


Figura 1. Correlación entre diámetros por palpación y por ecografía. Se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson, hallándose una correlación lineal altamente significativa entre la Palpación y la Ecografía tanto en la medición transversal como en la longitudinal. ($P < 0,0001$).

parénquima restante. Se informó la presencia de calcificaciones en el 27,3 % de los nódulos (microcalcificaciones en el 10,3 % y macrocalcificaciones en el 7 %), halo completo (HC) fue constatado en el 17,1 % e incompleto (HI) en el 15 % de los casos. El nódulo fue único por ecografía en el 69,5 % de los casos y múltiples en el 30,5 %.

El parénquima tiroideo restante fue heterogéneo en el 60,2 % de los casos y el contorno nodular fue regular en el 77,7 %. Se informaron adenopatías en el 3,8 % de los pacientes y los planos musculares estaban libres en el 100 % de los mismos.

Respecto de la punción con aguja fina destacamos que el diagnóstico citológico fue realizado en el 86,8 % de los nódulos con un solo procedimiento, en el 13,2 % de los casos fue necesario repunzar al paciente para llegar al diagnóstico. El material citológico fue macroscópicamente sólido

en el 59,6 % de los pacientes y se obtuvo material líquido en el 40,4 % de los casos. Los informes citológicos mostraron benignidad en el 77,2 % de las muestras, malignidad en el 7 %, dudoso en el 12,6 % e insatisfactorio en el 3,2 %. En la Tabla II se describen los distintos diagnósticos citológicos hallados y sus frecuencias.

En nuestra población la citología benigna fue más frecuente entre los 40 y 60 años (68,64 %). Por el contrario en el análisis de la citología maligna la mayor frecuencia hallada fue entre los 30 y 50 años (72,2 %), en pacientes más jóvenes. Figura 2.

Resultados del análisis estadístico

En la población estudiada no encontramos una correlación estadísticamente significativa entre sexo y malignidad. (p=NS).

TABLA II. Resultados de la citología y sus frecuencias

Informe citológico	N	%	
Bocio coloide	239	34,9	
Tiroiditis	82	12,0	
Hiperplasia epitelial	64	9,4	
Quiste coloide			
Benigno			77,2 % Benignos
Sin especificar	58	8,5	
Quiste coloide	43	6,3	
Benigno	40	5,8	
Sin especificar			
Hiperplasia epitelial e hiperfunción	3	0,4	
Proliferación folicular	73	10,7	
Tumor de células de Hürthle	13	1,9	12,6 % Dudosos
Carcinoma papilar	42	6,1	
Carcinoma medular	2	0,3	7 % Malignos
Maligno sin especificar	3	0,4	
Insatisfactorio	22	3,2	3,2 % Insatisfactorios

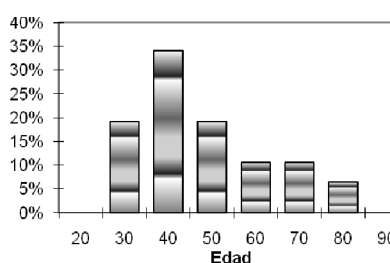
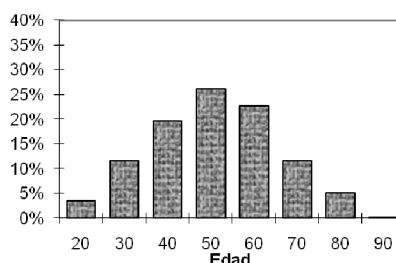


Figura 2. Distribución según edad cronológica en citología benigna y maligna.

TABLA III. Características del nódulo que se relacionan con malignidad citológica

Clinicas	Ecográficas	Punción con aguja fina
Crecimiento Reciente ($p < 0,02$)	Sólido ($p < 0,01$)	Macroscopía sólida ($p < 0,001$)
Consistencia Dura ($p < 0,001$)	Halo incompleto ($p < 0,01$)	
Nódulo Fijo ($p < 0,01$)	Nódulo único ($p < 0,01$)	
	Adenopatías ($p < 0,04$)	

El crecimiento nodular en los últimos 6 meses ($p < 0,02$); la consistencia dura ($p < 0,001$) y la fijeza a estructuras vecinas ($p < 0,01$) fueron aquellas características clínicas que se correlacionaron con citología maligna. (Tabla III).

En el 83,3 % de los extendidos con citología maligna el material obtenido fue sólido, correlacionando con malignidad. ($p < 0,001$) (Tabla III).

La presencia de un nódulo único, sólido y con halo incompleto en la ecografía correlacionó con malignidad ($p < 0,01$), así como la descripción de adenopatías. ($p < 0,04$) (Figura 3).

Según criterio médico y/o citológico, 96 pacientes fueron enviados a cirugía. Hallándose en la histología (Figura 4):

- 25 adenomas foliculares
- 6 adenomas de células de Hürthle
- 6 bocios coloides
- 4 hiperplasias de células foliculares
- 2 tiroiditis
- 1 quiste coloide
- 40 carcinomas papilares
- 6 carcinomas foliculares
- 2 carcinomas medulares
- 3 sin informe histológico

De los 48 carcinomas operados, la citología fue negativa en 4 casos (8,3 % de FALSOS NEGATIVOS).

En 47 citologías malignas enviadas a cirugía, 2 tuvieron histología benigna (4,2 % de FALSOS POSITIVOS).

En cuanto a los 41 pacientes con citología compatible con proliferación folicular y/o tumor de células de Hürthle enviados a cirugía, los diagnósticos histológicos fueron:

- 24 adenomas foliculares
- 6 adenomas de células de Hürthle
- 2 hiperplasias de células foliculares
- 2 bocios coloides
- 4 carcinomas papilares
- 3 carcinomas foliculares

Es decir, que el 17,07 % de los casos de proliferación folicular y/o tumor de células de Hürthle, fueron carcinomas según el informe histológico de los mismos.

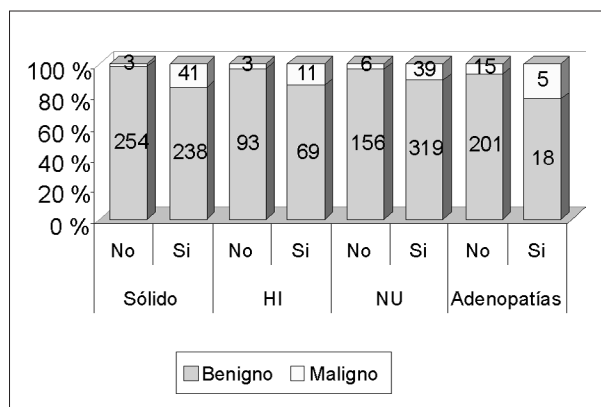


Figura 3. Características ecográficas que se relacionan con malignidad. Hay dependencia significativa entre citología maligna y el hallazgo de nódulo sólido por ecografía: $P < 0,01$; halo nodular incompleto (HI); $P < 0,06$; nódulo único por ecografía; $P < 0,06$ y la presencia de ganglios en cuello; $P < 0,08$.

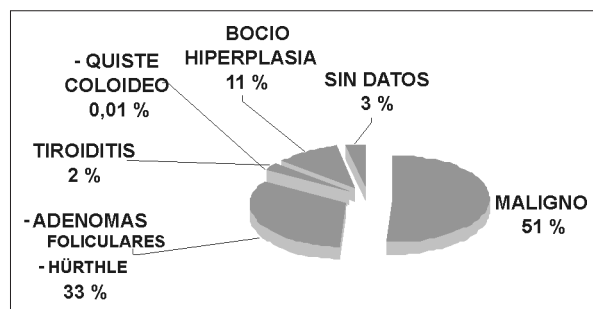


Figura 4. Porcentaje de los hallazgos en la histología de los 96 pacientes que fueron sometidos a cirugía.

DISCUSIÓN

Este estudio prospectivo transversal, multicéntrico, realizado en la República Argentina, nos permitió establecer las características de la población con nódulo tiroideo único, palpable, y su relación con los parámetros clínicos evaluados, los hallazgos ecográficos, la citología y la histología de los pacientes operados.

En la práctica clínica la evaluación de riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo está basado en la integración de múltiples características: sexo, edad, historia personal, historia familiar, crecimiento, características de la glándula, adenopatías, tamaño del nódulo, test de laboratorio como el valor de TSH, la determinación de anticuerpos y la punción aspiración con aguja fina considerada el parámetro más fidedigno para descartar malignidad en el nódulo tiroideo. Aportes bibliográficos como los realizados por Gharib-Goelner⁽⁶⁾ en 1993, (18163 pacientes) y Mazzaferri-Caruso⁽⁷⁾ en 1995 (9119 pacientes) reafirman desde entonces, la importancia de los hallazgos citológicos en la patología nodular.

Se destaca en los datos epidemiológicos de nuestro estudio que la mayoría de los nódulos se presentaron en mujeres en una relación mujer/varón 13:1 y el rango de edad fue coincidente con la edad media de la vida. Acorde con estos resultados Hagag y col.⁽⁸⁾ comunicaron en 254 pacientes una media de edad de 44 ± 9.5 años e igual relación según el sexo 13:1. Niepomnische y col.⁽³⁾ en 542 personas que acudieron a una convocatoria en el Hospital de Clínicas, establecieron una relación mujer/varón 4:1 con un amplio rango de edad (2-85 años). Datos que muestran la elevada prevalencia de la patología nodular en mujeres.

El 30 % de nuestros pacientes tenía antecedentes de enfermedad tiroidea familiar o anticuerpos positivos. En acuerdo con estos datos Hagag y col.⁽⁸⁾ comunicaron 29,7 % de autoinmunidad tiroidea positiva en su población. El 89 % de los 151 pacientes analizados por Gerry y col.⁽⁹⁾ fueron eutiroideos. Nosotros hallamos que el 82 % de la población tuvo los valores de TSH dentro del rango normal.

Con respecto al tamaño de los nódulos, en estudios recientes Lubitz y col.⁽¹⁰⁾ analizaron la citología y la clínica en 144 pacientes con nódulos sospechosos de malignidad. Las mujeres constituían el 75 % de la población con nódulo, la edad media fue de 55 años, el tamaño nodular mayor a 4 cm estuvo significativamente asociado a malignidad. En nuestro estudio el tamaño nodular no tuvo correlación estadística con patología maligna.

En cuanto a los síntomas que se vieron asociados a malignidad encontramos que el crecimiento nodular de los últimos 6 meses fue uno de los más representativos. Sin embargo, ni el dolor espontáneo o a la palpación, ni la disfagia o disfonía fueron signos de alerta de nódulos con citología maligna. Nuestros hallazgos guardan relación con lo previa-

mente descrito en la clasificación de Hamming de 1990⁽¹¹⁾ vigente aun. La misma establece grupos de riesgo definidos por los hallazgos clínicos, incluyendo en alto riesgo de sospecha clínica de cáncer, al crecimiento rápido, y a la dureza del nódulo que según sus datos, correlacionan con 71 % de prevalencia histológica de carcinoma.

En el presente estudio los signos clínicos que se asociaron a malignidad citológica fueron, el crecimiento rápido, la fijeza y dureza en coincidencia con otros autores como Tuttle y col.⁽¹²⁾. Es de destacar que la Asociación Americana de Tiroides toma en cuenta estos datos para redactar las recomendaciones en el manejo de pacientes con nódulos y carcinoma diferenciado de tiroides ATA 2006⁽¹³⁾ y 2009⁽¹⁴⁾.

El ultrasonido es un método diagnóstico comúnmente utilizado para evaluar los nódulos tiroideos. Es importante señalar que la combinación de varias características ecográficas tienen un fuerte valor predictivo de malignidad como lo demuestran en una publicación Hyun Jung y col.⁽¹⁵⁾. Dichos autores describen diversas propiedades ecográficas asociadas a sospecha de cáncer, como el nódulo único, sólido, hipoecogénico, las calcificaciones y la presencia de adenopatía.

Capriata, Orlandi y col.⁽¹⁶⁾ en una casuística nacional y en punciones bajo control ecográfico encuentran que el 51 % de nódulos sólidos e hipoecogénicos se hallarían relacionados a malignidad.

Papini y col.⁽¹⁷⁾ en 2002 en el estudio de nódulos no palpables analizan el valor del ultrasonido y el doppler color en los nódulos tiroideos y coinciden en que las microcalcificaciones, la hipoecogenicidad, y los márgenes nodulares irregulares son predictores de malignidad como así también los múltiples vasos de neoformación intranodulares por ecografía con doppler.

En nuestro estudio las características ecográficas de nódulo único, sólido y con halo incompleto, correlacionaron con citología maligna en un 93.2 %. En la patología maligna la presencia de adenopatía fue de 25 %.

En relación a los hallazgos citológicos Gharib y col.⁽⁶⁾ en 11000 pacientes encontró 69 % de benignidad, 10 % de proliferación folicular, 3,5 % de malignidad y 17 % de material insuficiente siendo este, uno de los primeros trabajos reportados de punciones con una casuística importante. Lubitz y col.⁽¹⁰⁾ en 144 pacientes describieron 11 % de malignidad, y 88,9 % de patología benigna Baloch y col.⁽¹⁸⁾ en el 2008 reportaron entre 5-10 % de riesgo

de malignidad en nódulos punzados y de 15 -30 % neoplasia folicular.

En PRONBONO se hizo diagnóstico con un solo procedimiento en el 87 % de los pacientes. La patología benigna fue la más frecuente, el porcentaje de material insatisfactorio fue bajo, el 3 % y de malignidad de 7 %. Según la edad, el carcinoma se presentó entre los 30-50 años y no hubo correlación estadística entre el sexo y malignidad.

En un trabajo nacional realizado por Gutiérrez, Capriata y col.⁽¹⁹⁾ se analizaron 352 pacientes punzados; el porcentaje de cáncer en los pacientes intervenidos quirúrgicamente fue del 7,6 %, similar a nuestros hallazgos.

Ylagan y col.⁽²⁰⁾ en 2004 establece una correlación citohistológica en nódulos mayores de 4cm observando 5 % de falsos negativos.

Nuestros resultados de anatomía patológica permitieron determinar en 4,2 % el valor de falso positivo y 8,3 % el falso negativo.

Gagneten y col.⁽²¹⁾ comunicaron la correlación citohistológica en 107 casos hallando en 21 proliferaciones foliculares la siguiente histología: 33 % adenoma, 28,6 % carcinoma, 33,3 % hiperplasia y 4.8 % tiroiditis crónica.

En PRONBONO, de los 41 pacientes operados con citología de proliferación folicular la patología benigna (adenoma) fue la más frecuente y se diagnosticó 17 % de carcinomas, 4 papilares y 3 foliculares.

CONCLUSIONES

La mayoría de los nódulos se presentó en pacientes, de edad media, asintomáticos, eutiroideos y de sexo femenino.

La presencia de 30 % de patología tiroidea familiar fue similar a la presencia de anticuerpos positivos.

Ecográficamente la mayoría de los nódulos únicos, sólidos, con halo incompleto correlacionó con malignidad.

Si bien, el porcentaje de falsos positivos y negativos está acorde con la literatura debería tender a disminuir el número de falsos negativos.

Es de destacar el bajo porcentaje de material insatisfactorio y la buena correlación entre la palpación y la medición ecográfica.

Estos resultados a nivel poblacional no implican que tengan exactitud diagnóstica a nivel de un paciente individual.

