REVISTA ARGENTINA DE

ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

2019

VOLUMEN
56

NÚMERO
4

ISSN 0326-4610/BUENOS AIRES
Indizado en CHEMICAL ABSTRACTS,
EMBASE/EXCERPTA MEDICA,
LILACS, LATINDEX, SIIC DATA BASES
y SciELO ARGENTINA

www.raem.org.ar

SAEM
SOCIEDAD ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO
Asociación Civil

FASEN
FEDERACIÓN ARGENTINA
DE SOCIEDADES DE ENDOCRINOLOGÍA

Indizado en CHEMICAL ABSTRAC TS, EMBASE / EXCERPTA MEDICA, LILACS, LATINDEX, SIIC DATA BASES y SciELO ARGENTINA

RAEM

REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Director Guillermo Juvenal
Director Asociado Sergio Mario Aszpis

Editores Asociados José Esteban Costa Gil
Héctor Jasper
Ariel Sánchez

Comité Editorial Pablo Arias
Hugo Fideleff
Carolina Fux Otta
Alicia Gauna
Silvia Gorban de Lapertosa
Oscar Alberto Levalle
José Luis Mansur
Claudia Pellizas
Mario Pisarev
Osvaldo Ponzo
Eduardo Pusiol
Hugo Scaglia
Eduardo Spinedi
Nicolás Marcelo Vitale

Tesorera Rosana Sklate

Editores consultos Marta Barontini (Argentina)
Damasia Becú (Argentina)
Juan Bernal (España)
Marcelo Bronstein (Brasil)
Oscar Domingo Bruno (Argentina)
Ricardo Calandra (Argentina)
Felipe Casanueva (España)
Eduardo Charreau (Argentina)
Alejandro de Nicola (Argentina)
Luigi Devoto (Chile)
James Fagin (EE.UU.)
Rubén Harach (Argentina)
Carlos Libertun (Argentina)
Ana María M. de Repiso (Argentina)
Berenice Mendonça (Brasil)
Omar Pignataro (Argentina)
Pilar Santiesteban (España)
León Schurman (Argentina)
Isaac Sinay (Argentina)
Héctor Targovnik (Argentina)
Alfredo Ulloa Aguirre (México)

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright

Productos derivados. Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. Se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe.

Almacenamiento o uso. Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor. Derechos de autor. El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor.

Nota. La Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo no tendrá responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos, su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

ISSN: 0326-4610

SAEM

© 2019 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo

Av. Díaz Vélez 3889, C1200AAF CABA, Argentina
Telefax línea rotativa: 4983-9800
e-mail: raem@saem.org.ar; raem@raem.org. ar
http://www.raem.org.ar

SAEM

COMISIÓN DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA METABOLISMO

Presidente
Dr. Sergio Aszpis

Vicepresidente
Dra. María del Carmen Silva Croome

Secretaria
Dra. Ana María Sequera

Prosecretaria
Dra. Genoveva Frascaroli

Tesorera
Dra. Sklate Rosana

Protesorera
Dra. Susana Mallea Gil

Vocales
Dra. Inés Califano
Dra. Mabel Graffigna
Dra. Mariela Leal Reyna
Dr. Javier Farías
Dra. Cecilia Fenili
Dra. Belén Zanchetta

Vocales Suplentes
Dra. Carla Boquete
Dra. María Verónica Fernandez Mentaberry
Dra. Graciela Lewitan

FASEN

COMISIÓN DIRECTIVA DE FEDERACIÓN ARGENTINA DE SOCIEDADES DE ENDOCRINOLOGÍA

Presidente
Dr. Pablo Knoblovits

Vicepresidente
Dra. Virginia Massheimer

Secretario
Dr. Pablo Costanzo

Prosecretario
Dr. Marcos Cohen Sabban

Tesorero
Dr. Gastón Chiganer

Protesorera
Dra. Graciela Serio

Vocales
Dra. Carolina Fux Otta
Dra. Victoria Berrafato Elgue
Dra. Marisa Asano

Vocales Suplentes
Dra. Mariela Savina
Dr. José Luis Atencia

Miembros de Junta Fiscalizadora
Dra. Laura Chiesa
Dra. María Verónica Pappalardo

Miembros de Junta Fiscalizadora Suplente
Dra. Patricia Mascaró
Dra. Andrea Pechín

RAEM

REVISTA ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Volúmen 56 #4 2019

Sumario | Contents

TRABAJO ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCHES

Retorno a las básicas, músculo como órgano anti-inflamatorio en paciente con artritis reumatoide 05
SÁNCHEZ PE, POLANCO JP, URIBE A, PALACIO JI. ROSERO RJ

Status de vitamina d y marcadores de metabolismo óseo en diabetes gestacional 11
PENT M.V, BAELLA A.L, BONINO J, CHIARPENELLO J, CORBACHO F, GOROSITO V, PARMA R

Evaluación del déficit de vitamina D en mujeres adultas 18
TALAVERA RAMÍREZ, Y; ARES, RM; PEDROZO, WR; BONNEAU, GA

Variación estacional de los niveles de vitamina D y su relación con la obesidad en una población de embarazadas de alto riesgo en Buenos Aires 27
GIACOIA EG, COSTANZO PR, MANSUR JL

Niveles de vitamina D en pacientes asistidos en Centros de Salud Pública de la provincia de La Pampa (Argentina) 34
OLIVARES J L, BELMONTE V, EPPLER G, OLIVARES M G, BEIERBACH N

MONOGRAFÍA / MONOGRAPHY

Utilidad de los marcadores moleculares en el diagnóstico de nódulos tiroideos con citología indeterminada 43
RICCI V, REPETTO E M

RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Trabajo Original

Retorno a las básicas, músculo como órgano anti-inflamatorio en paciente con artritis reumatoide

SÁNCHEZ PE[1], POLANCO JP[2], URIBE A[3], PALACIO JI[4]. ROSERO RJ[1]

[1] Médico internista y Endocrinólogo, Centro de Obesidad Dismetabolismo y Deporte (COD2), Clínica Las Américas, Medellín, Colombia. [2] Médico internista y Epidemiólogo, Centro de Obesidad Dismetabolismo y Deporte (COD2), Clínica Las Américas, Medellín, Colombia. [3] Psicóloga, Mg. Clínica Psicológica, Centro de Obesidad Dismetabolismo y Deporte (COD2), Clínica Las Américas, Medellín, Colombia [4] Médico Deportólogo, Especialista en enfermedades crónicas, Centro de Obesidad Dismetabolismo y Deporte (COD2), Clínica Las Américas, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 24 de mayo de 2019
Aceptado el 11 de julio de 2019

Palabras clave:
Artritis reumatoidea
mioquinas
adipoquinas
secretoma.

RESUMEN

Mujer en cuarta década de la vida, con antecedente de hipotiroidismo, tuberculosis latente y artritis reumatoide, quien no responde a manejo inmunomodulador crónico con distintos esquemas terapéuticos, es valorada por grupo interdisciplinar de endocrinología, medicina interna, medicina del deporte y psicología evidenciando sobrepeso, con alteración de la masa muscular esquelética, masa grasa, grasa visceral y en exámenes complementarios una inadecuada excursión de la glucosa con insulina basal elevada. Se orienta manejo con estrategia nutricional, deportiva y cognitivo conductual logrando resolución de los síntomas y suspensión del tratamiento farmacológico.

Keywords:
Rheumatic arthritis
myokines
adipokines
secretomics

ABSTRACT

35 years old woman, with personal history of hypothyroidism, latent tuberculosis and rheumatoid arthritis, who does not respond to chronic immunomodulatory management with different therapeutic schemes, is valued by an interdisciplinary group of endocrinology, internal medicine, sports medicine and psychology, evidencing overweight, with alteration in skeletal muscle mass, fat mass, visceral fat and laboratories with inadequate excursion of glucose with high basal insulin. The management was oriented with nutritional, sports and cognitive behavioral strategy achieving resolution of symptoms and suspension of pharmacological treatment.

*Autor para correspondencia: cod2@clincalasamericas.com.co

INTRODUCCIÓN

Caso clínico:

Mujer de 35 años, con antecedente de hipotiroidismo primario, en suplencia con levotiroxina 100 mcg cada 24h; test de tuberculina cutánea positiva, sin evidencia clínica de actividad de la enfermedad, por lo cual se consideró tuberculosis latente al haber un estado de viabilidad bacteriana persistente, con control inmune, sin evidencia clínica de tuberculosis activa, siendo tratada con isoniazida por 9 meses; animo triste, e impresión diagnóstica de artritis reumatoidea desde 2003, en presencia de poliartralgias simétricas de pequeñas articulaciones de predominio a nivel de metacarpofalanges e intefalangicas proximales, y factor reumatoideo positivo. Reumatología ordenó múltiples esquemas de tratamiento inmunomodulador, que incluyo leflunomida 20 mg cada 24h e hidroxicloroquina 200 mg cada 24h durante 7 años, desde 2003 al 2010, ante la no mejoría se inició rituximab 1 gr cada 6 meses, el cual recibió hasta julio de 2017, junto a ácido fólico 2mg cada día y prednisolona según síntomas en ciclos de 5 a 10 mg día por 5 días máximo. Durante este tiempo la paciente fue valorada en conjunto por los servicios de neurología, psiquiatría y medicina interna, sin que se lograra control sintomático de la enfermedad.

Asiste al servicio de endocrinología en noviembre de 2017 por síntomas referidos como sensación vertiginosa, aumento de peso y pérdida subjetiva de la fuerza, desencadenados por la alta ingesta de carbohidratos. Al examen físico inicial se documentó sobrepeso (IMC 26 kg/m2), circunferencia de cadera y cintura aumentadas (108 y 93.7 cm respectivamente), índice cintura/cadera (0.94) y cintura/altura (0.55) elevados. En impedanciometria, tejido adiposo visceral elevado (155 cm2) con baja masa magra (23.6 kg, 32% de la masa corporal total) y alta masa grasa (29.6 kg, 40.3% de masa corporal total) para el género y edad. En los resultados de exámenes complementarios de perfil metabólico inicial, se observa inadecuada excursión glucémica (pre 80 mg/dL y 2 h post carga de 75 g de glucosa 73 mg/dL), insulina basal de 17 U/mL (valor normal 4-6 U/mL) y 30 min post carga de 75 g de glucosa de 28 U/mL (valor normal 80U/mL), con HOMA-IR de 3.4, hallazgos sugestivos de alteración en resistencia insulínica, asociado a alta adiposidad y rangos de volumen de masa libre de grasa bajos, lo anterior, en probable relación a hábitos de estilo de vida inadecuados y uso crónico de medicamentos, incluyendo esteroides, terapia biológica y antidepresivos (prednisolona, rituximab y escitalopram), los cuales fueron administrados previo a los exámenes complementarios del perfil metabólico.

Se integra al centro de obesidad, dismetabolismo y deporte (COD2), donde se práctica una intervención multidisciplinaria y multifocal la cual se inició posterior al analisis de paraclínicos, con ajustes en habitos de sueño (calidad y duración), estrategias nutricionales según tolerancia al ejercicio y programa de mindfullness. En enero de 2018 el plan de nutrición se deteminó por fases, siendo la primera fase con duración de seis semanas, un plan nutricional bajo en carbohidratos (30%), alto en proteínas (40%) y con alto consumo de verduras, con aporte de fibra calculado en 30g/día, posteriormente se cambia a estrategia de aporte intermedio de carbohidratos (40%) con incremento en grasas (30%) y proteínas de origen animal (30%) (de predominio pescado rico en PUFA´s) y alto aporte en minerales y vitaminas (vit D, magnesio, zinc) por ocho semanas y consecutivamente se cambia a dieta cetogénica por otras ocho semanas, en este momento se decide incrementar la actividad física de fortalecimiento, continuando con plan de ayuno intermitente con estratégia 16:8, con distribución de macronutrientes usual (periodo de ayuno de 4 pm a 7 am), por ocho semanas de duración; todas las estrategias nutricionales se calcularon con 1400 a 1500 kcal/día. Se evalua con la paciente sintomatología asociada a planes nutriconales y dada la mejoría referida se retoma plan nutricional inicial de restricción en carbohidratos del 40% descrita previamente, esta fase se mantuvo por doce semanas, hasta noviembre de 2018, siempre asociado con incremento de actividad física en tiempo, intesidad y frecuencia, prescrito por deportología por último se continuó en plan de mantenimiento con aporte de 1700 a 1800 kcal/día con distribución de macronutrientes de 40% de carbohidratos, 40% de proteínas y 20% de lípidos, con aporte de fibra de 20-30gr (no soluble), en 3 servicios al día con suspención de estos después de las 3 pm.

La estrategia deportiva inició con actividad aeróbica de moderada intensidad, con secuencias de fortalecimiento con propio peso, rutina dirigida por segmentos 3 a 4 veces por semana, para un total de 160 min/sem, por 8 semanas, posteriormente se cambia de esquema con incremento de carga dirigida por rutinas de grupos musculares mayores y menores, con uso de pesos libres iniciales y con actividad aeróbica de moderada intensidad logrando 80% de la FC máxima sugerida para la edad, por 20 minutos, 4 días a la semana, para un total de 240 min/sem, duración de 8 semanas, y se progresa a fase de gimnasio con rutina secuencial de fortalecimiento y pesos incrementales, con fase aeróbica final de 25 min, de intensidad moderada, para un total de 60 minutos/día aumentando a 5 sesiones de ejercicio a la semana con 2 días de descanso intercalado, manejo dirigido por deportología orientado a la optimización de la masa muscular y reducción de masa grasa, además se realizó psicoterapia breve basada en mindfulness (8 sesiones), dirigido por psicología.

En el seguimiento se observó reducción progresiva de peso de hasta 10 kg de masa grasa, con discreto amento de masa musculoesquética, disminución en porcentaje de grasa segmentaria en extremidades y tronco, con pérdida del 6% de masa grasa total y aumento porcentual de la masa libre de grasa. Luego de aproximadamente 6 semanas del inicio de plan nutricional de bajo aporte en carbohidratos se observó la disminución y posterior resolución de la sintomatología autonómica y osteoarticular, posteriormente, el servicio de reumatología ordenó retiro progresivo de medicamentos así: esteroides hasta diciembre de 2017, hidroxicloroquina 200 mg cada 24h hasta abril 2018, leflunomida 20 mg cada 24h que recibió hasta mayo 2018 y rituximab 1 g cada 6 meses hasta diciembre 2018. En reporte de exámenes complementarios de control se evidenció reducción de insulina basal y mejoría de excursión glucémica, cambios referidos en la Tabla No. 1

DISCUSIÓN

La homeostasis existente entre los distintos sistemas corporales, depende de un equilibrio mediado por comunicaciones auto, para y endocrinas, regulado por proteínas que sirven como medio de comunicación entre órganos distantes (1).