En este proyecto multicéntrico, no pudo lograrse el objetivo de establecer diferencias regionales de la patología nodular, probablemente debido a la escasez o ausencia de datos de todas las zonas geográficas del país.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Vander JB, Gaston EA, Dawber TR.** The significance of nontoxic thyroid nodules: final report of a 15 year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 69: 537-540; 1968.
2. **Turnbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA.** The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 7: 481-493; 1977.
3. **Niepomniszcze H, Sala M, Danilowicz K, Pitoia F, Bruno O.** Epidemiology of palpable goiter in greater Buenos Aires in an iodine-sufficient area. *Medicina (Buenos Aires)* 64: 7-12; 2004.
4. **Pelizzo MR, Piotto A, Rubello D, Casara D, Fassina A, Busnardo B.** High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. *Tumori. Jun* 30; 76 (3): 255-7; 1990.
5. **Sabinos de Matos P, Ferreira A, Ward I.** Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. *Endoc Pathol* 17 (2): 165-73; 2006.
6. **Gharib H, Goellner JR, Johnson DA.** Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12 year experience with 11000 biopsies. *Clin. Lab Med* 13: 699-709; 1993.
7. **Mazzaferrri EL, Carusso D.** Fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodule. *Acta Cytol* 39: 402-408; 1995.
8. **Hagag P, Strauss S.** Role of ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of non palpable nodules. *Thyroid* 8 (11) 989-995; 1998
9. **Garry H. Tan, Hossein Gharib, Carl C. Reading.** Solitary nodule; comparison between palpation and ultrasound. *Arch. Intern. Med.* 155: 2418-2423; 1995
10. **Lubitz, C.C.; Faquin, W.C.; Yang, J.Y.; Mekel, M.; Gaz, R.D.; Parangi, S.; Randolph, G.W.; Hodin, R.A.; Stephen, A.E.** Clinical and Cytological Features Predictive of Malignancy of Thyroid Follicular Neoplasm. *Thyroid.* 20 (1): 25-31; 2010.
11. **Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, van Ravenswaay Claasen H, Hermans J, van de Velde CJ.** The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasm on clinical grounds. *Arch Intern Med*; 150 (1): 113-6. Erratum in: *Arch Intern Med* 1990; 150 (5): 1088; 1990.
12. **Tuttle M, Lemar H, Burch H:** Clinical Features Associated with an Increased Risk of Thyroid Malignancy in Patients with Follicular Neoplasia by Fine-Needle Aspiration Thyroid. *May* 1998, 8(5): 377-383; 1998.

13. Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. Vol. 16 Number 2. 2006.
14. Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* Vol 19 Number 11. 2009.
15. **Hyun Jung Tae, Dong Jun Lim, Ki Hyun Baek, Woo Chan Park, Youn Soo Lee, Jung Eun Choi, Jong Min Lee, Moo Il Kang, Bong Yun Cha, Ho Young Son, Kwang Woo Lee, Sung Koo Kang.** Diagnostic Value of Ultrasonography to Distinguish Between Benign and Malignant Lesions in the Management of Thyroid Nodules *Thyroid* 17 (5) 461-466; 2007.
16. **Capriata E. Barry F, Orlandi A.** Impact of ultrasonic guide fine needle aspiration biopsy in the management of nodular thyroid disease. *Acta Cytol* 46 (sup1: 102). 2002.
17. **Papini E, Guglielmi R,** Risk of malignancy in non-palpable thyroid nodules: predictive of ultrasound and color-Doppler features. *J.Clin.Endocrinol Metab* 87: 1941-1946; 2002.
18. **Baloch ZW Fleisher S.** Diagnosis of follicular neoplasm: a gray zone in thyroid fine needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 26: 41-44; 2008.
19. **Gutiérrez S, Capriata E.** Punción aspiración con aguja fina (PAF): su aplicación en la Patología Tiroidea. En *adelantos en Endocrinología. Parte 2.* Sandoz, Argentina, pág. 29 a 51; 1986.
20. **Ylagan LR, Farkas T.** Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases. *Thyroid* 14: 35-41; 2004
21. **Gagnetten C, Reyes A.** Que significan los grises en la citología de tiroides. *Correlación cito-histológica XV COPAEN.* Vol. 37- 65. 2000.

TRABAJO ORIGINAL

Mayor frecuencia de microalbuminuria en mujeres en un programa de diabetes de un hospital público del sur de la provincia de Santa Fe

A higher prevalence of microalbuminuria in women in a diabetes management program at a public hospital in the south of Santa Fe province

Sánchez Azcona P.¹, Quaglia, N.B.²

¹Fisiología y Biofísica. Medicina. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad Abierta Interamericana. Rosario. Santa Fe. Argentina. ²Fisiología y Biofísica. Medicina. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad Abierta Interamericana. Rosario. Santa Fe. Argentina. Área Farmacología. Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas. Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe. Argentina

RESUMEN

El control de la diabetes y los factores de riesgos asociados constituyen un problema de salud pública. El objetivo de este trabajo fue caracterizar la población diabética con al menos 10 años de evolución que asistió al Hospital Provincial Alejandro Gutiérrez de la ciudad de Venado Tuerto formando parte de un Programa específico para la atención de pacientes diabéticos. Se realizó un estudio observacional de corte transversal a partir del relevamiento de historias clínicas (n = 88).

Se encontró que el 92 % (84,3-96,7 %) de los pacientes fueron diabéticos tipo 2 con edad promedio de 63,0 ± 10,9 años y media del índice de masa corporal (IMC) de 30,9 ± 6,4 kg/m². El IMC fue significativamente mayor en las mujeres que en los hombres. Se encontraron las siguientes prevalencias: hipertensión arterial (HTA): 77,8 % (67,2-86,3 %); microalbuminuria: 46,2 % (34,8-57,8 %); colesterol total >200mg/dl: 38,5 % (27,7-50,2 %); triglicéridos >150 mg/dl: 41,0 % (30-52,7 %). La microalbuminuria presentó tendencia a la asociación con la presencia de HTA y con un IMC mayor a 27 kg/m². Es posible que la significativamente mayor prevalencia de microalbuminuria hallada entre las mujeres en comparación con los hombres esté directamente relacionada al sobrepeso que aquellas presentan respecto de estos. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 158-163, 2011**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: diabetes, obesidad, hipertensión arterial, nefropatía diabética, dislipidemia

ABSTRACT

Diabetes control and associated risk factors are a public health problem. The aim of this study was to characterize diabetic patients with at least 10 years' duration of disease who attended Hospital Provincial Alejandro Gutiérrez in Venado Tuerto city as part of a specific diabetes management program. An observational and cross-sectional study was performed with data obtained from medical records (n = 88).

Ninety-two percent 95 % CI: 84.3-96.7 %) of patient had type 2 diabetes; mean age 63.0 ± 10.9 years and mean body mass index (BMI, kg/m²) 30.9 ± 6.4. BMI was significantly higher in women than men. The following prevalences were found: hypertension (HT): 77.8 % (67.2-86.3 %); microalbuminuria: 46.2 % (34.8-57.8 %); total cholesterol >200 mg/dl: 38.5 % (27.7-50.2 %); triglycerides >150 mg/dl: 41.0 % (30-52.7 %).

Microalbuminuria tended to be associated with the presence of hypertension and with a BMI >27 kg/m². The significantly higher prevalence of microalbuminuria found in women as compared to men is may be possibly related to female overweight. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 158-163, 2011**

No financial conflicts of interest exists.

Key words: Diabetes, obesity, hypertension, diabetic nephropathy, dyslipidemia

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) se asocia a otras patologías que potencian sus efectos mórbidos. Así la obesidad es un factor de riesgo bien conocido para la diabetes tipo 2 (DM2). La obesidad disminuye la expectativa de vida en general y las personas obesas tienen una disminución en su calidad de vida. También en el paciente diabético se suman la dislipidemia y la hipertensión arterial (HTA). Existen numerosas evidencias que demuestran que las complicaciones de la DM se aceleran y agravan cuando el paciente diabético sufre de HTA⁽¹⁾.

Entre las complicaciones crónicas de la DM se destacan la microangiopatía diabética, la cual da lugar a complicaciones renales, oculares, neurológicas y cutáneas^(2,3). La nefropatía diabética (ND) es una de las complicaciones más graves de la enfermedad y es causa frecuente de insuficiencia renal crónica terminal y de entrada en un programa de tratamiento sustitutivo renal^(2,4).

En la región central de nuestro país la prevalencia de diabetes fue de aproximadamente el 7 % y ascendió al 15,1 % en personas de más de 60 años⁽⁵⁾. Es importante para tratar de mejorar la calidad de vida del paciente diabético y retrasar el inicio de la nefropatía en particular y las complicaciones en general, sostener en estos pacientes el tratamiento higienicodietético y farmacológico necesario, además de la adherencia a los controles del tratamiento y la enfermedad.

El hospital Alejandro Gutiérrez es el único hospital público de la ciudad de Venado Tuerto y contó hasta hace corto tiempo con un Programa específico para la atención de pacientes diabéticos en esa localidad. Su implementación permitió el abordaje interdisciplinario de estos pacientes. No se cuenta con datos que permitan valorar de manera global las características de la población de pacientes atendidos en este Programa particular. El objetivo general de este trabajo fue caracterizar a la población diabética con al menos 10 años de evolución que asistió a dicho hospital como integrantes del programa y valorar la frecuencia de

comorbilidades asociadas tales como HTA y dislipidemias y de complicación renal, que se determinó por la presencia de microalbuminuria.

MATERIALES Y MÉTODOS

El hospital Alejandro Gutiérrez está ubicado en la ciudad de Venado Tuerto, departamento General López, de la provincia de Santa Fe, ciudad en la que habita una población de 90.000 habitantes aproximadamente que tiene una zona de influencia de casi 200.000 habitantes. Se trata de la institución de salud pública de mayor complejidad del departamento General López. En el año 2002 se otorgó la categoría de hospital Escuela, se creó el Comité de Capacitación y Docencia y se inició la formación de posgrado.

En el año 2007 se creó un programa denominado "Tarde de Diabetes" que se mantuvo en vigencia hasta entrado el año 2010. Este programa contó con un total de 447 historias clínicas y se constituyó en el único servicio que trabajó con dicho documento centralizado.

En este contexto, se llevó a cabo un estudio observacional de corte transversal en el que se relevaron las historias clínicas de pacientes diabéticos pertenecientes al hospital Alejandro Gutiérrez de la ciudad de Venado Tuerto.

El médico tratante brindó la información en forma de fotocopias de las historias clínicas en las que no figuraba la identidad del paciente respetando las normas de la Ley 26529.

Se incluyeron todas las historias clínicas, las cuales totalizaron 88 (pacientes diabéticos del programa) Tarde de Diabetes y cuya enfermedad presentó al menos 10 años de evolución).

Variables a Estudiar

- *cualitativas*

nivel de medición nominal: sexo; tipo de DM; presencia de HTA, definida como presión arterial $\geq 140/90$ mmHg; presencia de microalbuminuria, definida como excreción urinaria de albúmina entre 30-300 mg/24 h.

- *cuantitativas*

nivel de medición cuantitativo discreto: edad.

nivel de medición cuantitativo continuo: altura, peso, dosaje de colesterol total, dosaje de triglicéridos.

A partir de las variables altura y peso, se calculó el índice de masa corporal (IMC), también cuantitativa continua.

Análisis de datos

Las variables cuantitativas continuas de interés se trataron para obtener información resumen a partir de ellas (promedios o medianas según correspondan). Luego, fueron utilizadas operativamente como variables de nivel de medición nominal considerando el punto de corte patológico para cada una de ellas.

Se calcularon las frecuencias y se expresaron con intervalos de confianza al 95 %. Para las variables cuantitativas se utilizaron como medidas de resumen el promedio \pm SEM, o la mediana en el caso de los triglicéridos. Se realizó, según fuese necesario, la comparación entre las medias (ANOVA o test no paramétrico según el caso) y el análisis de potenciales asociaciones (Chi cuadrado o test de Fischer conforme correspondiese).

Para el manejo de datos y análisis estadístico se utilizaron los programas Excel 2003 y Epi Info versión 3.3.2. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

La muestra quedó constituida por un total de 88 pacientes diabéticos con más de 10 años de evolución de la enfermedad de base. Se encontró que el 53,4 % (42,5-64,1 %) y 46,6 % (35,9-57,5 %) eran de sexo femenino y masculino respectivamente. La edad promedio (años) de los pacientes fue de $61,2 \pm 12,3$ y su IMC (kg/m^2) de $30,8 \pm 6,3$. Se encontró que las mujeres presentaron un IMC (kg/m^2) significativamente mayor que el de los hombres (31,8 vs. 29,0 respectivamente; $p = 0,04$). Figura 1.

De los 88 pacientes de la muestra, el 8 % (3,3-15,7 %) correspondió a DM1 y el 92 % (84,3-96,7 %) a DM2.

Luego se llevó a cabo el análisis discriminando a los pacientes según el tipo de DM. Se obtuvieron los siguientes resultados en cuanto a los promedios de edad e IMC.

- El promedio de edad (años) de los pacientes con DM1 fue del $41,8 \pm 10,8$; y el de los DM2 de $62,9 \pm 10,9$. ($p = 0,0001$).

- El IMC (kg/m^2) en las personas con DM1 fue de $25,9 \pm 2,71$ y con DM2 de $30,9 \pm 6,4$ ($p = 0,03$).

En el grupo de pacientes con DM2 ($n = 81$), se valoró la proporción de pacientes con diagnóstico de HTA, independientemente del control que presentaran de esta patología, y con presencia de microalbuminuria. Tabla I.

El promedio de colesterol total (mg/dl) en la DM2, fue de $193,01 \pm 41,7$, y de triglicéridos (TG) total (mg/dl) de $172,6 \pm 129,61$. La mediana de TG resultó de 132 mg/dl .

Se valoró, además, la proporción de pacientes con DM2 que presentaron valores de colesterol y TG por encima del considerado aceptable respecto del no aceptable. Se encontró que la proporción de pacientes con colesterol $> 200 \text{ mg}/\text{dl}$ fue de 38,5 % (27,7-50,2 %) y la de TAG $> 150 \text{ mg}/\text{dl}$: 41,0 % (30,0-52,7 %) Tabla I.

Finalmente, resultó de interés valorar algunas posibles asociaciones entre las variables estudiadas, particularmente aquellas que pudiesen relacionarse con la presencia de microalbuminuria, considerando a ésta como marcador de lesión renal

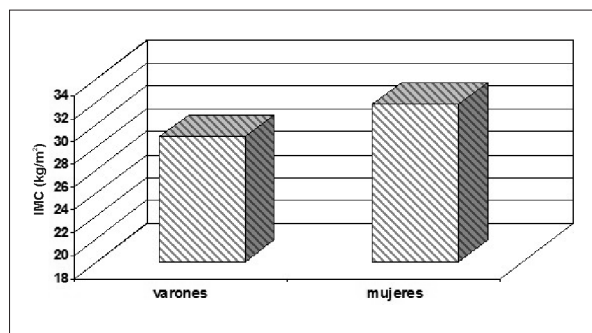


Figura 1. IMC (kg/m^2) según género en los pacientes diabéticos, ($n = 88$). * $p < 0,05$.

TABLA I: proporción de pacientes DBT 2 según presentaran HTA, micralbuminuria, colesterol $> 200 \text{ mg}/\text{dl}$ y triglicéridos $> 150 \text{ mg}/\text{dl}$. Los porcentajes se expresan con sus respectivos IC 95 %

	Porcentaje de pacientes	IC 95 %
HTA1	77,8	67,2-86,3
Microalbuminuria	46,2	34,8-57,8
Colesterol $> 200 \text{ mg}/\text{dl}$	38,5	27,7-50,2
Triglicéridos $> 150 \text{ mg}/\text{dl}$	41,0	30,0-52,7

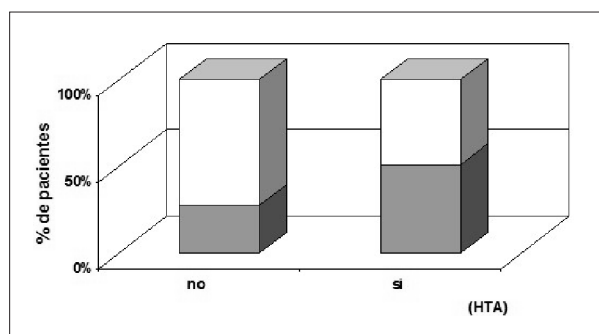


Figura 2. Proporción de pacientes con microalbuminuria (gris) o sin ella (blanco) según presenten HTA o no. (n = 78)

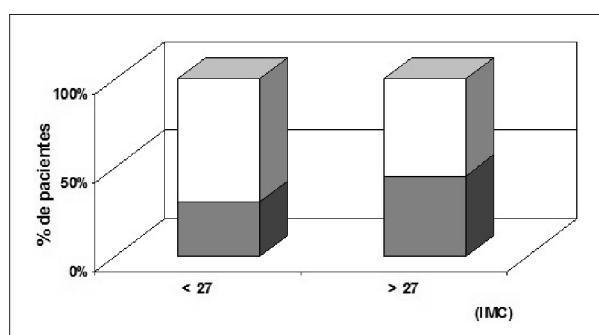


Figura 3. Proporción de pacientes con microalbuminuria (gris) o sin ella (blanco) según presenten IMC (kg/m²) < 27 o IMC ≥ 27. (n = 74).

incipiente. Se encontró que la microalbuminuria tendió a asociarse (Test de Fisher, $p=0,06$) con la presencia de HTA. El 51,7 % de los pacientes con HTA presentó microalbuminuria mientras que sólo lo hizo el 27,8 % de los pacientes con adecuado control de la presión arterial. Figura 2.