Por un lado, el músculo, como órgano endocrino, a través del secretoma muscular, tiene la capacidad de producir y secretar mioquínas que sirven de conexión con células inmunes, endoteliales, fibroblastos, osteocitos, hepatocitos y adipocitos (2). Estas, ejercen control sobre la regeneración, diferenciación y proliferación celular, así como efectos anti inflamatorios, por su acción antagónica sobre citoquinas pro inflamatorias (IL-1RA, IL-6, IL-10) y por su mediación en la migración e infiltración de monocitos/macrófagos. Por otra parte las adipoquinas, en su mayoría con efecto pro inflamatorio, tienen niveles proporcionales a la cantidad de tejido adiposo, estimulan el reclutamiento de células inmunes y producción de citoquinas pro inflamatorias (TNF-a, IL-6, IL-8, MCP-1)(3), lo cual favorece estados inflamatorios con manifestaciones clínicas como las poliartralgias además de alteraciones metabólicas propias como disglucemia y alteraciones lipídicas (4).

Los niveles y efectos de las organoquinas se ven afectados por condiciones como la actividad física (5), la alimentación y el uso de medicamentos inmunomoduladores. La contracción muscular generada por el ejercicio y entrenamiento genera aumento de mioquinas, tales como la CCL2, fractalquina, IL-1 y 10, que han mostrado regulación anti inflamatoria, de vías metabólicas anabólicas, miogénesis e hipertrófia muscular, así como adaptación del sistema vascular e incluso interacción músculo esquelética (Figura 1). A nivel del sistema nervioso central, en modelos humanos y animales, el eje músculo/cerebral ha mostrado un efecto neuroprotector, optimizando la diferenciación, plasticidad, conexión y sobrevida neuronal, con aumento inclusive del volumen hipocampal (6) y de sustancia gris (7), como consecuencia se observa mejoría de funciones a nivel emocional, cognitivo y motor.

Si bien el foco de este articulo es exponer los beneficios del músculo como un órgano "anti-inflamatorio", no podemos desconocer el efecto benéfico que tienen algunos alimentos (ácidos grasos y minerales), así como el efecto deletéreo de otros que favorecen las reacciones inmunes y estados inflamatorios (azucares) (11-12). Estas estrategias nutricionales asociadas a terapia cognitiva de tercera generación (13) tienen efectos en la disminución de sintomatología en este tipo de patologías.

En el caso presentado, podemos evidenciar la importancia del interrogatorio médico, que no debe ser solamente orientado a la sintomatología del paciente, sino al abordaje global y multidisciplinario, dando la misma importancia a la esfera mental, osteomuscular y metabólica. De esta manera se logra optimizar con diferentes estrategias la reacción de órganos (músculo) que promueven efectos neurológicos e inmunológicos que ayudan a la resolución de los síntomas y posiblemente disminución de fármacos, lo cual podría explicarse en relación al eje músculo-cerebral. Todo lo anterior invita a un cambio en el paradigma terapéutico actual, donde podamos alejarnos del enfoque farmacocéntrico de patologías inflamatorias.

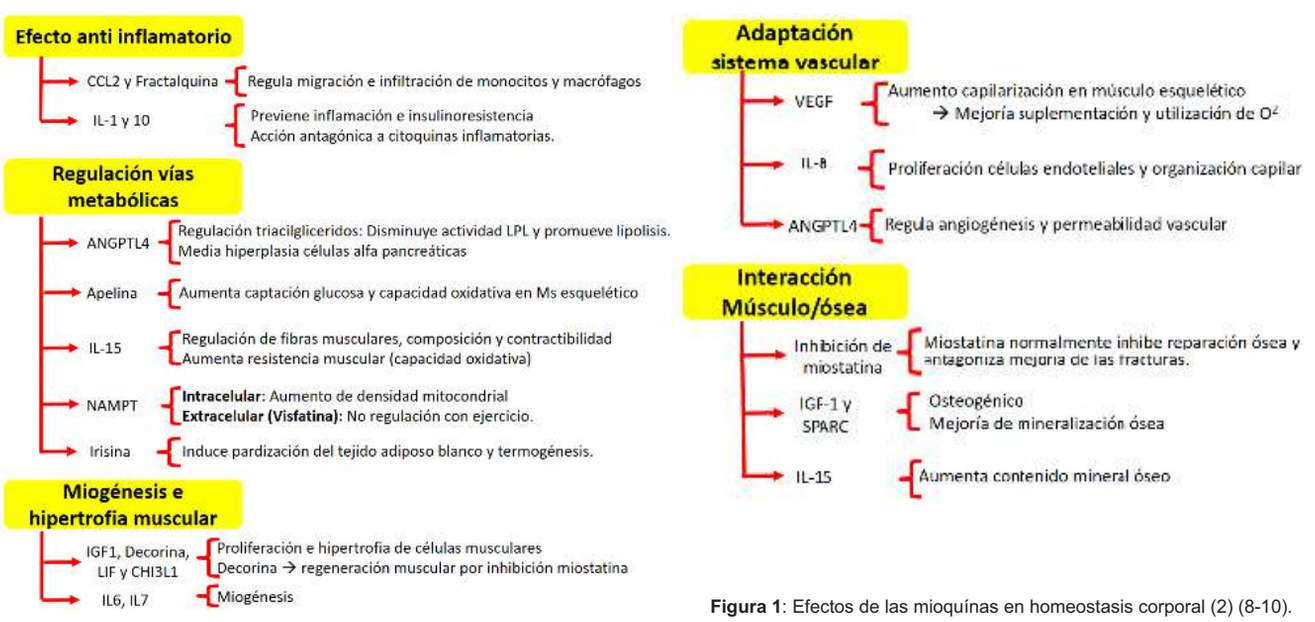


Figura 1: Efectos de las mioquínas en homeostasis corporal (2) (8-10).

Tabla Nº 1: Seguimiento estrategias nutricionales con cambios clínicos y de bioimpedanciometria

Tipo de estrategia	Tiempo Utilizado	Efecto clínico observado	Bioimpedanciometria
Baja carbohidratos (30%), alta en proteínas (40%), alto consumo de verdura y fibra (30 g/d)	6 semanas	Estabilización del dolor articular	Peso: - 2700 g. MME: - 900 g Masa grasa: - 1400 g % Masa grasa: -0.5% Grasa visceral: -4.8 cm2
Carbohidratos (40%), en grasa (30%), proteínas de origen animal (30%)	8 semanas	Disminución del dolor articular.	Peso: - 2100 g. MME: - 600 g Masa grasa: - 800 g % Masa grasa: +0.2% Grasa visceral: -6 cm2
Cetogénica	8 semanas	Disminución del dolor articular y aumento movilidad	Peso: - 2200 g. MME: + 400 g Masa grasa: - 3000 g % Masa grasa: -3.4% Grasa visceral: -19.6 cm2
Ayuno intermitente (16:8)	8 semanas	Disminución del dolor articular y titulación a la baja de medicación	Peso: - 3300 g. MME: - 900 g Masa grasa: - 1800 g % Masa grasa: -0.6% Grasa visceral: -10 cm2
Carbohidratos (40%), en grasa (30%), proteínas de origen animal (30%)	12 semanas	Resolución del dolor, continua titulación de medicación	Peso: - 600 g. MME: + 800 g Masa grasa: - 900 g % Masa grasa: -2.8% Grasa visceral: -16.7 cm2
1700-1800 kcal/día. Carbohidratos 40%, Proteínas: 40%, lípidos 20%, fibra no soluble de 20-30gr.	Mantenimiento hasta la actualidad	Suspensión de medicación	Peso: +800 g. MME: - 200 g Masa grasa: +900 g % Masa grasa: +1.4% Grasa visceral: +7.1 cm2