Posteriormente, se evaluó una posible relación entre la presencia o ausencia de microalbuminuria en el mismo grupo de pacientes, según presentaran un IMC (kg/m²) <, o ≥ a 27 Kg/m² (Test de Chi cuadrado, $p= 0,09$). El 30,4 % de los pacientes con IMC <27 presentó microalbuminuria, mientras que los de IMC ≥27 lo hizo en el 54,9 %. Figura 3.

DISCUSIÓN

En Argentina, alrededor de dos tercios de la población con DM tiene o está en riesgo de desarrollar complicaciones crónicas, principales responsables de su alto costo socioeconómico. Esto sugiere que el sistema de salud en Argentina se verá forzado a invertir recursos en estrategias de recuperación y

rehabilitación más que en prevención, redundando en un aumento de los costos y en una disminución de la eficiencia de la inversión⁽⁶⁾.

Las personas con mayor riesgo de adquirir enfermedad diabética son aquellas con antecedentes familiares, obesos, con tolerancia alterada a la glucosa y/o glucosa en ayunas alterada, hipertensos, hipercolesterolémicos y/o hipertrigliceridémicos, las mujeres que han padecido DM gestacional y aquellas que han tenido hijos de más de 4 kg de peso al nacer. Asimismo las posibilidades se acentúan después de los 45 años de edad⁽⁷⁾.

La distribución de los tipos clínicos de DM en la población general según datos de la literatura médica, refleja que la que la DM1 se encuentra entre el 10-15 % de la población diabética y la DM2 en aproximadamente el 85 % de la misma (8,9). Los datos mostraron que la proporción se mantuvo entre los pacientes que consultaron al Programa de Diabetes.

No fue posible establecer en este estudio la prevalencia de pacientes diabéticos en relación al número de pacientes que se asisten en esta Institución. Sin embargo resulta de interés, en este punto, destacar el trabajo de De Sereday y col., que ha sido tomado como modelo de datos epidemiológicos en nuestro país para patologías prevalentes que incluyó obesidad, hipertensión, hiperlipidemia y diabetes. Este trabajo se realizó en la región central de Argentina con una muestra que incluyó a la ciudad de Venado Tuerto y consideró que la muestra total que incluye 4 localidades de la mencionada región, la prevalencia de diabetes para individuos con edades semejantes al promedio de edad de los pacientes del trabajo que aquí presentamos, esto es incluidas en las décadas 50-59 y 60-69 años, asciende a 12,2 % y 15,1 % respectivamente (n= 1794)⁽⁵⁾.

La DM2 es una patología que presenta fuerte asociación con la obesidad^(7,9). Cabe aquí recordar que si bien este índice presentado corresponde a la totalidad de los pacientes estudiados, los cuales incluyen pacientes DM1 y DM2, dado que menos del 10 % corresponden a DM1 en nuestro trabajo, el valor presentado se halla claramente influenciado por el IMC de los pacientes DM2 [IMC_{DM2} (kg/m²) = 30,9 ± 6,4]. Es interesante tener presente que en este trabajo todos los pacientes, presentaron más de 10 años de diagnóstico de la enfermedad y con un promedio de aproximadamente 15 años, lo cual confirma sobre las dificultades de bajar de peso o mantenerlo en valores adecuados en el caso de que

se hubiese logrado. En relación a esto, previamente De Sereday y col. hallaron que la prevalencia de obesidad en la región central estudiada y considerando los individuos de las décadas 50-59 y 60-69 años, fue de 34,9 % y 37,8 % respectivamente (n= 2397). Los autores ponen de manifiesto no solo la frecuencia de la obesidad, sino también referencian el sobrepeso (IMC \geq 25 kg/m²), el cual afecta aproximadamente a las 2/3 de la población⁽⁵⁾.

Asimismo, deberá atenderse a que en la población que se estudió las mujeres tuvieron un IMC más alto que los hombres. Esto resulta coherente con datos recientes en una población semejante que dan cuenta de la probablemente mayor tendencia al sobrepeso en las mujeres, en particular las jóvenes⁽¹⁰⁾.

En los pacientes estudiados en el presente trabajo se encontró que aunque los niveles plasmáticos promedios de colesterol total estuvieron por debajo del valor de corte al igual que la mediana de triglicéridos, hubo aproximadamente un 40 % de la población que presentó niveles plasmáticos compatibles con valores de mayor riesgo cardiovascular. Cabe destacar incluso que en el caso de los triglicéridos se hallaron valores individuales lo suficientemente altos como para que alteraran la distribución de la muestra, de allí que se expresaron los valores medios como mediana con el fin de tener un valor resumen más fidedigno. El análisis de la mediana, permitió determinar que el 50 % de los pacientes estudiados contaba con valores de TG que no superaban 132 mg%. No obstante, tal como se expresó, el 41 % de los pacientes tuvo valores que superaron el límite aceptable del 150 mg%; se encuentra así justificado el elevado valor promedio hallado y su amplia variabilidad. Resultaría de interés, aunque no fue parte del diseño de este trabajo, conocer sobre la utilización o no de medicación hipolipemiente en estos pacientes con el fin de tener mayor información acerca de las posibilidades de su control lipídico. Sin embargo, la falta de datos completos sobre la toma de fármacos hipolipemiantes en la muestra estudiada, no autoriza a emitir conclusiones.

La mayoría de los investigadores coinciden en que la frecuencia de HTA en las personas con DM, en particular en la tipo 2, es superior a la observada en la población general. La HTA y la DM coexistentes, actúan como factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y vascular periférica⁽¹¹⁾. Es frecuente el hallazgo de DM en el momento de diagnóstico de HTA y

a la inversa también es usual el diagnóstico de HTA en el momento de diagnosticarse la DM. La HTA está presente, por ejemplo en el 67,7 % de los diabéticos recién diagnosticados con edades comprendidas entre 30 y 79 años⁽¹⁾. En Argentina se encuentra que la HTA coexiste con la DM en aproximadamente el 50 % en la edad media o más, según se atienda a edades promedios mayores de la población diabética estudiada^(12,1). Considerando que los pacientes del presente trabajo tuvieron una edad media de 63 años y presentaron por lo menos 10 años de evolución de la enfermedad, nuestros resultados fueron coherentes con lo hallado en la literatura médica. Debe destacarse de todos modos que, dada las características del diseño del presente trabajo, no se tiene información sobre la utilización de farmacoterapia antihipertensiva en estos pacientes.

La ND es una de las complicaciones más graves de la enfermedad que afecta a un tercio de los pacientes con ambos tipos de DM y aunque, de manera general, afortunadamente se está reduciendo por la mejoría del tratamiento médico⁽¹³⁾; en nuestro país está documentado que la ND constituye la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal, constatándose que representó en el año 2005 el 35 % de los ingresos a diálisis crónica lo cual significa 49 pacientes por millón de habitantes⁽¹⁴⁾.

Cuando se evaluó la presencia de microalbuminuria en los DM2, ésta fue hallada en algo más del 45 % de los pacientes. Dado que éstos tenían al menos 10 años de evolución de la enfermedad es esperable que se encuentren por encima del tercio que expresa la bibliografía.

Ya ha sido mencionado que la microalbuminuria es un marcador de fallo renal incipiente. En la población que se estudió, se encontró que la presencia de microalbuminuria se asoció mayormente a la presencia de HTA entre los pacientes DM2 estudiados. Ésto es compatible con que la HTA constituye un factor de riesgo para la lesión renal. De hecho, se encontró que más de la mitad de los pacientes con HTA presentó microalbuminuria.

Por su parte, dado que fue llamativamente elevado el IMC promedio encontrado y teniendo en cuenta que según la bibliografía específica la obesidad por sí misma produce lesión renal, especialmente glomeruloesclerosis y favorece su evolución hacia la insuficiencia renal y la hiperfiltración glomerular⁽¹³⁾, se valoró la posible relación en este grupo entre IMC y microalbuminuria. Efectivamente se encontró que un IMC superior

a 27 kg/m² tiende a asociarse con la presencia de microalbuminuria contribuyendo a la hipótesis que también en el grupo estudiado la obesidad constituye un factor de riesgo para las complicaciones renales de la enfermedad diabética.

Finalmente, y como hallazgo de particular interés en este trabajo, debe atenderse al hecho de que las mujeres fueron las que presentaron mayor sobrepeso en relación a los hombres. Es probable que ello justifique, al menos parcialmente, el hallazgo que la microalbuminuria prevaleciera en el sexo femenino en este estudio (el 55,8 % de las mujeres presentó microalbuminuria, mientras que en los hombres sucedió en el 34,3 %, $p = 0,05$).

La DM y sus complicaciones constituyen un problema creciente en el que deben aunarse los esfuerzos con el fin de planificar y consolidar estrategias para retardar o impedir su comienzo pero también para minimizar y prolongar el inicio de sus potenciales complicaciones. Es importante para ésto el trabajo en conjunto entre los integrantes del equipo de salud y los pacientes a los fines de lograr una concientización respecto de la necesidad de la adherencia al tratamiento en sus aspectos tanto farmacológico como higiénico dietético; adquiriendo relevancia en este último caso, el adecuado mantenimiento del IMC.

Agradecimientos: Los autores agradecen a la Dirección y a los profesionales que trabajaron en el programa "Tarde de Diabetes" del hospital Alejandro Gutiérrez de la ciudad de Venado Tuerto, por su colaboración para la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fundación para el Estudio de Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo Cardiovascular. Burlando Guillermo, Sánchez Ramiro. Editores. Normativas. Hipertensión Arterial y Diabetes. disponible en: <http://www.fundapres.org.ar/2.pdf>. Acceso: 27 de noviembre de 2010.
2. **Martínez Castelao**. Formación continuada en Nefrología. El caso de la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 29:1-5, 2009.
3. **Asensio-Sánchez, Rodríguez-Delgado, García-Herrero, Cabo-Vaquera, García-Loygorri**. Microalbuminuria and diabetic retinopathy. *Arch Soc Oftalmol* 82: 85-88, 2007.
4. **Timpe EM, Amarshi N, Reed PJ**. Evaluation of angiotensin- convertin enzyme inhibitor use in patients with type 2 diabetes in a state managed care plan. *Am J Manag Care* 10: 124-9, 2004.
5. **De Sereday MS, Gonzalez C, Giorgini D, De Loredo L, Braguinsky J, Cobeñas C, Libman C, Tesone C**. Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes Metab*. 30:335-9, 2004.
6. **Gagliardino JJ, Olivera EM, Etchegoyen GS, Gonzalez C, Guidi ML**. Evaluación y costos del proceso de atención de pacientes diabéticos. *Medicina (Buenos Aires)*. 60: 880-88, 2000.
7. **Martínez-Castelao A, Martín de Francisco AL, De Álvaro F**. Nefropatía Diabética. En: Hernando Avendaño-Nefrología Clínica. Editorial Panamericana S.A. 2 ed. 337-76, 2003.
8. **Figuerola Pino, Reynals de Blasis, Ruiz, Vidal Puig y Castaño González**. Diabetes Mellitus. En: Ferreras- Rozman. *Medicina Interna Vol.II*. Elsevier Editorial 15 ed. 1942-76, 2004.
9. **Evans JM, MacDonald TM, Leese GP, Ruta DA, Morris AD**. Impact of type 1 and type 2 diabetes on patterns and costs of drug prescribing. *Diabetes Care*. 23: 770-74, 2000.
10. **Marzi MM, Núñez M, Quaglia NB**. Patrones de prescripción de medicamentos e indicadores demográficos en una población diabética de Argentina. *Farm Hosp*. Ed Elsevier. En prensa.
11. **Licea Puig ME, Singh Linares O, Smith Limenta A, Martínez García R**. Frecuencias, características clínicas y resultados terapéuticos de la hipertensión arterial en diabéticos tipo 2 de un área de salud. *Rev Cubana Endocrinol* 13: 144-56, 2002.
12. **Quaglia NB, Cuis NG, Bertero J, Nuñez MH, Marzi MM**. Use of cardiovascular drug in type 2 diabetic outpatients. Trabajo presentado en la 1^o Reunión Internacional de Ciencias Farmacéuticas. Córdoba. Argentina. Junio 2010.
13. **M. Troya, L. Cañas, I. Salinas, R. Romero**. Una aproximación terapéutica al enfermo con nefropatía diabética. *NefroPlus* 1: 7-15, 2008.
14. **Marinovich S, Lavorato C, Celia E, Araujo JL, Bisigniano L, Soratti M**. Registro Argentino de Diálisis Crónica 04/05. Disponible en: http://www.incucai.gov.ar/docs/otros_documentos/registro_arg_dialisis0405.pdf. Acceso: 28 de mayo de 2011.

COMUNICACIÓN DE CASO CLÍNICO

Insuficiencia ovárica primaria familiar asociada a una translocación X;autosoma

Familial primary ovarian insufficiency associated with X;autosomal translocation

Gilligan M., Boquete H., Llano M., Suárez M., Azaretzky M., Arroyo MV.*, Rozental S.*, Fideleff H.

Unidad de Endocrinología Hospital Álvarez; *Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán. CABA. Argentina

RESUMEN

La insuficiencia ovárica primaria (IOP) es una condición clínica que describe un estado de disfunción ovárica que se presenta antes de los 40 años. En el 8-9 % de las pacientes se han descrito anomalías del cromosoma X, tanto familiares como esporádicas. Estas incluyen anomalías numéricas como la monosomía o trisomía X, aneuploidías parciales como deleciones o isocromosomas, y anomalías estructurales como las translocaciones X;autosoma (TXA).

Presentamos una paciente con diagnóstico de hipogonadismo hipergonadotrófico efectuado a los 18 años, en la que el estudio citogenético reveló un cariotipo 46,X,t(X;11)(q23;q22), interpretándose como una translocación X;autosoma balanceada con punto de ruptura en la región crítica para la función ovárica normal. A los 25 años de edad, bajo tratamiento hormonal sustitutivo cursó un embarazo. Nació una niña con crecimiento y desarrollo normales, con telarca y pubarca a los 11 años. A los 13 años y 3 meses, debido a una detención en el desarrollo puberal, se le diagnosticó un hipogonadismo hipergonadotrófico. El estudio citogenético detectó la traslocación X;autosoma balanceada heredada de su madre. Las mujeres con translocaciones X;autosoma balanceadas frecuentemente desarrollan falla ovárica prematura por interrupción de la región crítica del cromosoma X que se extiende entre Xq13 a Xq27.

En conclusión, presentamos dos pacientes (madre e hija) con diagnóstico de una TXA balanceada, y discutimos los aspectos vinculados con las alteraciones de los segmentos del cromosoma X involucrados en el funcionamiento ovárico, así como las consecuencias para su eventual descendencia. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 164-168, 2011**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Caso clínico parcialmente presentado en el VIII Congreso de FASEN (2010).

Palabras clave: Disgenesia gonadal, translocación X;autosoma, translocación X;autosoma y herencia, insuficiencia ovárica, falla ovárica precoz

ABSTRACT

Primary Ovarian Insufficiency (POI) is a clinical condition characterized by ovarian dysfunction before 40 years of age. In 8-9 % of patients, both familial and sporadic chromosome abnormalities have been reported. These include numerical abnormalities such as monosomy or trisomy X, partial aneuploidies, such as deletions or isochromosomes, and structural abnormalities such as X;autosomal translocation (XAT).

We report the case of a patient diagnosed with hypergonadotropic hypogonadism at the age of 18, whose cytogenetic study revealed a formula 46,X,t(X;11)(q23;q22), interpreted as an X;autosomal balanced translocation with breakpoint in the critical region for normal ovarian differentiation. At the age of 25, under hormone replacement therapy, the patient became pregnant. She gave birth to a girl with normal growth and

Correspondencia: Hugo L. Fideleff. Unidad de Endocrinología, Departamento de Medicina. Htal. Álvarez. Aranguren 2701 C1406FWY CABA, Argentina

Tel: +54 11 4611 6666 (ext. 2933) - Fax: +54 11 4612 6563 - e-mail: hugofideleff@arnet.com.ar

Recibido: 29-04-2011 Aprobado: 01-07-2011

development, with thelarche and menarche at 11 years old. At the age of 13 years and 3 months, because of an arrest of pubertal development, she was diagnosed with hypergonadotropic hypogonadism. The cytogenetic study detected the X;autosome balanced translocation inherited from her mother. Women with X;autosome balanced translocation frequently develop premature ovarian failure because of breakpoints in the critical region of the X chromosome from Xq13 to Xq27.