Tabla No. 2: Paraclínicos realizados

Lab/Fecha	23/08/17	11/05/18	28/06/18	19/09/18	23/11/18	25/01/19	28/03/19
Leucos (10^3/uL)	**4.7**	**4.3**		**5**	**3,8**	**3,8**	**3,4**
Hb (g/dL)	**14**	**13,6**		**13,3**	**13,7**	**13**	**13.2**
Hto (%)	**40,1**	**40**		**40,3**	**40,8**	**39,8**	**38.9**
Plt (10^3/uL)	**203**	**218**		**214**	**210**	**202**	**198**
Glucosa 0 min (mg/dL)	**80**			**84**	**87**		**80**
Glucosa 120 min (mg/dL)	**83**			**48**			**72**
Insulina 0 min (uU/mL)	**11,3**			**7,2**	**5,7**		**6,3**
Insulina 30 min (uU/mL)	**77**			**50,1**			**19**
HOMA -IR	**2.23**			**1.49**	**1.2**		**1.2**
Colesterol total (mg/dL)				**201**	**179**		**172**
Colesterol HDL (mg/dL)				**62**	**45**		**50**
Colesterol LDL (mg/dL)				**126,2**	**123**		**109**
Triglicéridos (mg/dL)				**64**	**54**		**65**
TGO (U/L)		**14**		**16**	**11**	**6**	**13**
TGP (U/L)		**12**		**11**	**13**	**13**	**9**
Creatinina (mg/Dl)		**0,86**		**0,96**	**0,92**	**1,04**	**0,97**
PCR (mg/dL)		**0,1**		**0,2**	**0.16**	**0,05**	
Ac. Urico (mg/dL)	**3.7**				**4,4**		**4,6**
Factor reumatoideo (IU/mL)		**<20**					
Complemento C3 (mg/dL)		**71,6**					
Complemento C4 (mg/dL)		**16,4**					
Ac anti SM (UI)		**1,98**					
Ac anti RNP (UI)		**2,2**					
Ac anti La (UI)		**0,98**					
Ac anti RO (UI)		**1,05**					
Ac anti nucleares		**Negativo**					
Ac IgM anti cardiolipinas			**0,81**				
IgG B2 glicoproteina (UI)			**0**				
IgM B2 glicoproteina (UI)			**1,9**				
Crioglobulinas			**Negativas**				
Ferritina (ng/mL)	**20,69**			**10,15**	**10,46**		
Transferrina (mg/dL)	**234**						
TSH (uUI/mL)		**1,71**		**2,39**	**1,12**		**1,21**
T4L (ng/dL)		**0,9**					**1,24**
Ac anti microsomales (IU/MI)							**8,19**

BIBLIOGRAFÍA

01. **Choi KM.** The Impact of Organokines on Insulin Resistance , Inflammation , and Atherosclerosis. Endocrinol Metab. 31: 1-6, 2016.
02. **Hoffamann C, Weigert C.** Skeletal muscle as an endocrine organ: The role of myokines in exercise adaptations. CSH Perspect Med. 7. 2017.
03. **Rosero RJ, Polanco JP, Jaramillo A, Gómez AM, Cossio I, Cortés D, Uribe A, Palacio JI, Geloneze B.** The Triumvirate of Adiposopathy: A Literature Review and Proposal of the Claros Pathophysiological Model. Endocrinol Metab Syndr. 7. 1-7. 2018.
04. **Maurotti N, d´Onofrio F, Cantatore F.** Metabolic syndrome and chronic arthritis: effects of anti-TNF-a therapy. Clin Exp Med. 15. 433-438. 2015.
05. **Pedersen BK.** Physical activity and muscle–brain crosstalk. Nat Rev Endocrinol. 7: 383-392. 2019.
06. **Pajonk F-G, Wobrock T, Gruber O, Scherk H, Berner D, Kaizl I, Kierer A, Muller S, Oest M, Meyer T, Backens M, Schneider-Axmann T, Thornton AE, Honer WG, Falkai P.** Hippocampal plasticity in response to exercise in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2: 133-143. 2010.
07. **Batouli SAH, Saba V.** At least eighty percent of brain grey matter is modifiable by physical activity: A review study. Behav Brain Res. 332: 204-217. 2017.
08. **Pillon NJ, Bilan PJ, Fink LN, Klip A.** Cross-talk between skeletal muscle and immune cells: muscle-derived mediators and metabolic implications. Am J Physiol Metab. 304: 453-465. 2013.
09. **Maynard CL,** Weaver CT. Diversity in the contribution of interleukin-10 to T-cell-mediated immune regulation. Immunological Reviews. 226: 219-233. 2008.
10. **Gordon BR, McDowell CP, Hallgren M, Meyer JD, Lyons M, Herring MP.** Association of efficacy of resistance exercise training with depressive symptoms meta-analysis and meta-regression: Analysis of randomized clinical trials. JAMA Psychiatry. 75: 566-576. 2018.
11. **Hu Y, Costenbader KH, Gao X, Al-Daabil M, Sparks JA, Solomon DH, Hu FB, Karlson EW, Lu B**. Sugar-sweetened soda consumption and risk of developing rheumatoid arthritis in women. Am J Clin Nutr. 100. 959-967. 2014.
12. **Skoczyńska M, Świerkot J.** The role of diet in rheumatoid arthritis. Reumatologia. 56, 259–267. 2018.
13. **Dalili Z, Hossein Bayazi M.** The effectiveness of Mindfulness-Based Cognitive Therapy on the illness perception and Psychological Symptoms in patients with Rheumatoid Arthritis. Complement Ther Clin Pract. 34. 139-144. 2019

Sin T.A.C.C.

Levotiroxina

Levotiroxina Sódica

CALIDAD GSK

AHORA 20% DE DESCUENTO

Programa DAR vida saludable

Dosis exacta que no requiere partición

Presentaciones que cubren todas las necesidades de sus pacientes

Blister calendarizado

25 mcg | 50 mcg | 75 mcg | 88 mcg | 100 mcg | 112 mcg | 125 mcg | 137 mcg | 150 mcg | 175 mcg

La información para prescribir de nuestros productos se encuentra disponible escaneando el código QR o ingresando en:
https://gskpro.com/content/dam/global/hcpportal/es_AR/pdfs/homepage/products/levotiroxina/IP_Levotiroxina_fully-aligned-to-FDA_clean2.pdf
Para mayor información de nuestros productos puede ingresar en: https://gskpro.com/es-ar/
Para solicitar información médica puede contactarse con nuestro servicio de información médica a mila@gsk.com o al teléfono 0800-220-4752.
Para reportar eventos adversos o quejas de producto contacte a GSK a los teléfonos/e-mail: 0800-220-4752 bua-farmacovigilancia-rx@gsk.com.
Este material está destinado para el uso exclusivo de los médicos / profesionales de la salud. Carlos Casares 3690, Victoria, Tel 011 4725-8900

PM-AR-LVS-ADVT-190001

RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Trabajo Original

Status de vitamina d y marcadores de metabolismo óseo en diabetes gestacional

PENT M.V, BAELLA A.L, BONINO J, CHIARPENELLO J, CORBACHO F, GOROSITO V, PARMA R
Servicio de Endocrinología. Hospital Provincial del Centenario

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 31 de mayo de 2019
Aceptado el 24 de setiembre de 2019

Palabras clave:
Vitamina D
Deficiencia
Embarazo
Diabetes mellitus gestacional
Metabolismo óseo

R E S U M E N

Introducción y objetivos: La deficiencia de vitamina D (VD) ha sido asociada con alteración del metabolismo glucémico y síndrome metabólico. Datos actuales sugieren que tendría un rol en la prevención de diabetes gestacional y pre eclampsia. El presente estudio fue diseñado para evaluar los niveles de vitamina D en embarazadas con diabetes mellitus gestacional (DMG) y su relación con los niveles de fructosamina, parathormona, marcadores del metabolismo óseo y control metabólico.