In conclusion, we report the case of two patients (mother and daughter) with a diagnosis of XAT, and discuss molecular genetics issues related to alterations of X chromosome segments involved in ovarian function, as well as the consequences for potential offspring. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 164-168, 2011**

Authors declare no conflicts of interest exist.

Case report partially presented at the VIII Congress of FASEN (2010).

Key words: Gonadal Dysgenesis, X;autosomal translocation, X;autosomal translocation and inheritance, ovarian insufficiency, premature ovarian failure

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia ovárica primaria (IOP) es una condición clínica que describe un estado de disfunción ovárica que se presenta antes de los 40 años^(1,2). Esta condición patológica afecta aproximadamente 1:10000 mujeres menores de 20 años, con una incidencia creciente a lo largo de las siguientes décadas, llegando a afectar 1 de cada 100 mujeres de 40 años. La presentación clínica es variable y tiene una prevalencia del 10-28 % en pacientes con amenorrea primaria y del 4-18 % en los casos de amenorrea secundaria^(3,4).

En el 8-9 % de las pacientes se han descrito anomalías del cromosoma X, tanto familiares como esporádicas. Éstas incluyen anomalías numéricas como la monosomía o trisomía X, aneuploidías parciales como deleciones o isocromosomas, y anomalías estructurales como las translocaciones X;autosoma (TXA)^(5,6).

El Síndrome de Turner es uno de los trastornos cromosómicos más frecuentes, con una incidencia de 1 cada 2500 a 3000 recién nacidas vivas⁽⁷⁾. Los signos casi constantes son la baja talla y la disgenesia gonadal, pero existe una gran variabilidad clínica que se correlaciona con el amplio espectro de anomalías cromosómicas asociadas. Aproximadamente la mitad de las pacientes presentan monosomía X en línea pura (cariotipo 45,X), un 20 % en mosaico y el resto presenta diferentes alteraciones estructurales como deleciones, translocaciones, cromosomas en anillo o marcadores^(8,9). Alrededor del 15 % de las pacientes inician espontáneamente la pubertad y muchas de ellas presentan menarca con posterior desarrollo de amenorrea secundaria a edades variables^(10,11).

Presentamos un caso diagnosticado inicialmente como síndrome de Turner, en quien posteriormente se demostró una translocación X;autosoma.

La paciente presentó desarrollo puberal, menarca y un embarazo espontáneo y su hija heredó la misma anomalía cromosómica. En esta comunicación mostramos las características clínicas, bioquímicas y citogenéticas de ambas pacientes y analizamos la correlación entre el cariotipo y el fenotipo.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, que consultó a nuestro servicio a los 29 años de edad con antecedentes de retraso de crecimiento pondoestatural y amenorrea secundaria (con una única deprivación espontánea), con diagnóstico previo de Síndrome de Turner, sin presentar otros estigmas compatibles con este diagnóstico y una estatura de 157 cm. Cuando se efectuó el diagnóstico, la edad ósea era de 15 años para una edad cronológica de 18 años, el urocitograma era hipotrófico y la ecografía ginecológica transabdominal mostró un útero 45×28×18mm y los anexos de forma y tamaño dentro de la normalidad. La LH fue de 139 mUI/ml, la FSH de 189 mUI/ml, con estradiol no dosable. El estudio citogenético reveló un cariotipo 46,X,t(X;11)(q23;q22), interpretándose el mismo como una translocación X;autosoma balanceada, con punto de ruptura en la región crítica para la función ovárica normal (figuras 1 y 2).

Fue medicada en ese momento con valerato de estradiol 2 mg y levonorgestrel 0.25 mg, logrando deprivaciones cíclicas.

A los 25 años de edad e intratratamiento presentó amenorrea, por lo que se solicitaron dosajes hormonales que mostraron una LH 56 mUI/ml y estradiol de 380pg/ml y una ecografía ginecológica donde se evidenció embarazo. Cursó el mismo y el parto sin complicaciones, naciendo una niña con un peso adecuado para la edad gestacional (3080 gr) y una talla de 49 cm.



Figura 1. Cariotipo donde se observan los cromosomas X y 11 normales y los X y 11 translocados o derivado del X [der(X)] y derivado del 11 [der(11)].

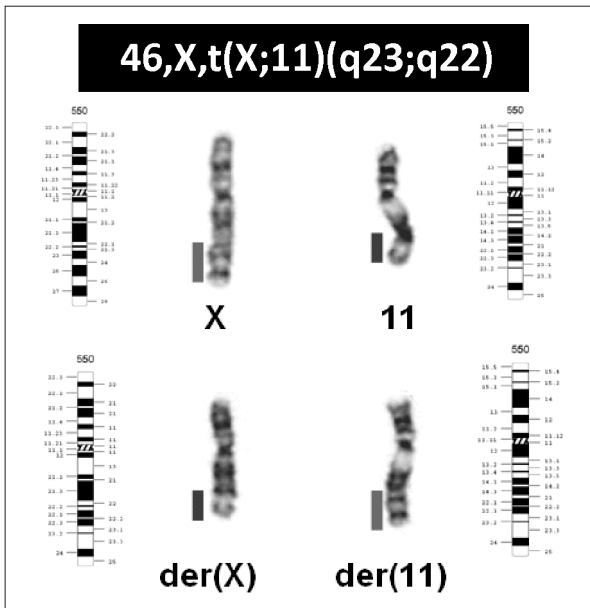


Figura 2. Señalización de los fragmentos translocados de los cromosomas X y 11 y sus derivados, evidenciando la translocación balanceada.

Luego del parto la paciente continuó en amenorrea, constatándose un valor de LH 12 mUI/ml y una FSH 66 mUI/ml, por lo que se reinició terapia hormonal sustitutiva.

Al inicio del control en nuestro servicio se realizó un ecocardiograma, ecografía renal y evaluación tiroidea con resultados dentro de la normalidad. La densitometría mostró osteopenia en columna lumbar y cuello femoral (L2-L4: 0.818 gr/cm²; t: -2.1; z: -1.8; cuello femoral derecho: 0.750 gr/cm²; t: -2.2; z: -1.7). El metabolismo fosfocálcico reveló un calcio (Ca) sérico 9,2 mg%; Ca urinario (24 h) 140 mg; creatinina (cr) sérica 0.72 mg%; cr urinaria

(24 h) 987 mg; índice Ca/cr (24 h) 0.14; FAL 199; diuresis de 1800 ml.

Se indicó continuar con tratamiento de reemplazo estrógeno-progestínico, medidas higiénico-dietéticas y se inició tratamiento con citrato de calcio 500 mg/d.

A lo largo de su seguimiento realizó el tratamiento hormonal sustitutivo de forma irregular, con controles esporádicos. Presentó su segunda privación espontánea a los 37 años y por presentar un síndrome depresivo requirió tratamiento con fluoxetina y clonazepam. En los ulteriores controles, las densitometrías óseas permanecieron estables.

A raíz de una detención del desarrollo puberal de su hija de 13 años y 3 meses, la paciente solicita una consulta. La joven tuvo crecimiento y desarrollo aparentemente normales, con telarca y pubarca a los 11 años. En el momento de la consulta, presentaba: peso: 41,500 kg (percentilo 25), índice de masa corporal (IMC): 18.8 (percentilo: 50; SDS 0), talla: 149,5 cm (SDS: -0.75), mamas Tanner II, vello pubiano Tanner IV, vulva trófica, leve cúbito valgo, tiroides pequeña y homogénea. El cálculo de la talla objetivo genética fue de 161,5 cm (percentilo 50, SDS +0.25). La evaluación bioquímica mostró: TSH 1.2 μUI/ml; aTPO 53 UI/ml; PRL 8.3 ng/ml; FSH 17 mUI/ml; LH 1.4 mUI/ml; E2 13.4 pg/ml. La edad ósea fue acorde a la edad cronológica y la ecografía ginecológica transabdominal mostró un útero en AVF de 40×25 mm, con anexos normales.

Considerando la detención del desarrollo puberal, el valor de FSH en el límite superior del rango de normalidad para la edad y la anomalía cromosómica materna, se solicitó el estudio citogenético a joven. El mismo reveló que la paciente presentaba un cariotipo 46,X,t(X;11)(q23;q22) con la misma TXA balanceada que su madre. Se inició tratamiento hormonal sustitutivo, que la paciente continúa hasta la actualidad con privaciones regulares.

DISCUSIÓN

La mayoría de los casos de IOP son esporádicos, mientras que la forma familiar representa el 30 % de las pacientes afectadas⁽¹²⁾. En estos casos es importante la determinación del cariotipo y la investigación de la premutación del gen FMR-1, de modo que todas las afectadas obtengan el diagnóstico adecuado y el correspondiente asesoramiento genético.

En esta familia, la madre fue inicialmente diagnosticada como síndrome de Turner debido a su falla ovárica asociada a hipogonadismo hipergonadotrófico y cariotipo que presentaba anomalía estructural involucrando a la región crítica del cromosoma X y la hija heredó de su madre la misma anomalía. Sin embargo, debemos destacar que en la actualidad, si bien existen varias definiciones del síndrome de Turner, la mayoría concuerda en que se caracteriza por presentar una monosomía total o parcial del par sexual con presencia de un cromosoma X en línea pura o mosaico, manifestándose clínicamente de manera heterogénea, la cual está relacionada con la magnitud de la haploinsuficiencia de genes ligados al X^(13,14). Nuestras pacientes, al no poseer monosomía total o parcial del X, no cumplirían con la definición clásica del síndrome de Turner.

Las mujeres con translocaciones balanceadas entre el brazo largo del cromosoma X (Xq) y un autosoma, frecuentemente desarrollan IOP. Si se inactiva el X normal y permanece activo el der(X), una cantidad adecuada de material del X permanecerá genéticamente activo: el segmento en el der(X) + el segmento en el der(11), lo que equivale a un X completo. De tal forma, cuando se inactiva el X normal existe una monosomía funcional del X y se mantiene el equilibrio genético. Este efecto sobre la función ovárica está relacionado con el punto de ruptura en el cromosoma X. Ello ha permitido definir una "región crítica" (RC) para la función ovárica normal que se extiende entre Xq13-Xq27 interrumpida por un pequeño segmento en Xq22^(5,6). El efecto de la RC en la disgenesia gonadal puede explicarse por dos mecanismos: efectos de posición o asinapsis de los cromosomas involucrados. En el primer caso, podría producirse una disrupción de genes ligados al cromosoma X que escapan normalmente a la inactivación, o que se requieren en doble dosis en los ovocitos en los cuales los dos cromosomas X están activos a lo largo de la vida de la mujer. También podrían ocurrir alteraciones de la cromatina a causa de la translocación, que afectan la expresión y/o regulación de genes ligados al X o genes autosómicos en las proximidades del punto de ruptura. En el segundo mecanismo posible, la asinapsis de los cromosomas involucrados en la translocación puede ser detectada por los checkpoints meióticos que controlan la maduración folicular. Ésto favorece la apoptosis y la subsiguiente reducción del número de folículos ováricos que caracteriza a la gónada disgenética^(15,16).

La fertilidad está reducida en las mujeres portadoras de TXA balanceada por lo que aproximada-

mente la mitad de ellas son infértiles. Las mujeres fértiles tienen un alto riesgo de tener descendencia con defectos congénitos, debido a una constitución cromosómica desbalanceada o a un complemento cromosómico balanceado que presente un patrón de inactivación desfavorable conduciendo a un desbalance funcional. El riesgo de descendencia con anomalías, que pueden variar desde retardo mental leve a severo con o sin defectos físicos, se estima que está en el orden del 20-40 %.

En conclusión, el presente caso clínico corrobora la transmisión de las TXA de madre a hija. La caracterización clínica y citogenética de estas pacientes nos permitió considerar la relación entre el segmento del cromosoma X involucrado en la TXA y el funcionamiento ovárico. Resaltamos la importancia de la determinación del cariotipo en el estudio de las pacientes con amenorrea primaria y secundaria, a los fines de evaluar los riesgos para su eventual descendencia y brindar un adecuado asesoramiento genético⁽¹⁷⁾.

Agradecimiento: Los autores agradecen a Carolina Fideleff por su colaboración en la elaboración del resumen en inglés.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Nelson LM.** Primary Ovarian Insufficiency. *N Engl J Med* 2009; 360(6): 606-614.
2. **Welt CK.** Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68(4):499-509.
3. **Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF.** Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 604-606.
4. **Goswami D, Conway GS.** Premature Ovarian Failure. *Horm Res* 2007;68:196-202.
5. **Therman E, Laxova R, Susman B.** The critical region on the human Xq. *Hum Genet* 1990; 85:455-461.
6. **Powell CM, Taggart RT, Drumheller TC, Wangsa D, Qian C, Nelson LM, White BJ.** Molecular and cytogenetic studies of an X;autosome translocation in a patient with premature ovarian failure and review of the literature. *Am J Med Genet* 1994; 52: 19-26.
7. **Saenger P.** Turner's syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 1749-54.
8. **Elsheikh M.** Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocr Rev* 2002; 23: 120-40.
9. **Frías J, Davenport ML.** Health supervision for children with Turner Syndrome. *Pediatrics* 2003; 111: 692-702.
10. **Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G.** Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. On behalf of Italian Study Group for Turner's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1810-13.

11. **Marsha L, Davenport ML.** Approach to the Patient with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1487-95.
12. **van Kasteren YM, Hundscheid RD, Smits AP, Cremers FP, van Zonneveld P, Braat DD.** Familial idiopathic premature ovarian failure: an overrated and underestimated genetic disease? *Hum Reprod* 1999; 14: 2455-2459.
13. **Gravholt CH.** Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(6): 657-87.
14. **Sybert VP, McCauley E.** Turner's syndrome. *N Engl Med* 2004; 351: 1227-1238.
15. **Sala C, Arrigo G, Torri G, Martinazzi F, Riva P, Larizza L, Philippe C, Jonveaux P, Sloan F, Labella T, Toniolo D.** Eleven X chromosome breakpoints associated with premature ovarian failure (POF) map to a 15-Mb YAC contig spanning Xq21. *Genomics* 1997; 40: 123-131.
16. **Schlessinger D, Herrera L, Crisponi L, Mumm S, Percesepe A, Pellegrini M, Pilia G, Forabosco A.** Genes and translocations involved in POF. *Am J Med Genet* 2002; 111: 328-333.
17. **Gardner, RJM, Sutherland GR.** Chromosomal Abnormalities and Genetic Counseling. Oxford University Press, 3rd Edition 2004; 5:120.

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Impacto óseo en el tratamiento del cáncer de mama

Bone impact in breast cancer treatment

PARTE II

Drnovsek M.¹, Echin M.², Ercolano M.¹, Rubin Z.³

DEPARTAMENTO DE METABOLISMO FOSFOCÁLCICO CABA DE SAEM (Soc. Argentina de Endocrinol. y Metab.)