Materiales y métodos: Se incluyeron 44 embarazadas con diagnóstico de DMG, entre 15 y 45 años de edad. Las variables analíticas que se determinaron fueron: fructosamina, 25- hidroxivitamina D (25-OH-VD), Parathormona (PTH), calcio total, calcio iónico, fosforo y calcio corregido por albúmina.

Resultados: Se analizaron los niveles de 25-OH-VD según las estaciones del año. El valor promedio fue de 37 ng/ml en verano, 26 ng/ml en otoño, 24 ng/ml en primavera y 17 ng/ml en invierno. Se evidenció una relación inversa entre VD y PTH ($p<0.014$). La correlación entre VD e índice de masa corporal (IMC) revelo un valor promedio de VD de 32.27 ng/ml en grupo con IMC <30 versus 23.63 ng/ml en el grupo con IMC ≥30 ($p<0.027$). Se observó relación inversa entre VD y fructosamina (p 0,479).

Conclusión: La prevalencia de deficiencia de VD durante el embarazo debe ponerse a consideración en vista de las potenciales implicancias clínicas sobre la salud materna, fetal y postnatal, especialmente cuando se asocia a otros factores de riesgo como sobrepeso, obesidad y diabetes mellitus gestacional.

*Autor para correspondencia: mavipent@hotmail.com

Keywords:
Vitamin D
Deficiency
Pregnancy
Gestational diabetes mellitus
Bone turnover

A B S T R A C T

Introduction and objectives: Vitamin D deficiency has been associated with altered glycemic metabolism and metabolic syndrome. New data suggest that it might have a role in prevention of gestational diabetes mellitus and preeclampsia. The present study was designed to analyze the relationship between vitamin D with parathormone levels, bone turn over markers and metabolic control.

Methodology: The sample consisted of 44 pregnant women with gestational diabetes mellitus, ages 15-45, who attended to endocrinology external consultation. The variables analyzed were 25-hydroxivitan D, parathormone, fructosamine, total calcium, ionic calcium, calcium corrected by albumin and phosphorus, also, the relationship with body mass index, season of the year and age.

Results: 25-hydroxivitamin D levels were analyzed regarding the season of the year; the average value was 37 ng/ml in summer, 26 ng/ml in autumn, 24 ng/ml in spring and 17 ng/ml in winter. There was an inverse relationship between vitamin D and parathormone ($p<0.014$). The analysis regarding vitamin D and BMI revealed the following values, 32.27 ng/ml for BMI <30 and 23.63 ng/ml for BMI ≥30 ($p<0.027$). There was an inverse relationship between Vitamin D and fructosamine (p 0.479).

Conclusions: The prevalence of Vitamin D deficiency during pregnancy must be taken into account because of the implications in multiple aspects of maternal, fetal and postnatal health, especially when it is associated with other risk factors as overweight, obesity and gestational diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

Ha habido un creciente interés en los roles de la Vitamina D (VD) en la salud humana, es bien conocida por su función en el mantenimiento de la homeostasis del calcio y el fosforo en conjunto con la parathormona (PTH). La VD contribuye con la absorción intestinal de calcio, mientras que bajos niveles del mismo estimulan la PTH, con el consiguiente aumento en su reabsorción renal y aumento de la resorción ósea.

La relación entre el aporte de vitamina D y su impacto en la salud, desde su efecto sobre la densidad ósea hasta la prevención de otros desordenes no esqueléticos: enfermedades autoinmunes, ciertos tipos de cáncer y enfermedad cardiovascular, están en continuo análisis. Datos actuales sugieren que tendría un rol en la prevención de diabetes mellitus gestacional (DMG) y en pre eclampsia. A pesar de esto, es frecuente encontrar niveles de deficiencia de VD durante el embarazo. Diferentes estudios han evaluado la relación entre bajos niveles de vitamina D y diabetes gestacional y/o insulinorresistencia durante la gestación, con resultados controversiales.1-2

El presente estudio fue diseñado para evaluar los niveles maternos de Vitamina D en diabetes gestacional y correlacionar éstos, con los valores de PTH, marcadores de metabolismo óseo, control metabólico de la DMG e IMC.

OBJETIVOS

Evaluar niveles de 25-hidroxivitamina D (25-OH-VD) y marcadores de metabolismo óseo en pacientes con diagnostico de diabetes gestacional en su gesta actual, analizar los resultados en relación con diferentes variables (edad, IMC, estación del año, control glucémico). Comparar los datos obtenidos con estudios similares en pacientes embarazadas no diabéticas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron un total de 44 embarazadas con diagnóstico de DMG, con edad comprendida entre 15 y 45 años que concurrieron al consultorio externo del Servicio de Endocrinología del Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario (Provincia de Santa Fe) para control metabólico, durante el periodo comprendido entre Agosto de 2017 a Julio de 2018.

Los criterios de exclusión fueron: diabetes pre gestacional, diabetes tipo 1 u otros tipos de diabetes, presencia de otras patologías endocrinológicas asociadas, embarazo gemelar y/o enfermedades o drogas que cursen con alteración del metabolismo fosfo-cálcico.

Se realizo anamnesis y examen físico completo con inclusión de

datos como edad gestacional, paridad, peso, talla, IMC, tratamiento actual y estación del año en el que se realizó el dosaje de 25-(OH)-VD y demás análisis bioquímicos. Las variables analíticas que se determinaron en sangre venosa fueron: 25-hidroxivitamina D (análisis inmuno-quimioluminiscente) (ng/ml), Parathormona (ensayo inmunometrico de segunda generación) (pg/ml), calcio total (método colorimétrico) (mg/dl), calcio iónico (electrodo selectivo de iones) (mEq/L), fosforo (método colorimétrico) (mg/dl), fructosamina (método colorimétrico) (umol/L) y se calculó el valor de calcio corregido por albúmina (mg/dl).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Diabetes mellitus gestacional: se utilizaron los criterios de definición de la ALAD-SAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes – Sociedad Argentina de Diabetes): 2 valores de glucemia de ayuno ≥100 mg/dl o post prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG: determinación de glicemia de ayuno y a los 120 minutos de la toma de una solución compuesta de 75 gramos de glucosa en 375 ml de agua) ≥140 mg/dl a los 120 minutos, con diagnostico por primera vez durante el embarazo en curso.

Status de Vitamina D: ≥30 ng/dl SUFICIENCIA, entre 20-29 ng/dl INSUFICIENCIA, <20 ng/dl DEFICIENCIA y <5 ng/dl DEFICIENCIA SEVERA.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se aplico el Test de Comparación de Medias para muestras independientes, bajo un nivel de significación de α=0,05 y se utilizo el programa estadístico IBM SPSS Statistics.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 44 embarazadas con diagnostico de diabetes gestacional, al momento de la primera consulta al servicio cursaban un embarazo entre 15 Y 37 semanas de edad gestacional (promedio 30.3 semanas). El rango etario se ubicó entre 15 y 44 años (promedio 31 años).