Htal. Ramos Mejía¹, Htal. Rivadavia², Htal. de Clínicas³. CABA - Argentina

RESUMEN

El cáncer de mama es uno de los tumores más frecuentes en la mujer. Más del 70 % de estas pacientes presenta en la lesión marcación positiva para receptor de estrógeno, receptor de progesterona o ambos. En la última década la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido entre 6-8 %. Ésto podría deberse a la detección temprana de la lesión, al tratamiento coadyuvante con quimioterapia y tratamiento hormonal, ya sea con bloqueo de estrógenos o ablación ovárica. La depleción de estrógenos establece incremento de la resorción ósea, disminución de la masa ósea y aumento en la tasa de fractura por osteoporosis. La introducción de los inhibidores de la aromatasa ofrece resultados promisorios en el tratamiento del estadio temprano del cáncer de mama. Sin embargo varios estudios clínicos han demostrado que la deprivación de estrógenos inducida por los mismos daña seriamente la salud ósea. Debido a esto, la evaluación sistemática de estas pacientes que incluye la medición de la masa ósea, el estudio del metabolismo mineral y la determinación de factores de riesgo para osteoporosis, sería necesaria para introducir medidas de prevención y/o tratamiento. El uso de bifosfonatos podría ser de utilidad ya que aumenta la masa ósea y reduce la remodelación ósea, aunque no ha sido demostrada su utilidad en reducir la tasa de fractura en este grupo de pacientes. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 169-183, 2011**

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Palabras clave: cáncer de mama, inhibidor de aromatasa, osteoporosis

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most frequent tumors in women. More than 70 % of these patients develop endocrine-responsive disease with estrogen receptor-positive, progesterone receptor-positive tumors or both. In the last decade, breast cancer mortality has decreased by 6-8 %. This could be due to early screening and to adjuvant treatment with chemotherapy as well as hormonal treatment, either with estrogen blockage or ovary ablation. Estrogen depletion implies an increase in bone resorption, bone mass decrease and growth of the osteoporotic fractures. The introduction of aromatase inhibitors offers promissory results in the early-stage breast cancer treatment. However, many clinical trials have demonstrated that estrogen deprivation induced by aromatase inhibitors seriously affects bone health. A systematic evaluation of these patients, including bone mass measurement, assessment of mineral metabolism and determination of risk factors for osteoporosis would be necessary to introduce prevention and/or treatment measures. Bisphosphonates may be useful since they increase bone mass and reduce bone remodeling, although their usefulness in reducing the fracture rate has not been demonstrated in this group of patients. **Rev Argent Endocrinol Metab 48: 169-183, 2011**

No financial conflicts of interest exist.

Key words: breast cancer, aromatase inhibitors, osteoporosis

INTRODUCCIÓN

La pérdida de la masa ósea es uno de los efectos indeseables más importantes del tratamiento adyuvante antineoplásico de los tumores hormono-dependientes. Los tratamientos hormonales y no-hormonales que inducen hipogonadismo favorecen la pérdida de masa ósea. Es de destacar que ésta es más rápida y más severa que la pérdida ósea asociada a la menopausia. Como consecuencia, estos pacientes tienen incrementado el riesgo de desarrollar osteoporosis⁽¹⁾.

En mujeres premenopáusicas con cáncer (Ca) de mama, que son sometidas a terapia de ablación ovárica, ya sea por cirugía, quimioterapia o con el uso de análogos de LHRH (a-LHRH) se observan pérdidas mayores de 13 % de la densidad mineral ósea (DMO) durante el primer año de tratamiento⁽²⁾.

La falla ovárica primaria es uno de los efectos adversos más frecuente de la quimioterapia adyuvante, presentándose en el 63 % a 85 % de las mujeres tratadas con ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluoruracilo (CMF), y en más del 50 % de aquellas que reciben antraciclinas⁽³⁾. La edad es uno de los factores determinantes más importantes de la falla ovárica. Las pacientes mayores de 40 años pueden desarrollarla dentro de los primeros meses⁽⁴⁾. Ha sido publicado que aquellas mujeres que desarrollan falla ovárica durante la quimioterapia presentan el mayor descenso de la DMO en columna lumbar (-4 %) y cadera (-2,6 %) en los primeros seis meses de tratamiento, persistiendo en menor grado en los meses subsiguientes. Por el contrario, aquellas que no desarrollan falla ovárica no presentan cambios significativos en la DMO⁽²⁾.

Los a-LHRH son una forma efectiva de terapia hormonal ablativa en mujeres premenopáusicas con Ca de mama⁽⁵⁾. Actúan produciendo "downregulation" de los receptores de LHRH, induciendo insuficiencia ovárica dentro de los 6 meses de tratamiento en más del 95 % de las mujeres⁽⁶⁾.

En un estudio en el que se compara el efecto del tratamiento con a-LHRH durante 2 años con ciclos semestrales de CMF en mujeres premenopáusicas con estadios tempranos de Ca de mama se vio que la pérdida de DMO en columna lumbar fue de -10,5 %, en el grupo tratados con a-LHRH y de -6,5 % en el grupo con CMF ($p < 0,001$) y a nivel de cadera la pérdida fue de -6,4 % y -4,5 % respectivamente ($p < 0,005$). Al año de suspendido el tratamiento con a-LHRH, en la mayoría de las mujeres se reestableció la función ovárica asociada a la recuperación parcial de la DMO; a diferencia

de este grupo, las mujeres tratadas con quimioterapia no presentaron recuperación de su función gonadal con la consecuente pérdida de la DMO⁽⁷⁾.

Históricamente el tamoxifeno (TMX) fue la droga de elección utilizada para el tratamiento adyuvante del Ca de mama hormona dependiente. Es conocido que la actividad biológica del TMX, modulador selectivo del receptor de estrógeno, depende del nivel de estrógenos del medio y del tejido en el cual actúa pudiendo, por lo tanto, comportarse como antagonista del estrógeno o agonista parcial. Es así que, en el estado posmenopáusico tiene una acción agonista a nivel esquelético y se asocia a un incremento de la DMO lumbar luego de 2 años de tratamiento⁽⁸⁾ y por el contrario en estado de premenopausia el TMX produce pérdida de la DMO.

En un estudio de prevención primaria de Ca de mama, el tratamiento con TMX durante 5 años se acompañó de un incremento anual de la DMO en mujeres posmenopáusicas del orden de +1,17 % ($p < 0,005$) en columna lumbar y +1,71 % ($p < 0,001$) en cadera, comparado con una pérdida no significativa de la masa ósea en el grupo placebo. En las mujeres premenopáusicas la pérdida anual de DMO en el grupo con TMX fue de -1,44 % en comparación con una ganancia anual de +0,24 % en el grupo placebo ($p < 0,001$)⁽⁹⁾. El tratamiento con TMX durante un período de 5 años en mujeres posmenopáusicas se asoció a un descenso del 32 % en la tasa de fractura osteoporótica⁽¹⁰⁾.

En mujeres premenopáusicas con Ca de mama avanzado hormonoreceptor positivo, el tratamiento adyuvante de elección es la combinación de a-LHRH con TMX, debido a que ha sido demostrado que mejora la sobrevida libre de enfermedad y la supervivencia global en comparación con la supresión ovárica solamente^(11,12). Sin embargo, en las mujeres premenopáusicas con Ca de mama en estadio temprano el efecto de la terapia endocrina adyuvante es aún incierto⁽¹³⁾.

La combinación de un a-LHRH con TMX en estas pacientes es tan efectivo como la quimioterapia citotóxica y, además, tiene un mejor perfil de seguridad^(14,15).

Las guías de consenso (2007 St. Gallen) recomiendan la supresión ovárica con a-LHRH en mujeres premenopáusicas con estadio temprano de Ca de mama hormona positivo⁽¹⁶⁾.

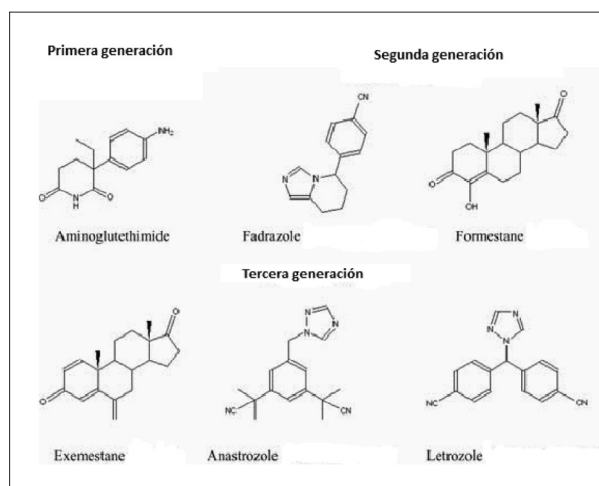
La aromatasa es una enzima citocromo P450 que cataliza tres reacciones consecutivas de hidroxilación convirtiendo andrógenos C19 a estrógenos C18⁽¹⁷⁾.

La sobreexpresión de la aromatasa en el tejido mamario juega un rol importante en el desarrollo del Ca de mama. Por ello, la inhibición de esta enzima es considerada una estrategia terapéutica para reducir el efecto proliferativo de los estrógenos en el tejido mamario ya que reducen los niveles circulantes de los estrógenos^(18,19).

En la actualidad existen dos tipos de inhibidores de la aromatasa (IA) que se diferencian por su mecanismo de acción; los IA tipo I son aquellos que interfieren con el sitio de unión del sustrato por la enzima, conocidos como IA esteroideos, análogos a los andrógenos (exemestane) y los IA tipo II o no esteroideos que bloquean la transferencia de la cadena de electrones por el grupo prostético de la citocromo P450 aromatasa (letrozole, anastrozole)⁽²⁰⁾. La aminoglutetimida fue el primer IA no esteroideo desarrollado. Es poco específico ya que inhibe otras enzimas CYP450 que intervienen en la síntesis de cortisol y aldosterona ocasionando insuficiencia adrenal. Su eficacia en inhibir la actividad de la aromatasa estimuló el desarrollo de nuevas moléculas de accionar similar durante la década de 1980 y 1990.

Los inhibidores de segunda generación incluyen el fadrozole, derivado del imidazole y el formestane, análogo esteroideo. El primero, al igual que la aminoglutetimida presenta un efecto inhibitor de la síntesis de aldosterona, progesterona y corticosterona.

El formestane fue el primer IA selectivo efectivo y bien tolerado que fue utilizado en la práctica clínica, pero su uso fue limitado debido a su posología intramuscular. Los IA de tercera generación, anastrozole (ANZ), letrozole (LTZ) y exemestane (EXM) son los que se utilizan actualmente en el tratamiento endocrino del Ca de mama hormonodependiente.



Inhibidores de aromatasa: estructura química.

Si bien, las mujeres posmenopáusicas tienen niveles bajos de estrógenos circulantes, la concentración de estrógeno en tejido mamario de estas mujeres es semejante a la que se encuentra en tejido mamario de mujeres premenopáusicas⁽²¹⁾. En virtud de la conocida producción local de estrógenos en el tejido de Ca de mama humano a través de la aromatización de andrógenos en estrógenos⁽²²⁾, la aromatasa intratumoral ha sido establecida como blanco de acción en la terapia hormonal del Ca de mama en mujeres posmenopáusicas. La aromatasa está presente también en los osteoblastos humanos y en los osteoblastos, osteoclastos y osteocitos de roedores; su función podría verse comprometida por lo IA⁽²³⁻²⁵⁾.

Los IA reducen el nivel sérico de estradiol a menos de 0,6 pg/ml; con el uso de bioensayos ultrasensibles los niveles de estradiol detectados fueron de 0,07 pg/ml⁽²⁶⁾.

En los últimos años varios ensayos clínicos en mujeres posmenopáusicas con Ca de mama mostraron evidencias que el tratamiento con IA en estas pacientes mejora los efectos logrados con el TMX, ya que prolonga la supervivencia libre de enfermedad así como el tiempo de recurrencia del Ca de mama⁽²⁷⁻³²⁾. Además, ha sido demostrado que los IA producen menos efectos adversos que el TMX, en especial a nivel ginecológico y vascular.

Como resultado de estos ensayos la Sociedad Americana de Oncología (ASCO por sus siglas en inglés) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN por sus siglas en inglés) recomendaron el uso de los IA como tratamiento médico de primera línea en las mujeres posmenopáusicas con Ca de mama receptor positivo⁽³³⁻³⁵⁾. Debido a estos resultados, actualmente se plantea su uso en forma inicial o como tratamiento secuencial después del TMX en mujeres posmenopáusicas y en combinación con el tratamiento ablativo de ovario en mujeres premenopáusicas. Por otra parte, extensos ensayos clínicos han demostrado la efectividad de los IA en la prevención secundaria del Ca de mama. Sin embargo, también ha sido reportado un incremento en el riesgo de fractura.

EFFECTOS DE LOS INHIBIDORES DE LA AROMATASA SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA, MARCADORES DE REMODELACIÓN ÓSEA Y TASA DE FRACTURA

Los IA producen disminución de 90 % aproximadamente de los niveles séricos de estrógenos. Esto explicaría en gran parte el aumento de la remode-

lación ósea y la pérdida de la masa ósea asociada al tratamiento adyuvante del Ca temprano de mama con estas drogas. Si bien, reportes iniciales sugerían que el EXM tendría menos efectos deletéreos sobre el hueso debido a su propiedad débilmente androgénica, estudios comparativos de IA de tercera generación no encontraron diferencias en los marcadores óseos (MO) de remodelación⁽³⁶⁾.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Varios estudios informan reducción de la DMO de columna y cadera en mujeres tratadas con IA (Tabla I). En mujeres premenopáusicas con Ca de mama bajo a-LHRH el tratamiento adyuvante con ANZ durante 3 años demostró ser mucho más deletéreo para la DMO que el TMX, ocasionando una pérdida de la masa ósea total de -17,3 % vs. -11,6 % ($p < 0,0001$)⁽³⁷⁾. La combinación de a-LHRH con IA causó mayor supresión del estradiol que el uso de a-LHRH solo. En el ensayo ZIPP (Zoladex in Premenopausal Patients) en el grupo de mujeres que utiliza a-LHRH únicamente, la pérdida ósea corporal total fue solo de -5,0 % a 2 años ($< 0,001$). La combinación de a-LHRH y TMX, así como el uso de TMX solo se acompañó de una menor pérdida de la masa ósea (-1,4 % $p = 0,02$) y (-1,5 % $p < 0,001$)⁽³⁸⁾.

Del estudio ATAC (ensayo randomizado doble ciego diseñado para evaluar la eficacia y tolerabi-

lidad del ANZ, TMX o la combinación de ambas drogas en mujeres con Ca de mama) se desprende un subanálisis de estudio de impacto óseo, que incluye 247 mujeres posmenopáusicas con Ca de mama invasivo y 39 controles no randomizados, todas con una DMO en rango de osteopenia. En el grupo ANZ hubo una pérdida significativa ($p < 0,001$) de la masa ósea lumbar y en cadera total a los 12 y 24 meses, mientras que el grupo con TMX presentó una ganancia significativa de la DMO a los 12 y 24 meses de tratamiento en ambas regiones exploradas ($p < 0,05$). En el grupo control los cambios observados en la DMO a lo largo de los 2 años fueron muy pequeños y no significativos. Además la DMO fue significativamente diferente entre los dos grupos (ANZ vs. TMX) en ambas regiones, tanto a los 12 como 24 meses, ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias significativas entre el grupo combinado (ANZ y TMX) vs. el grupo con TMX solo, en ninguna de las regiones evaluadas tanto a los 12 como a los 24 meses. Además, la combinación del TMX con el ANZ ha demostrado ser menos efectivo en el control de la sobrevida libre de enfermedad que el uso del ANZ solo, por lo que no se recomienda esta combinación de drogas como tratamiento adyuvante del Ca de mama en mujeres posmenopáusicas⁽³⁹⁾.

Es de destacar que los cambios de DMO tanto a nivel de cadera total como en columna fueron

Tabla I. Densidad mineral ósea en mujeres tratadas durante 2-3 años con tamoxifeno, inhibidor de la aromatasas sólo o asociado a a-LHRA

Estudio	n	DMO	Total (%)	p			
Gnant (37)	401	a-LHRA + ANZ - 17,3 L (%)	a-LHRH + TMX - 11,6 C (%)	<0,0001			
ATAC (39)	286	TAM +2,2**	TAM ANZ +1,2** - 3,9*	* 0,001 ** <0,05			
Ma-17 (41)	226	Placebo - 0,70	LTZ - 5,35	Placebo - 0,71	LTZ - 3,60	L 0,008 C 0,04	P vs. LTZ P vs. LTZ
Lønning (42)	147	Placebo - 1,84	EXM - 2,17	Placebo - 1,4	EXM - 2,7	L ns C 0,024	P vs. EXM P vs. EXM
TEAM (43)	163	TMX - 0,38	EXM - 3,00	TMX - 0,70	EXM - 2,53	L 0,02 C 0,46	TMX vs. EXM TMX vs. EXM
Gonnelli (44)	70	TMX sin cambio	EXM - 2,99	TMX sin cambio	EXM - 1,92	L <0,05 C <0,05	vs. basal vs. basal
IES (45)	206	TMX sin cambio	EXM - 4,0	TMX sin cambio	EXM - 2,2	L 0,002 C 0,003	vs. basal vs. basal

DMO: densidad mineral ósea; L: lumbar; C: cadera; P: placebo; TAM: Tamoxifeno; ANZ: anastrozole; LTZ: letrozole; EXM: exemestane; a-LHRH: análogo de LHRH; P:placebo
*ANZ vs. basal **TMX vs. basal

Tabla II. Marcadores óseos de remodelación en mujeres tratadas durante 1-2 años con inhibidor de aromatasas o tamoxifeno

Estudio	n		CTXs (%)	NTXu (%)	TPCI (%)	PINP (%)	FAL (%)
ATAC (39)	286	ANZ	+26	+15		+18	+20
		TAM	- 56	- 52		- 72	- 16
		p	sin datos estadísticos				
Ma-17 (41)	226	LTZ		+ 79,4			+ 25,1
		Placebo		+ 43,8			+ 10,7
		p		<0,001			0,016
Lønning (42)	147	EXM	+ 35	+ 14		+ 44	+ 52
		Placebo	- 5	- 28		- 4	+ 25
		p	<0,001	<0,001		<0,001	0,002
TEAM (50)	161	EXM			+ 29		+ 27
		TMX			- 26		- 23
		p			0,0001		0,0001
Geisler (53)	147	EXM	+ 35				+ 50
		Placebo	- 5				+ 25
		p	sin datos estadísticos				

CTXs: carboxitelo péptido sérico; NTXu: n-telo péptido urinario; TPCI: telo péptido carboxiterminal de colágeno I; PINP: péptido aminoterminal de procolágeno I; FAL: fosfatasa alcalina ósea; ANZ: anastrozole; TMX: tamoxifeno; LTZ: letrozole; EXM: exemestane

mayores en el grupo de mujeres que cursaban menos de 4 años de menopausia. Luego de 5 años de tratamiento persistió la pérdida significativa de la DMO en columna y cadera total en el grupo con ANZ vs. TMX⁽³⁹⁾.

En el grupo con ANZ la mayor pérdida de DMO en columna lumbar se produjo en el primer año de tratamiento, mientras que a nivel de cadera total la tasa de pérdida de masa ósea fue sostenida a lo largo de los 5 años de tratamiento. Ésto refleja la mayor vulnerabilidad del hueso trabecular a la terapia antiestrogénica. En el grupo con TMX la ganancia de DMO en ambas regiones se produjo en los dos primeros años. Otro dato importante que surgió de este trabajo es que ninguna de las pacientes con DMO basal T-score > -1 desarrolló osteoporosis luego de 5 años de tratamiento, tanto en el grupo de ANZ como en el grupo de tratamiento con TMX⁽⁴⁰⁾.

Perez y col.⁽⁴¹⁾ evaluaron el efecto del LTZ sobre la masa ósea en un estudio doble ciego, randomizado (MA17) en el que 226 mujeres (edad: mediana 60,7 y rango 38-83) con estadio temprano de Ca de mama y niveles de DMO con al menos 2 desvíos estandar por debajo del pico de masa ósea en algunas de las regiones evaluadas, fueron asignadas en forma randomizada a LTZ (n: 122) o placebo (n:104) luego de haber recibido durante 5 años terapia adyuvante con TMX. En relación al grupo placebo, las mujeres tratadas con LTZ

presentaron descenso de la DMO lumbar a los 12 y 24 meses de -3,3 % vs. -2,52 % (p=ns) y -5,35 % vs. -0,70 % (p=0,008) respectivamente. En cadera total el descenso fue de -1,43 vs. -2,37 (p=ns) en el primer año y de -3,60 vs. -0,71% (p=0,044) en el segundo año de seguimiento. Los autores realizaron luego el análisis del impacto del LTZ sobre la DMO dividiendo a la población según T-score basal < -1,0 y T-score > -1,0. En el grupo de mujeres con osteopenia el tratamiento con LTZ se asoció a un descenso significativo de la DMO lumbar (-4,08 vs. 1,03; p=:0,009) y de cadera total (-3,38 vs. 2,00; p=0,011) a los 24 meses de tratamiento. Es decir, que aquellas mujeres que ya se encontraban osteopénicas al momento de iniciar el tratamiento con LTZ tuvieron una mayor predisposición a presentar disminución de la masa ósea.

Lønning y col. analizaron el efecto del EXM sobre la masa ósea mediante un estudio randomizado, doble ciego, con seguimiento a dos años, que incluyó 147 mujeres posmenopáusicas con Ca de mama temprano. Las pacientes fueron asignadas a tratamiento con EXM 25mg/d o placebo. El grupo con EXM presentó una pérdida de DMO en cuello de fémur de -2,7 % vs. -1,4 % en el grupo placebo (p=0,024). La pérdida a nivel de columna lumbar no fue significativa (-2,17 % vs. -1,84 %)⁽⁴²⁾.

El análisis del subestudio de impacto sobre DMO desprendido del TEAM (Tamoxifen Exemestane,

Adjuvant Multicentre Trial por sus siglas en inglés) donde el EXM y el TMX fueron implementados como terapia de primera línea en mujeres posmenopáusicas, muestra que el promedio de cambio de la DMO lumbar y de cadera luego de 24 meses de tratamiento fue de -0,38 y -0,70 para el grupo con TMX y de -3,00 y -2,53 para el grupo con EXM respectivamente ($p=0,02$ y $0,46$). Durante el segundo año de tratamiento las mujeres que recibían EXM tuvieron una reducción de la tasa de pérdida ósea, mientras que por el contrario, las que recibían TMX presentaron pérdida de la masa ósea⁽⁴³⁾.

El estudio de Gonnelli y col. incluyó 70 mujeres posmenopáusicas con Ca de mama tratadas con TMX durante 2-3 años y que luego fueron asignadas, en forma randomizada, a continuar con TMX ($n=36$) o rotar a EXM ($n=34$). En el grupo de mujeres tratadas con EXM el porcentaje de cambio de la DMO lumbar fue de -2,99 ($p<0,05$ vs. basal) y de -1,92 en cuello de fémur ($p<0,05$ vs. basal). El grupo con TMX no mostró cambios significativos de la DMO⁽⁴⁴⁾.

El estudio IES (Intergroup Exemestane Study por sus siglas en inglés) evaluó el compromiso óseo en 206 mujeres posmenopáusicas libres de enfermedad. Luego de haber recibido TMX durante 2-3 años fueron rotadas un grupo a EXM y otro grupo continuó con TMX hasta completar 5 años de tratamiento. En los primeros 6 meses hubo un rápido descenso de la DMO lumbar y de cadera. (-2,7 % $p<0,0001$) y (-1,4 %; $p<0,0001$) respectivamente comparado con DMO basal. Durante el segundo año hubo una menor tasa de pérdida de la masa ósea. No obstante, el grupo de mujeres tratado con EXM presentaron un descenso de la DMO lumbar de -4,0 % ($p=0,002$) y de la DMO de cadera de -2,2 % ($p=0,003$)⁽⁴⁵⁾.

La pérdida de la masa ósea asociada al uso de IA duplica al menos la pérdida de masa ósea que ocurre en una población de mujeres posmenopáusicas normales⁽⁴⁶⁾. Mincey y col. compararon la pérdida ósea en mujeres tratadas con IA con la pérdida de la masa ósea que normalmente ocurre en la posmenopausia. La prevalencia de la pérdida ósea fue de 8,7 % en el grupo tratado con IA y 7,1 % en el grupo control y un RR de 1,3 % (95 %IC, 1,1-1,6; $p=0,001$). El riesgo se mantuvo elevado luego de ajustar por edad y otras comorbilidades (27 %; 95 % CI, 4 %-55 %; $p=0,02$)⁽⁴⁷⁾.

El ensayo que evalúa el efecto de EXM versus placebo sobre la masa ósea, muestra que durante el tratamiento la tasa promedio anual de pérdida de DMO lumbar fue de 2,2 % en el grupo con EXM

versus 1,8 % en el grupo placebo ($p=ns$) y de 2,7 % vs. 1,5 % en el cuello femoral ($p=0,02$)⁽⁴⁸⁾.

MARCADORES DE REMODELACIÓN ÓSEA

Los cambios en los marcadores de remodelación ósea (MO) se muestran en la Tabla II. En el ensayo ATAC, el grupo con ANZ luego de un año de tratamiento presentó aumento de los marcadores de resorción C-telopéptidos séricos (CTXs) y N-telopéptidos urinarios (NTXu) en el orden de +26 % y +15 % respectivamente y de los marcadores de formación péptido aminoterminal de procolágeno tipo I (PINP) y fosfatasa alcalina ósea (FALo) en el orden de +18 % y +20 % respectivamente. El tratamiento con TMX se asoció a disminución tanto de los marcadores de resorción como de los de formación ósea (CTXs: -56 %; NTXu: -52 %; deoxipiridinolina libre (DPDL): -42 %, PINP: -72 %, FAL: -16 %). En el grupo de tratamiento combinado las modificaciones en los MO fueron similares a lo observado en el grupo con TMX solo. Las pacientes del grupo control presentaron al año de seguimiento pequeños cambios en los marcadores óseos (CTXs: -22 %, NTXu: -13 %, DPDL: -9 %, FALo: +2 %). Esto demuestra que, aún los niveles bajos de estrógenos presentes en la mujer posmenopáusica son importantes para la preservación de la masa ósea y para la regulación de la remodelación ósea. Hay estudios que demuestran que la tasa de fractura es mayor en mujeres con niveles séricos de estradiol menores de 5 pg/ml versus aquellas mujeres que presentan estradiol mayor de 5 pg/ml⁽⁴⁹⁾.

En el estudio MA17, en el grupo con LTZ se observó un aumento significativo de los niveles de NTXu a partir de los 6 meses de iniciado el tratamiento, persistiendo a los 12 y 24 meses vs. placebo con un porcentaje de cambio respecto al valor basal a los 6,12 y 24 meses en grupo con LTZ vs. placebo: +67,7 % vs. +43,5 % ($p=0,054$), +79,4 % vs. +43,8 % ($p<0,001$) y +55,6 % vs. +23,9 % ($p=0,016$) respectivamente. Respecto a los MO de formación se observó un aumento significativo de la FALo a los 12 meses de tratamiento en el grupo con LTZ (+25,1 % vs. +10,7 % $p=0,016$). El análisis del impacto del LTZ sobre los MO dividiendo a la población según T-score basal $<-1,0$ y T-score $>-1,0$ reveló que el grupo de mujeres con osteopenia en relación a aquellas que tenían DMO normal tuvieron aumento significativo de NTXu a los 12 y 24 meses (+78,1 % vs. +44,4 % $p=0,029$ y +57,6 % vs. +16,1 % $p=0,04$ respectivamente), de la FALo a los 12 meses (+32,7 % vs. +11,4 %

$p=0,018$) y de CTXs a los 24 meses (+17,2 % vs. -12,6 % $p=0,01$). Si bien, este ensayo compara el efecto del LTZ con el efecto de la suspensión del TMX sobre el metabolismo óseo debido a que todas las pacientes habían recibido previamente TMX durante 5 años, el efecto del LTZ sobre la resorción ósea fue mayor⁽⁴¹⁾.

Lønning y col. observaron que el grupo con EXM en relación al grupo placebo presentó aumento significativo en los MO de resorción (CTXs: +35 % vs. -5 % $p<0,001$ y NTX: +14 % vs. -28 % $p<0,001$) y de los MO de formación (FALo: +52 % vs. +25 % $p=0,002$ y PINP: 44 % vs. -4 % $p<0,001$)⁽⁴²⁾.

En el estudio TEAM, luego de 12 meses de tratamiento el grupo de mujeres tratadas con EXM presentó aumento del MO de resorción y formación del telopéptido carboxiterminal de colágeno I (TPCI) en el orden de +29 % y de FALo +27 % $p=0,0001$ mientras que el grupo que recibió TMX presentó disminución de los mismos (TPCI -26 % y FAL -23 % $p=0,0001$)⁽⁵⁰⁾.

Hallazgos similares han sido descriptos por otros autores, quienes informaron aumento de CTXs mayores a +100 % y de FALo entre +30 % y +40 % en las mujeres tratadas con EXM durante 12 meses^(51,52).

Geisler y col. compararon el efecto del EXM con placebo y luego de 2 años de tratamiento observaron aumento de FALo y CTXs en el orden de +50 % y +35 % respectivamente. En el grupo placebo los cambios fueron de +25 % para FAL y -5 % para CTXs⁽⁵³⁾.

FRACTURA

Varios autores han demostrado incremento en la tasa de fractura osteoporótica con el uso de los IA como terapia adyuvante. (Tabla III)

El estudio ATAC realizado en 9366 mujeres posmenopáusicas con Ca invasivo de mama, luego de 5 años de tratamiento mostró una tasa de fractura de 11 % en el grupo de mujeres tratadas con ANZ solo vs. el 7,7 % en el grupo tratado con TMX solo ($p<0,0001$)⁽⁵⁴⁾. El estudio combinado ARNO 95/ABCSSG incluyó 3.224 mujeres posmenopáusicas con Ca de mama que recibieron inicialmente dos años de TMX y luego fueron divididas en forma randomizada, en un grupo destinado a recibir ANZ y otro grupo a continuar con TMX. Luego de 28 meses, 2 % de las mujeres del el grupo con ANZ presentaron fractura vs. el 1 % en el grupo con TMX ($p=0,015$)⁽⁵⁵⁾. En el IES (Intergroup Exemestane Study por sus siglas en inglés) realizado en 4742 mujeres posmenopáusicas con Ca de mama, luego de haber recibido TMX durante 2-3 años, un grupo continuó con TMX y otro grupo recibió EXM durante 56 meses; la tasa de fractura fue de 7 % en el grupo de EXM vs. el 4,9 % en el grupo de TMX ($p=0,01$)⁽⁵⁶⁾. Los primeros resultados del estudio BIG (Breast International Group por sus siglas en inglés) que incluyó 8010 mujeres posmenopáusicas con Ca de mama mostraron que la incidencia de fractura en el grupo de mujeres tratadas con TMX fue de 4,0 % vs. 5,7 % en el grupo tratado con LTZ ($p<0,001$). Esta diferencia se mantuvo luego de 5 años de seguimiento (5,8 % vs. 8,6 % $p<0,001$)^(57,58).

Tabla III. Tasa de fractura en mujeres tratadas con inhibidor de aromatasa o tamoxifeno

Estudio	n	Grupo tratamiento	Fractura (%)	p
ATAC (54)	9366	ANZ	11	<0,0001
		TMX	7,7	
ARNO-95 (55)	3224	ANZ	2	0,015
		TMX	1	
IES (56)	4742	EXM	7	0,01
		TMX	4,9	
BIG (57)	8010	LTZ	5,7	<0,001
		TMX	4,0	
MA-17 (59)	5187	LTZ	5,9	0,61
		Placebo	5,5	
Mincey (47)	12368	IA	13,5	0,001
		Control	10,3	

ANZ: anastrozole; TMX: tamoxifeno; EXM: exemestane; LTZ: letrozole; IA: inhibidor aromatasa

En la revisión de los datos del ensayo Ma.17 que incorporó 5187 mujeres posmenopáusicas con Ca de mama que fueron randomizadas a recibir LTZ o placebo (P) luego de haber completado 5 años de tratamiento con TMX, si bien no hubo diferencia en la frecuencia de fractura entre ambos grupos (LTZ: 5,9 % vs. P: 5,5 % $p=0,61$), la incidencia de diagnóstico nuevo de osteoporosis fue de 6,4 % vs. 4,9 % ($p=0,02$ para el grupo con LTZ y P respectivamente⁽⁵⁹⁾). Estos datos muestran que los tres tipos de IA llevan a un incremento en el riesgo de fractura. La mayor diferencia observada, cuando se compara con el grupo tratado con TMX, podría deberse al leve efecto positivo de éste sobre el hueso.

En relación a aquellos trabajos que comparan el TMX o IA con placebo, el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel P1, mostró reducción de 32 % de fracturas osteoporóticas en las mujeres tratadas con TMX⁽⁶⁰⁾.

Gail y col. informaron que el tratamiento con TMX durante 5 años puede reducir el riesgo de fractura de antebrazo y de cadera en un 39 % y 26 % respectivamente⁽⁶¹⁾.