Del total de la muestra, 22 pacientes (50%) fueron admitidas durante primavera-verano y 22 (50%) durante otoño-invierno. Se realizaron mediciones antropométricas de peso (kg.) y talla (Mt.), con cálculo de IMC (peso/talla2), presentando un valor promedio de este último de 36; cabe destacar que la mayoría de las pacientes tenían registro de peso pre concepcional en grado de sobrepeso/obesidad.

En cuanto a antecedentes de paridad, se calculo un promedio de 2.2 embarazos previos al actual. Con respecto al tratamiento de diabetes gestacional, el 61.3% (n: 27) recibía insulinoterapia más plan alimentario y el 38.6% (n: 17) solo plan alimentario.

Se analizaron también los niveles de 25-(OH)-VD según las estaciones del año; el valor promedio de la misma (según las diferentes estaciones) fue de 37 ng/ml (19.4-43.3) en verano, 26 ng/ml (13.1-37.6) en otoño, 24 ng/ml (5.6-43.3) en primavera y 17 ng/ml (4.2-33.3) en invierno. Como es de esperar, los valores de deficiencia y deficiencia severa fueron más frecuentes en los meses de otoño e invierno ($p<0.000$) (Fig. 1).

Se dividió al total de embarazadas en grupos según los niveles de VD en suficiencia, insuficiencia y deficiencia, con los siguientes resultados: el 36.36% presento SUFICIENCIA (n: 16), el 27.27% presento INSUFICIENCIA (n: 12) y finalmente el 36.36% (n: 16) presento DEFICIENCIA. Con respecto a los valores de VD según rango etario, se encontró una relación directa (en promedios) entre los niveles más bajos y la menor edad de las pacientes, sin diferencias significativas. (Fig. 2)

Para evaluar relación entre 25-(OH)- VD e IMC, se dividió en 2 grupos (IMC <30 y ≥30). En el primer grupo (n=11) el valor promedio de 25OHVD fue de 32.27 ng/ml y en el grupo de obesidad (n=33) de 23.63 ng/ml, observándose una relación inversa entre ambas variables [valores más bajos de vitamina D cuanto mayor es el IMC ($p<0.027$)]. (Fig. 3)

Se realizo análisis cruzado entre niveles de 25-(OH)-VD y PTH y 25-(OH)-VD y fructosamina, esta última como variable de control glucémico. En el primer caso se evidenció una relación inversa entre 25-(OH)-VD y PTH, es decir, a menor valor de VD, mayor nivel de PTH, que es la respuesta fisiológica esperable ($p<0.014$). Cabe destacar que en nuestra muestra no se encontró ninguna paciente con hiperparatiroidismo secundario al déficit. (Fig. 4). En el segundo caso, se observo también relación inversa entre VD y fructosamina, apreciable solo cuando los valores de vitamina son superiores a 30 ng/ml (p 0,479) (Fig. 5)

No se observaron diferencias significativas en valores de VD comparando grupo insulina + plan alimentario versus grupo plan alimentario solamente (26.12 ng/ml vs 25.25 ng/ml respectivamente)

Con respecto a las determinaciones de calcemia, se realizo medición de calcio iónico y calcio total y se calculó calcio corregido por albumina. Los mismos se analizaron según el valor promedio de VD dividiendo los mismos en 2 grupos (VD ≥ 30 ng/ml y VD < 30 ng/ml). Se observo leve aumento de calcio iónico en pacientes con suficiencia de VD, al igual que con el calcio corregido. Sucedió lo inverso cuando se evaluó calcio total, encontrándose ligera disminución del mismo, sin embargo, sin diferencias significativas entre ambos grupos. (Fig. 6)

Los resultados de las determinaciones bioquímicas se resumen en Tabla I

DISCUSIÓN

El embarazo es un periodo de cambios dinámicos en la madre y en el feto, donde la vitamina D juega un papel clave para el normal desarrollo y rendimiento de múltiples sistemas fisiológicos. El metabolismo materno de la vitamina D se modifica durante el embarazo, aumentan las concentraciones de DBP (Proteína Fijadora de Vitamina D) y de 1,25-hidroxivitamina D, con poco cambio en la 25-hidroxivitamina D (principal biomarcador del nivel de la misma); el cual, además, es el metabolito predominante que atraviesa la

placenta.

Si bien no existe consenso con respecto a las concentraciones optimas de 25-hidroxivitamina D durante el embarazo, el nivel sub-optimo es prevalente en poblaciones de mujeres embarazadas en todo el mundo. El nivel de vitamina D durante el embarazo puede influir sobre el desarrollo esquelético, el crecimiento intrauterino, la maduración del sistema inmune, y el desarrollo cerebral del feto. Entre las características maternas del embarazo que se han investigado en relación con nivel deficiente de VD se incluyen infertilidad, pre eclampsia y diabetes gestacional.3-4-5

Numerosos estudios han evidenciado la elevada prevalencia de déficit de vitamina D en embarazadas y la importancia de su detección y suplementación para mejorar la salud materna y fetal, pero existen pocos trabajos que analicen status de vitamina D y demás marcadores de metabolismo óseo en embarazadas con diabetes gestacional, de esta observación surge el objetivo del presente trabajo. Un estudio de Sayid SZ y col. estudio la relación entre niveles de VD en pacientes embarazadas con y sin DMG, el 12% y 20% respectivamente, tenían niveles suficientes de VD, indicando alta prevalencia de déficit durante la gestación.

La diabetes gestacional es definida como intolerancia a los hidratos de carbono resultando en hiperglucemia de grado variable, reconocido por primera vez durante la gestación, que asociado en la actualidad a la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad, se plantean como factores de riesgo maternos, de desarrollo de intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2 en el futuro.

La deficiencia de vitamina D ha sido asociada con alteración del metabolismo glucémico y síndrome metabólico. Variados estudios observacionales han encontrado relación entre déficit de Vitamina D y prevalencia de diabetes gestacional, como así también, valores significativamente más bajos de vitamina D en pacientes con esta patología, comparadas con controles. Estos estudios respaldan un efecto de la vitamina D en la acción de la insulina en varios niveles, incluyendo efectos directos en tejidos diana para alterar la sensibilidad a la insulina, y asimismo a través de la conversión local de 25-hidroxivitamina D a 1,25-hidroxivitamina D dentro de las células beta pancreática para alterar la liberación de insulina. La presencia del receptor de VD (VDR) y la expresión de 1αhidroxilasa en células beta pancreáticas, y la identificación del elemento de respuesta de vitamina D en el promotor genético de insulina humano sugieren un efecto directo de la vitamina D en la secreción de insulina.6-7-8

Algunos estudios hallaron concentraciones de 25-(OH)-VD materna significativamente inferiores en mujeres con DM gestacional, en comparación con embarazadas controles, mientras que otros no hallaron asociación.7 La concentración de 25-(OH)-VD en plasma a las 16 semanas de gestación fue muy inferior en mujeres que desarrollaron subsecuentemente DMG, en comparación con controles emparejados luego de ajustes por factores de confusión múltiples en un estudio de casos y controles, con una disminución de 12.5 nmol/l en la 25-(OH)-VD asociada a un incremento del 30% en las probabilidades de DMG.9-14 En otro estudio, la 25-(OH)-VD a la mitad de la gestación fue correlacionada de forma negativa con glucemia en ayunas, insulinemia en ayunas y resistencia a la insulina, pero las probabilidades de desarrollar DMG no fueron significativamente superiores en mujeres que tenían concentraciones de 25-(OH)-VD por debajo de 20 ng/ml en la mitad de la gestación en comparación con aquellas con mejores niveles (>20 ng/ml).15-16-17. En nuestro trabajo se utilizo fructosamina como variable de control metabólico glucémico, y se encontró que valores mayores de 25-(OH)-VD, se correlacionaban con niveles menores de fructosamina, pero sin encontrar diferencias significativas.