Con los IA (ANZ, LTZ o EXM) en un estudio que incluyó 12368 mujeres se observó una tasa de fractura de 13,5 % en el grupo tratado con IA vs. 10,3 % en el grupo control ($p=0,001$)⁽⁴⁷⁾.

TRATAMIENTO DE LA PÉRDIDA DE MASA ÓSEA INDUCIDA POR LA TERAPIA ADYUVANTE EN ESTADIO TEMPRANO DE CARCINOMA DE MAMA

Debido a que la pérdida ósea inducida por el tratamiento adyuvante del carcinoma de mama es más rápida y severa que la pérdida ósea etaria, los bifosfonatos se proponen como agentes promisorios

para la prevención de osteoporosis en este grupo de pacientes. (Tabla IV).

PREMENOPAUSIA

El tratamiento con clodronato 1600 mg por día durante dos años, en pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante (CMF) para Ca de mama, redujo la pérdida ósea a nivel de columna lumbar y la previno en cadera⁽⁶²⁾.

El tratamiento cíclico con risedronato (RZD) versus placebo durante 2 años, en mujeres con Ca de mama tratadas con quimioterapia ovárica ablativa, previno la pérdida de DMO a nivel de columna y cadera. A dos años del estudio, la diferencia promedio entre ambos grupos fue de 2,5 % para la columna y de 2,6 % para el cuello femoral⁽⁶³⁾.

Greenspan y col. evaluaron el efecto del RZD en un estudio realizado en 87 mujeres portadoras de Ca de mama con menopausia postquimioterapia. Solo el 2 % de la población presentaba osteoporosis, el resto tenía osteopenia o DMO normal. Las pacientes fueron divididas en cuatro grupos según recibieran placebo con o sin IA y RZD con o sin IA. Luego de 24 meses de tratamiento se observó que las mujeres del grupo placebo con IA tuvieron un descenso de la masa ósea de $-4,8 \% \pm 0,8 \%$ ($p<0,01$) en columna lumbar y de $-2,8 \% \pm 0,5 \%$ ($p<0,001$) en cadera total. Por el contrario, en el grupo RZD con IA la DMO de columna lumbar disminuyó $-2,4 \% \pm 1,1 \%$ ($p<0,05$) y a nivel de cadera se mantuvo estable. La diferencia de la DMO de columna entre los grupos con IA fue de $2,4 \% \pm 1,0 \%$ ($p<0,025$) En el grupo de RZD sin IA la DMO de columna lumbar aumentó $+2,4 \% \pm 0,8 \%$ ($p<0,01$) y a nivel de cadera un $+2,2 \% \pm 0,9 \%$ ($p<0,05$); en el grupo placebo sin IA no hubo cambios significativos a nivel de columna lumbar

Tabla IV. Efecto del tratamiento con bifosfonatos (2-3 años) sobre la densidad mineral ósea

	n	DMO Lumbar		DMO Cadera		p
		IA+ B	IA+P	IA+ B	IA+P	
Greenspan (64)	87	-2,4 %*	-4,8 %**	estable	-2,8 %**	**<0,01 *<0,05 vs. basal
SABRE (69)	234	+2,2 %	-1,8 %	+1,8 %	-1,1 %	<0,0001 B vs. P
ARBI (70)	213	+5,7 %*	-1,5 %	+1,6 %	-3,9 %	*0,006 vs. P**0,03 B vs. P
ARIBON (71)	50	+3,0 %	-3,2 %	+0,6 %	-3,9 %	<0,01 vs. P
Z-FAST (73)	602	+3,5 %	-3,1 %	+1,5 %	-4,0 %	<0,001 vs. P

DMO: densidad mineral ósea; IA: inhibidor aromatasa; B: bifosfonato; P: placebo.

mientras que a nivel de cadera hubo una ganancia de +2,6 % + 0,6 % mayor versus el grupo placebo con IA. Si bien la mayor parte de la población estudiada presentaba basalmente DMO normal o con osteopenia, es llamativa la pérdida importante de la masa ósea inducida por los IA⁽⁶⁴⁾.

Otros autores demostraron que luego de un año de tratamiento la pérdida ósea en columna y cadera fue similar en el grupo con RZD 35 mg semanal versus el grupo placebo⁽⁶⁵⁾.

El grupo de estudio de Ca de mama y cáncer de colon de Austria (ABCSCG por sus siglas en inglés) evaluó el ácido zoledrónico para la prevención de la pérdida ósea asociada a la terapia endocrina adyuvante en mujeres premenopáusicas con estadio temprano de Ca de mama, siendo excluidas aquellas con osteoporosis preexistente. Fueron publicados los hallazgos encontrados sobre la DMO luego de tres años de tratamiento adyuvante y dos años después de la suspensión del mismo. El ensayo consta de 4 brazos que compara el efecto del TMX (20mg/día oral) y a-LHRH (3,6 mg subcutáneo c/28 días) versus ANZ (1 mg/día oral) y a-LHRH (3,6 mg subcutáneo c/28 días), ambos con y sin ácido zoledrónico (4mg endovenosos cada 6 meses) durante 3 años. Luego de tres años de tratamiento el grupo total de terapia endocrina sola presentó una pérdida significativa de la DMO lumbar (-11,3 % $p < 0,0001$) y de trocánter (-7,3 % $p < 0,0001$). En aquellas pacientes que no recibieron ácido zoledrónico, el ANZ causó mayor pérdida de DMO en columna lumbar que el TMX (-13,6 % vs. -9,0 % $p < 0,0001$) y, además, aproximadamente la mitad de las mujeres de este grupo desarrollaron osteopenia y el 17 % osteoporosis. Luego de 2 años de suspendido el tratamiento adyuvante las pacientes que no recibieron ácido zoledrónico, permanecieron con DMO baja en ambas regiones comparado con la DMO basal (L2-L4 -6,3 %, diferencia promedio -0,067 g/cm² (95 % IC: -0,106 a -0,027) $p = 0,001$; trocánter -4,1 %, diferencia promedio -0,03 g/cm² (95 % IC: -0,062 a 0,001) $p = 0,058$). Aquellas pacientes que recibieron ácido zoledrónico tuvieron una DMO estable a los 36 meses (L2-L4 +0,4 %, trocánter +0,8 %) y aumentaron la masa ósea en ambas regiones luego de 60 meses (L2-L4 +4,0 % $p = 0,02$, trocánter +3,9 % $p = 0,07$) comparado con DMO basal⁽⁶⁶⁾.

El uso de pamidronato (PMD) en forma cíclica (60 mg en infusión endovenosa cada 3 meses) mostró ser seguro y eficaz en reducir la pérdida ósea inducida por quimioterapia en mujeres premeno-

páusicas con Ca de mama no metastático. En un estudio prospectivo, randomizado, placebo control que incluyó 40 mujeres premenopáusicas con Ca de mama no metastático que recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia, la diferencia media en el porcentaje de cambio de la DMO a 12 meses entre los dos grupos de análisis fue de 5,1 % a nivel de columna lumbar (95 % IC -2,0 a 8,2 $p = 0,002$)⁽⁶⁷⁾.

POSMENOPAUSIA

El efecto del RZD sobre la DMO y la remodelación ósea en mujeres posmenopáusicas con estadio temprano de Ca de mama tratadas con ANZ fue analizado en un estudio en el que las pacientes fueron estratificadas en tres grupos de riesgo de fractura según el T-score de la DMO de columna lumbar y cadera: a) riesgo elevado: mujeres con T-score menor a -2 o historia de fractura o ambos, b) riesgo moderado: pacientes con T-score menor a -1 pero mayor o igual a -2 y c) bajo riesgo: mujeres con T score mayor o igual a -1. El grupo de alto riesgo recibió ANZ más RZD 35 mg por semana, las pacientes con riesgo moderado recibieron en forma randomizada doble ciego ANZ más RZD o placebo y las de bajo riesgo recibieron ANZ únicamente. A 6 meses de iniciado el tratamiento las mujeres de bajo riesgo presentaron un incremento significativo en los niveles séricos de CTX ($p = 0,05$) y no presentaron cambios en los niveles de PINP y FAL ósea. En las pacientes de riesgo elevado hubo un descenso significativo en todos los MO de remodelación ($p < 0,0001$). En las mujeres de riesgo moderado que recibieron ANZ y RZD todos los MO disminuyeron significativamente versus el grupo de ANZ y placebo ($p < 0,0001$)⁽⁶⁸⁾. En conclusión, el RZD produjo una reducción de los MO de remodelación en las mujeres posmenopáusicas con Ca de mama tratadas con ANZ que presentaban moderado o elevado riesgo de fractura.

Luego de 2 años de tratamiento las mujeres con riesgo moderado que recibieron tratamiento con ANZ y RZD presentaron incremento significativo de la DMO lumbar y en cadera total comparado con las mujeres del mismo grupo que recibieron ANZ y placebo (+2,2 % vs. -1,8 % $p < 0,0001$ y +1,8 % vs. -1,1 % $p < 0,0001$). En el grupo de riesgo elevado la DMO lumbar y de cadera total aumentaron significativamente (+3,0 % $p = 0,0006$ y +2,0 % $p = 0,0104$ respectivamente). En el grupo de mujeres con bajo riesgo de fractura hubo un descenso significativo en la DMO lumbar (-2,1 % $p = 0,0109$)⁽⁶⁹⁾.

En el estudio prospectivo ARBI (Aremidox Bone Mass Index and Oral Bisphosphonates) fueron incluidas 213 mujeres posmenopáusicas con Ca de mama hormono positivo que recibían tratamiento con ANZ (1mg/día). Las pacientes fueron categorizadas y recibieron tratamiento de acuerdo a la DMO basal: a) bajo riesgo (T-score $\geq -1,0$), tratadas con ANZ únicamente b) riesgo moderado (T-score $< -1,0$ y > -2), fueron randomizadas a ANZ con o sin RZD 35 mg/semana y c) riesgo elevado (T-score $\leq -2,0$), tratadas con ANZ y RZD 35 mg/semana. Todas estaban suplementadas con calcio 1000 mg/día y vitamina D 400U/día. A los dos años de seguimiento el grupo de riesgo moderado tratado con ANZ y RZD presentó un incremento significativo de la DMO lumbar y cadera total comparado con el grupo tratado con ANZ únicamente (+5,7 % vs. -1,5 %, $p = 0,006$ y +1,6 % vs. -3,9 % $p = 0,037$, respectivamente); 24,3 % normalizaron la DMO. En el grupo de riesgo elevado hubo un incremento significativo de la DMO lumbar a los 12 y 24 meses (6,3 % y 6,6 %, $p < 0,001$). Además, 14 % de las pacientes mejoraron su DMO pasando a osteopenia. El grupo de bajo riesgo, presentó descenso significativo de la DMO lumbar y cadera total a los 12 meses (-5,3 % $p < 0,001$ y -2,4 % $p < 0,001$, respectivamente). A los 2 años el descenso fue significativo solo en columna lumbar (-2,5 %, $p < 0,001$). No obstante 22 % de las pacientes pasaron a tener osteopenia y 4 % osteoporosis⁽⁷⁰⁾.

En el ensayo ARIBON, aquellas pacientes bajo tratamiento con ANZ que fueron asignadas en forma randomizada a recibir ibandronato oral 150 mg por mes presentaron incremento de su masa ósea lumbar y de cadera total en el orden de +3 % y +0,6 % respectivamente, mientras que el grupo que recibía ANZ solo perdió -3,2 % y -3,9 % en iguales regiones luego de 2 años⁽⁷¹⁾.

En otro estudio realizado en 301 mujeres posmenopáusicas bajo terapia adyuvante con LTZ, las pacientes fueron asignadas en forma randomizada a recibir tratamiento con ácido zoledrónico (4 mg endovenoso cada 6 meses) en forma temprana o tardía. El grupo de inicio tardío del tratamiento recibió el ácido zoledrónico cuando presentaba una caída del T score de la DMO de columna o cadera por debajo de -2, o bien presentaba una fractura clínica osteoporótica. Todas las pacientes estaban suplementadas con calcio y vitamina D. A 12 meses de tratamiento la DMO de columna lumbar y de cadera total fue 4,4 % y 3,3 % mayores en el grupo de inicio temprano versus el grupo de inicio tardío

($p < 0,0001$). Es de destacar que en el grupo de intervención tardía, 12,6 % de las pacientes que tenían DMO basal normal desarrollaron osteopenia a los 12 meses de seguimiento y el 14,8 % de las pacientes que presentaban osteopenia basalmente desarrollaron osteoporosis. En el grupo de intervención temprana 3,4 % de las pacientes con DMO basal normal desarrollaron osteopenia y el 1,4 % de las que tenían osteopenia basal desarrollaron osteoporosis. Respecto a los MO de remodelación, el N-telopéptido y la FAL ósea disminuyeron 15,1 % ($p = 0,0001$) y 8,8 % ($p = 0,0006$) respectivamente en el grupo de inicio temprano mientras que aumentaron significativamente en el grupo de inicio tardío de ácido zoledrónico, 19,9 % ($p = 0,013$) y 24,3 % ($p < 0,0001$) respectivamente⁽⁷²⁾. La extensión a 36 meses de dicho estudio también mostró que la intervención temprana con ácido zoledrónico es más efectiva que el inicio tardío del tratamiento, para la prevención de la pérdida ósea inducida por el tratamiento adyuvante en el Ca de mama⁽⁷³⁾.

El análisis integrado del Z-FAST y Z-FOST confirma que el inicio temprano de tratamiento con ácido zoledrónico previene la pérdida ósea inducida por los IA, más efectivamente que el inicio tardío⁽⁷⁴⁾.

Recientemente ha sido investigado el uso del Denosumab, un anticuerpo monoclonal humano contra el ligando del activador del receptor del factor nuclear Kappa (RANKL), en un estudio randomizado controlado en mujeres con Ca de mama no metastático tratadas con IA. La DMO de columna lumbar se incrementó 5,5 % y 7,6 % a los 12 y 24 meses respectivamente en el grupo Denosumab vs. placebo. El aumento de la masa ósea fue también observado en cadera total, corporal total, cuello femoral y en radio medio. Con Denosumab hubo un descenso de los CTXs entre -63 % - 80 % y de PINP entre -71 % - 73 % a lo largo de 6 a 24 meses^(75,76).

Si bien, estos estudios demuestran que los bifosfonatos disminuyen la pérdida ósea inducida por los IA, ninguno de ellos ha mostrado hasta ahora ser efectivo en reducir la tasa de fractura⁽⁷⁷⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Pfeischifter J, Diel IJ I.** Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management *J Clin Oncol* 8: 1570-1593, 2002.
2. **Shapiro CL, Manola J, Leboff L.** Ovarian failure

- after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 3306-11, 2001.
3. **Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA.** Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 14: 1718-29, 1996.
 4. **Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N.** Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 17: 2365-70, 1999.
 5. **Buzdar AU, Hortobagyi G.** Update on endocrine therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 4: 527-534, 1998.
 6. **Garrett TJ, Vahdat LT, Kinne DW.** Systemic adjuvant therapy of breast cancer. *J Surg Oncol* 64: 167-72, 1997.
 7. **Fogelman I, Blake GN, Blamey R, Palmer M, Sauerbrei W, Schumacher M, serin D, Stewart A, Wilpshaar W.** Bone mineral density in premenopausal women treated for node-positive early breast cancer with 2 years of goserelin or 6 months of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil (CMF). *Osteoporos Int* 14: 1001-1006, 2003.
 8. **Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, Carbone PP, DeMets DL.** Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 326: 852-856, 1992.
 9. **Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S.** Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 14: 78-84, 1996.
 10. **Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N.** Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 97: 1652-1662, 2005.
 11. **Jonat W, Kaufmann M, Blamey RW, Howell A, Collins JP, Coates A, Eiermann W, Jänicke F, Njordenskold B, Forbes JF, y col.** A randomised study to compare the effect of the luteinising hormone releasing hormone (LHRH) analogue goserelin with or without tamoxifen in pre and postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* 31: 137-142, 1995.
 12. **Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, Tominaga T, Duchateau L, Sylvester R; Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer.** Combined tamoxifen and luteinising hormone releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist alone in premenopausal advanced breast cancer: a meta-analysis of four randomized trials. *J Clin Oncol* 19: 343-53, 2001.
 13. **LHRH-agonists in Early Breast Cancer Overview group, Cuzick J, Ambroisine L, Davidson N, Jakesz R, Kaufmann M, Regan M, Sainsbury R.** Use of luteinising hormone releasing hormone agonists and adjuvant treatment in premenopausal patients with hormone receptor positive breast cancer a meta-analysis of individual patient data of randomized adjuvant trials. *Lancet* 369: 1711-23, 2007.
 14. **Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Romeo D, Sismondi P, Giai M, Genta F, Pacini P, Distante V, Bolognesi A, Aldrighetti D, Faris A.** Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial. *J Clin Oncol* 18: 2718-27, 2000.
 15. **Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E, Gnant M, Menzel C, Bauernhofer T, Seifert M, Haider K, Mlineritsch B, Steindorfer P, Kwasny W, Fridrik M, Steger G, Wette V, Samonigg H; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5.** Randomized adjuvant trial of tamoxifen and goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone-responsive breast cancer-Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 5. *J Clin Oncol* 20: 4621-27, 2002.
 16. **Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Senn HJ; 10th St. Gallen conference.** Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 18: 1133-44, 2007.
 17. **Yan Yan Hong and Shwan Chen.** Aromatase Inhibitors Structural Features and Biochemical Characterization *Ann NY Acad Sci* 1098: 237-251, 2006.
 18. **Esteban JM, Warsi Z, Haniu M, Hall P, Shively JE, Chen S.** Detection of intratumoral aromatase in breast carcinomas. An immunohistochemical study with clinicopathologic correlation. *Am J Pathol* 140: 337-343, 1992.
 19. **Vermeulen A, Deslypere JP, Paridaens R, Leclercq G, Roy F, Heuson JC.** Aromatase, 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase and intratumoral sex hormone concentrations in cancerous and normal glandular breast tissue in postmenopausal women. *Eur J Cancer Clin Oncol* 22: 515-525, 1986.
 20. **Miki Y, Suzuki T, Sasano H.** Aromatase Inhibitor and bone. *Biomedicine and pharmacotherapy* 61: 540-542, 2007.
 21. **Van Landeghem AA, Poortman J, Nabuurs M, Thijssen JH.** Endogenous concentration and subcellular distribution of estrogens in normal and malignant human breast tissue *Cancer Res* 45: 4900-2906, 1985.
 22. **Sasano H, Harada N.** Intratumoral aromatase in human breast, endometrial and ovarian malignancies *Endoc Rev* 19: 593-607, 1998.
 23. **Van der Eerden BC, Lo" wik CW, Wit JM, Karp-errien M.** Expression of estrogen receptors and

- enzymes involved in sex steroid metabolism in the rat tibia during sexual maturation. *J Endocrinol* 180: 457-467, 2004.
24. **Janssen JM, Bland R, Hewison M, Coughtrie MW, Sharp S, Arts J, Pols HA, van Leeuwen JP.** Estradiol formation by human osteoblasts via multiple pathways: relation with osteoblast function. *J Cell Biochem* 75: 528-537, 1999.
 25. **Yanase T, Suzuki S, Goto K, Nomura M, Okabe T, Takayanagi R, Nawata H.** Aromatase in bone: roles of vitamin D3 and androgens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 86: 393-397, 2003.
 26. **Klein KO, Demers LM, Santner SJ, Baron J, Cutler Jr GB, Santen RJ.** Use of ultrasensitive recombinant cell bioassay to measure estrogen levels in women with breast cancer receiving the aromatase inhibitor, letrozole. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2658-2660, 1995.
 27. **Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T; ATAC Trialists' Group.** Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 359: 2131-2139, 2002.
 28. **Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Therasse P, Palmer MJ, Pater JL.** A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 349: 1793-1802, 2003.
 29. **Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Romeo D, Caroti C, Farris A, Cruciani G, Villa E, Schieppati G, Mustacchi G; Italian Breast Cancer Cooperative Group.** Sequential tomoxifen and aminoglutethimide versus tomoxifen alone in the adjuvant treatment of postmenopausal breast cancer patients: results of an Italian Cooperative Study. *J Clin Oncol* 19: 4209-4215, 2001.
 30. **Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickiewicz E, Andersen J, Lønning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowdon CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM, van de Velde C; Intergroup Exemestane Study.** A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 350: 1081-1092, 2004.
 31. **Jonat W, Gnant M, Boccardo F, Kaufmann M, Rubagotti A, Zuna I, Greenwood M, Jakesz R.** Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* [Erratum (2007) 8:6] 7: 991-996, 2006.
 32. **Boccardo F, Rubagotti A, Aldrighetti D, Buzzi F, Cruciani G, Farris A, Mustacchi G, Porpiglia M, Schieppati G, Sismondi P.** Switching to an aromatase inhibitor provides mortality benefit in early breast carcinoma: pooled analysis of 2 consecutive trials. *Cancer* 109: 1060-1067, 2007.
 33. **Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, Chlebowski RT, Gelber R, Edge SB, Gralow J, Cobleigh MA, Mamounas EP, Goldstein LJ, Whelan TJ, Powles TJ, Bryant J, Perkins C, Perotti J, Braun S, Langer AS, Browman GP, Somerfield MR.** American society of clinical oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor - positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 23: 619-29, 2005.
 34. **Invasive Breast cancer Practice Guidelines in Oncology –v-2-2006 National Comprehensive cancer Network, Inc.** 2005.
 35. **Burstein HJ, Prestrud AA, Seidenfeld J, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, Giordano SH, Hudis CA, Malin J, Mamounas EP, Rowden D, Solky AJ, Sowers MR, Stearns V, Winer EP, Somerfield MR, Griggs JJ.** American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 28: 3784-3796, 2010.
 36. **McCloskey EV, Hannon RA, Lakner G, Fraser WD, Clack G, Miyamoto A, Finkelman RD, Eastell R.** Effects of third generation aromatase inhibitors on bone health and other safety parameters: results of an open, randomised, multi-centre study of letrozole, exemestane and anastrozole in healthy postmenopausal women. *Eur J Cancer* 43: 2523-2531, 2007.
 37. **Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Grampp S, Kaessmann H, Schmid M, Menzel C, Piswanger-Soelkner JC, Galid A, Mittlboeck M, Hausmaninger H, Jakesz R; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group.** Zoledronic acid prevents cancer treatment induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone responsive breast cancer. A report for the Austrian Breast and Colorectal Cancer study Group *J Clin Oncol* 25: 820-828, 2007.
 38. **Sverrisdóttir A, Fornander T, Jacobsson H, von Schoultz E, Rutqvist LE.** Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *J Clin Oncol* 22: 3694-3699, 2004.
 39. **Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE; ATAC Trialists' group.** Effect of an Aromatase Inhibitor on bone mineral density and bone turnover markers: 2 year results of the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial (18233230) *J Bone Miner Res* 21 (8): 1215-1223, 2006.
 40. **Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Howell A, Hannon RA, Cuzick J, Mackey JR, Beckmann MW, Clack G.** Effect of anastrozole on bone mineral density: 5- year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol* 26 (7): 1051-1058, 2008.

41. **Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN, Martino S, Findlay BP, Shenkier TN, Tozer RG, Palmer MJ, Shepherd LE, Liu S, Tu D, Goss PE.** Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 24(72): 3629-3635, 2006.
42. **Lønning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, Schlichting E, Lien EA, Ofjord ES, Paolini J, Polli A, Massimini G.** Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 23: 5126-5137, 2005.
43. **Jones S, Stokoe C, Sborov M, Braun M, Ethirajan S, Kutteh L, Phipps J, Patel M, Paul D, Blum JL, Holmes FA, Myron MC, Cantrell J, Hartung NL, Look RM, Di Salle E, Davis JC, Ilegbodun D, Asmar L.** The effect of tamoxifen or exemestane on bone mineral density during the first 2 years of adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer. *Clin Breast Cancer* 8: 527-532, 2008.
44. **Gonnelli S, Cadirni A, Caffarelli C, Petrioli R, Montagnani A, Franci MB, Lucani B, Francini G, Nuti R.** Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane. *Bone* 40: 205-210, 2007.
45. **Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, Cawthorn SJ, Patel A, Snowdon CF, Hall E, Bliss JM, Coombes RC, Intergroup.** Exemestane Study group Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomized controlled study. *Lancet Oncology* 8: 119-127, 2007.
46. **Hadji P.** Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol*; 69: 73-82, 2009.
47. **Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, Moynour E, Marynchenko M, Boyce SP, Mallett D, Perez EA.** Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Clin Breast Cancer* 7: 127-132, 2006.
48. **Geisler J, Lønning PE, Krag LE, Løkkevik E, Risberg T, Hagen AI, Schlichting E, Lien EA, Ofjord ES, Eide GE, Polli A, di Salle E, Paolini J.** Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 42: 2968-2975, 2006.
49. **Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B.** Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. N Engl J Med* 339: 733-738, 1998.
50. **P. Hadjia, M. Zillera, D.G. Kiebackb, T. Menschikc, M. Kaldera, J. Kuckd.** The effect of exemestane or tamoxifen on markers of bone turnover: Results of a German sub-study of the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicentre (TEAM) trial *Breast* 18: 159-164, 2009.
51. **Gonnelli S, Cadirni A, Caffarelli C, Petrioli R, Montagnani A, Franci MB, Lucani B, Francini G, Nuti R.** Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane. *Bone* 40: 205-210, 2007.
52. **Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, Cawthorn SJ, Patel A, Snowdon CF, Hall E, Bliss JM, Coombes RC Intergroup.** Exemestane Study group Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomized controlled study. *Lancet Oncology* 8: 119-127, 2007.
53. **Geisler J, Lønning PE, Krag LE, Løkkevik E, Risberg T, Hagen AI, Schlichting E, Lien EA, Ofjord ES, Eide GE, Polli A, di Salle E, Paolini J.** Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: a randomised, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 42: 2968-2975, 2006.
54. **Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hocht-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS; ATAC Trialists' Group** Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial after completion 5 years of adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 365: 60-62, 2005.
55. **Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, Hilfrich J, Kwasny W, Menzel C, Samonigg H, Seifert M, Gademann G, Kaufmann M, Wolfgang J; ABCSG and the GABG** Switching of postmenopausal women with endocrine responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years adjuvant tamoxifen: Combined result of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 366: 455-462, 2005.
56. **Coombes RC, Kilburn LS, Snowdon CF, Paridaens R, Coleman RE, Jones SE, Jassem J, Van de Velde CJ, Delozier T, Alvarez I, Del Mastro L, Ortmann O, Diedrich K, Coates AS, Bajetta E, Holmberg SB, Dodwell D, Mickiewicz E, Andersen J, Lønning PE, Cocconi G, Forbes J, Castiglione M, Stuart N, Stewart A, Fallowfield LJ, Bertelli G, Hall E, Bogle RG, Carpentieri M, Colajori E, Subar M, Ireland E, Bliss JM; Intergroup Exemestane Study** Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2-3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomised controlled trial. *Lancet [Erratum (2007) 369:906]* 369: 559-570, 2007.
57. **Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group, Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS,**

- Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rabaglio M, Smith I, Wardley A, Price KN, Goldhirsch A.** A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 353: 2747-2757, 2005.
58. **Coates AS, Keshaviah A, Thürlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Colleoni M, La'ng I, Del Masto L, Smith I, Chirgwin J, Nogaret JM, Pienkowski T, Wardley A, Jakobsen EH, Price KN, Goldhirsch A.** Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol*, 25: 486-492, 2007.
59. **Mann BS, Johnson JR, Kelly R, Sridhara R, Williams G, Pazdur R.** Letrozole in the extended adjuvant treatment of postmenopausal women with history of early-stage breast cancer who have completed 5 years of adjuvant tamoxifen. *Clin Cancer Res* 11(16): 5671-7, 2005.
60. **Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, Bevers TB, Kavanah MT, Atkins JN, Margolese RG, Runowicz CD, James JM, Ford LG, Wolmark N.** Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 97: 1652-1662, 2005.
61. **Gail MH.** The estimation and use of absolute risk for weighing the risks and benefits of selective estrogen receptor modulators for preventing breast cancer. *Ann NY Acad Sci* 949: 286-291, 2001.
62. **Saarto T, Blomqvist C, Välimäki M, Mäkelä P, Sarna S, Elomaa I.** Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: a randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol* 15: 1341-1347, 1997.
63. **Delmas PD, Balena R, Confravreux E, Hardouin C, Hardy P, Bremond A.** Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 15: 955-962, 1997.
64. **Greenspan SL, Brufsky A, Lembersky BC, Bhattacharya R, Vujevich KT, Perera S, Sereika SM, Vogel VG.** Risedronate prevents bone loss in breast cancer survivors: a 2 years randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 26: 2644-2652, 2008.
65. **Hines SL, Mincey BA, Sloan JA, Thomas SP, Chottiner E, Loprinzi CL, Carlson MD, Atherton PJ, Salim M, Perez EA.** Phase III randomized, placebo controlled double-blind trial of risedronate for the prevention of bone loss in premenopausal women undergoing chemotherapy for primary breast cancer. *J Clin Oncol* 27: 1047-1053, 2009.
66. **Gnant M, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, Kainberger F, Kässmann H, Piswanger-Sölkner JC, Seifert M, Ploner F, Menzel C, Dubsy P, Fitzal F, Bjelic-Radisic V, Steger G, Greil R, Marth C, Kubista E, Samonigg H, Wohlmuth P, Mittlböck M, Jakesz R;** Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABC-SG). Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol* 9: 840-49, 2008.
67. **Fuleihan Gel-H, Salamoun M, Mourad YA, Chehal A, Salem Z, Mahfoud Z, Shamseddine A.** Pamidronate in the prevention of chemotherapy-induced bone loss in premenopausal women with breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3209-3214, 2005.
68. **Van Poznak C, Hannon RA, Clack G y col.** The SABRE (Study of Anastrozole with the Bisphosphonate Risedronate) study: the effects of risedronate on BMD and bone metabolism in postmenopausal women using anastrozole as adjuvant therapy for hormone receptor-positive early breast cancer-first results [abstract 021S]. *Bone*; 40 (suppl 2) 2007.
69. **Catherine Van Poznak, Rosemary A. Hannon, John R. Mackey, Mario Campone, Justus P. Apffelstaedt, Glen Clack, David Barlow, Andreas Makris y Richard Eastell.** Prevention of Aromatase Inhibitor-Induced Bone Loss Using Risedronate: The SABRE Trial. *J Clin Oncol* 28: 967-975, 2010.
70. **Markopoulos CH, Tzoracoleftherakis E, Polychronis A, Venizelos B, Dafni U, Xepapadakis G, Papadiamantis J, Zobolas V, Misitzis J, Kalogerakos K, Sarantopoulou A, Siasos N, Koukouras D, Antonopoulou Z, Lazarou S y Gogas H.** Management of anastrozole-induced bone loss in breast cancer patients with oral risedronate: results from the ARBI prospective clinical trial. *Breast Cancer Research* 12: R24, 2010.
71. **Lester JE, Dodwell D, Purohit OP, Gutcher SA, Ellis SP, Thorpe R, Horsman JM, Brown JE, Hannon RA, Coleman RE.** Prevention of anastrozole-induced bone loss with monthly oral ibandronate during adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res* 14 (19): 6336-42, 2008.
72. **Brufsky A, Harker WG, Beck JT, Carroll R, Tan-Chiu E, Seidler C, Hohneker J, Lacerna L, Petrone S, Perez EA.** Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol*; 25: 829-36, 2007.
73. **Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, Haley BB, Jones CM, Moore HC, Jin L, Warsi GM, Ericson SG, Perez EA.** Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer* 9 (2): 77-85, 2009.
74. **Brufsky A, Bundred N, Coleman R, Lambert-Falls R, Mena R, Hadji P, Jin L, Schenk N, Er-**

- icson S, Perez EA; Z-FAST y ZO-FAST Study Groups.** Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist* 13: 503-514, 2008.
75. **Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Smith J, Fan M, Jun S.** Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer. *Clin Oncol* 26 (30): 4875-82, 2008.
76. **Ellis GK, Bone HG, Chlebowski R, Paul D, Spadafora S, Fan M, Kim D.** Effect of denosumab on bone mineral density in women receiving adjuvant aromatase inhibitors for non-metastatic breast cancer: subgroup analyses of a phase 3 study. *Breast Cancer Res Treat* 118: 81-87, 2009.
77. **Valachis A, Polyzos NP, Georgoulas V, Mavroudis D, Mauri D.** 2010 Lack of evidence for fracture prevention in early breast cancer bisphosphonate trials: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 117: 139-145, 2010.