En cuanto a la relación entre VD e IMC, en un estudio de Siddiqi SS y col. evaluaron niveles de 25-(OH)-VD en dos grupos de pacientes (embarazadas con y sin diagnostico de DMG), en el grupo con DMG observaron una relación lineal negativa entre VD e IMC, similar a lo obtenido en nuestro trabajo, sugiriendo esto una asociación entre obesidad e hipovitaminosis D y DMG.

El embarazo se caracteriza por un aumento de la demanda de calcio, los ajustes en el metabolismo del mismo compensan, en parte, el aumento de las demandas por el feto y las perdidas urinarias. Algunos estudios observacionales han mostrado relación inversa entre VD y calcio con insulino resistencia. Ensayos randomizados que evaluaron el efecto de la suplementación (VD y calcio) en relación a la mejora de perfil metabólico mostraron efecto nulo. En nuestro estudio se evaluaron niveles de calcio total, calcio corregido por albúmina y calcio iónico, comparados con status de VD (suficiencia y deficiencia), en el mismo encontramos una correlación positiva con calcio iónico y calcio corregido por albúmina, pero sin diferencias significativas entre los grupos.18-19

Tabla I – VD (Vitamina D). IMC (Índice de Masa Corporal)

VARIABLE	IMC <30	IMC ≥30	*p*
Vitamina D (ng/ml)	32,27	23,63	0,027**

VARIABLES	VD <30	VD ≥30	*p*
FRUCTOSAMINA (umol/L)	199.54	193.99	0,479^{ns}
PTH (pg/ml)	28	23	0,014**
CALCIO IONICO (mEq/L)	4.6	4.75	0,167^{ns}
CALCIO TOTAL (mg/dl)	8.93	8.91	0,767^{ns}
CALCIO CORREGIDO (mg/dl)	9.35	9.56	0,068^{ns}

VARIABLE	Verano	Invierno	*p*
Vitamina D (ng/ml)	37	17	0,000**

Figura 1 - Niveles promedios de Vitamina D según las estaciones del año

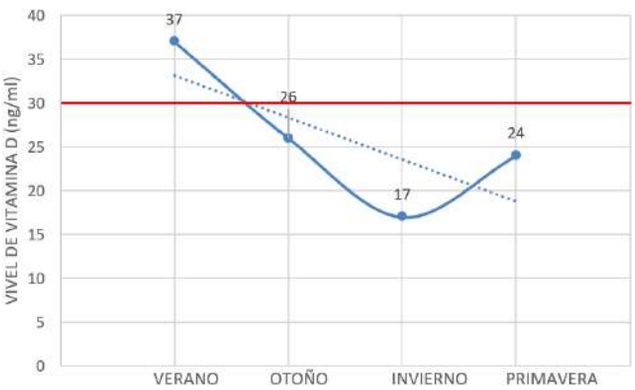


Figura 2 - Niveles de Vitamina D según el rango etario

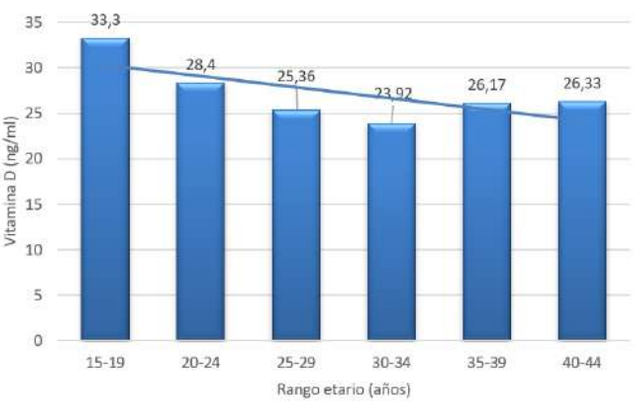


Figura 3 – Niveles de Vitamina D según IMC.

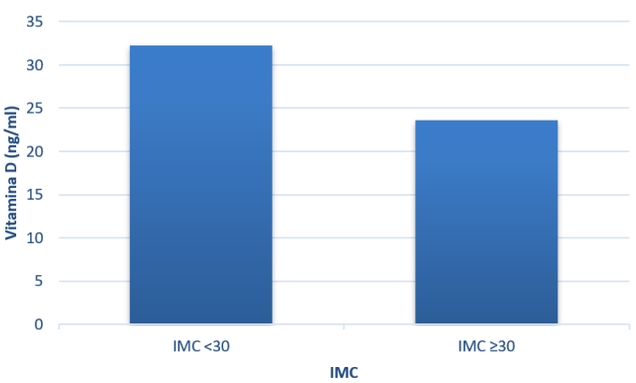


Figura 4 – Correlación entre nivel de Vitamina D y PTH

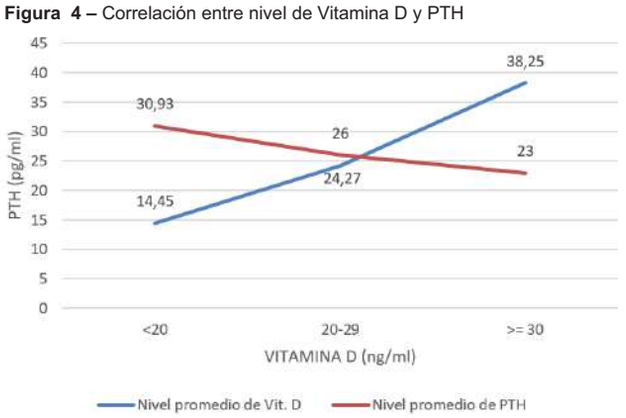


Figura 5 – Relación entre niveles de Vitamina D y Fructosamina

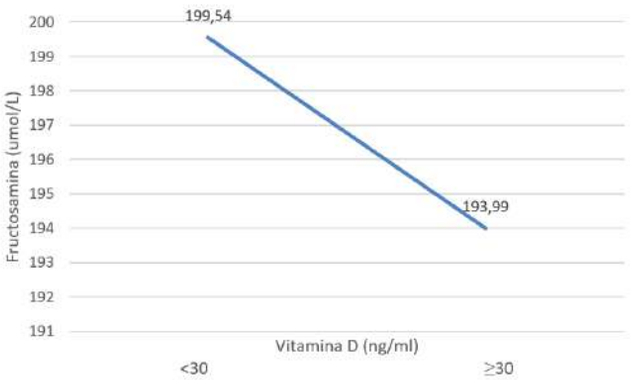
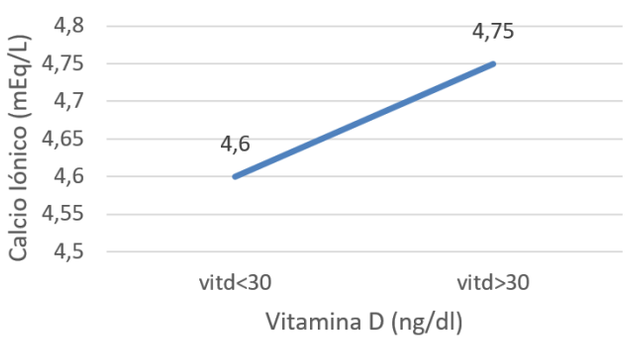
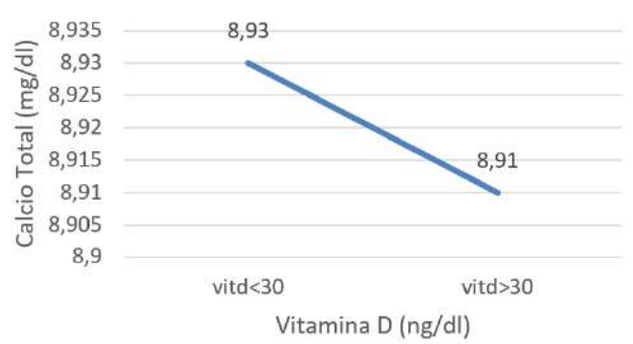
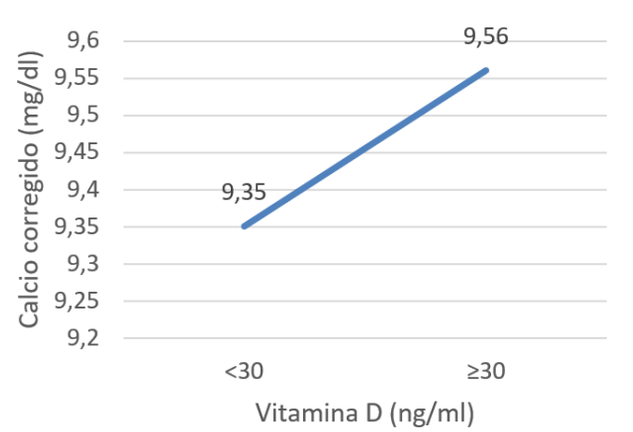


Figura 6 – Relación niveles Vitamina D con calcio iónico, calcio total y calcio corregido por albumina







BIBLIOGRAFIA

01. **Sayid SZ, Rumeysa SE, Idris K, Yuksel A**. The relatioship between low maternal serun 25-hydroxyvitamin D levels and gestational diabetes mellitus according to the severity of 25-hydroxivitamin D deficiency. Clinics (Sao Paulo) 68(5): 658–664. 2014
02. **Jan S. Joergensen, Ronald F. Lamont, and Maria R. Torloni.** Vitamin D and gestational diabetes: an update. www.co-clinicalnutrition.com. Vol 17. N°4. July 2014
03. **Poel YHM, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S.** Vitamin D and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Internal Medicine 23 465–469. 2014
04. **Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C, Davis G, Craig ME.** Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant woman and their neonates. Clin Endocrinol (Oxf) 70, 372-377. 2011
05. **Haddow JE, Neveux LM, Palomaki GE, Lambert-Messerlian G, Canick JA, Grenache DG, Lu J.** The relationship between PTH and 25-hydroxy vitamin D early in pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf) 75(3):309-14. 2011 Burris HH
06. **Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Litonjua AA, Huh SY, Rich-Edwards JW, Camargo CA Jr, Gillman MW.** Vitamin D deficiency in pregnancy and gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 207(3):182.e1-8. 2012
07. **Lau SL, Gunton JE, Athayde NP, Byth K, Cheung NW.** Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated hemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. Med J Aust 194, 334-337. 2012
08. **McCormack C, Leemaqz S, Furness D, Dekker G, Roberts C.** Association between vitamin D status and hyperinsulinism. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine 2018
09. **Burris HH, Camargo CA Jr.** Vitamin D and Gestational Diabetes Mellitus. Curr Diab Rep 14:451. 2014
10. **Zhang MX, Pan GT, Guo JF, Li BY, Qin LQ, Zhang ZL.** Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. Nutrients 7, 8366–8375. 2015
11. **Zhang C, Qiu C, Hu FB, Davis RM, Van Dam RM, Bralley A, Williams MA.** Maternal plasma 25-hydroxivytamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. PLoS One 3, e3753. 2008.
12. **Parlea L, Bromberg IL, Feig DS, Vieth R, Merman E, Lipscombe LL.** Association between serum 25-hydroxyvitamin D in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. Diabet Med Jul;29(7):e25-32. 2012
13. **Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M.** Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. Arch Gynecol Obstet. 293(5):959-66. 2016
14. **Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F.** Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. Nutr Clin Pract. 25:524–527. [PubMed: 20962313]. 2010
15. **El Lithy A, Abdella RM, El-Faissal YM, Sayed AM, Abdel Samie RM.** The relationship between low maternal serum vitamin D levels and glycemic control in gestational diabetes assessed by HbA1c levels: an observational cross-sectional study. BMC Pregnancy and Childbirth, 14:3. 2014
16. **Clifton-Bligth RJ, McElduff P, McElfuff A.** Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestatonal diabetes. Diabet MED 25, 678-684. 2008.
17. **Arnold DL, Enquobahrie DA, Qiu C, Huang J, Grote N, VanderStoep A, Williams MA.** Early pregnancy maternal vitamin D concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. Paediatr Perinat Epidemiol. (3):200-10. 2015
18. **Park J, Brannon PM, West AA, Yan J, Jiang X, Perry CA, Malysheva O, Mehta S, Caudill MA.** Matrenal vitamin D biomarkers are associated with maternal and fetal bone turnover amog pregnant women consuming controlled amounts of vitamin D, calcium, and phosphorus. Bone 97, 183-191. 2017
19. **Siddiqi SS, Borse AG, Pervez A, Anjum S.** A study of bone turnover markers in gestational diabetes mellitus. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. Vol 21 Issue 1. 2017

Osteodyn

NUEVA PRESENTACIÓN

CÁPSULAS

Vitamina D3

"La solución al déficit de vitamina D"

Presentaciones

Cápsulas: envases conteniendo 1 y 2.

PRODUCTO EN PAMI Solución oral: envase conteniendo 2 ml. Producto en IOMA

VALE+ SALUD

Recetario Solidario

RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Trabajo Original

Evaluación del déficit de vitamina d en mujeres adultas

TALAVERA RAMÍREZ, Y [(1)]; ARES, RM [(2)]; PEDROZO, WR [(2,3)]; BONNEAU, GA [(2,3)]

[(1)] Clínica Tajy, Encarnación, Paraguay - [(2)] Ministerio de Salud Pública provincia de Misiones
[(3)] Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales-Universidad Nacional de Misiones.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 31 de mayo de 2019
Aceptado el 24 de setiembre de 2019

Palabras clave:
Vitamina D
Deficiencia de Vitamina D
Mujeres adultas

R E S U M E N

La deficiencia de vitamina D en la población general se considera un importante problema en salud pública. Esta vitamina tiene un papel central en el metabolismo cálcico, por lo que el aporte adecuado, a través de la dieta o por síntesis cutánea, es esencial para la salud. Nos propusimos analizar el comportamiento de la vitamina D en mujeres adultas que concurren a la Clínica Tajy de Encarnación, Paraguay. Además, determinar la prevalencia de hipovitaminosis, su relación con el metabolismo fosfocálcico y su asociación con factores de riesgo cardiovascular.

Se estudiaron 120 mujeres, 61 pre-menopaúsicas y 59 pos-menopaúsicas, que asistieron al Laboratorio Tajy de Encarnación Paraguay desde enero del 2.015 hasta marzo del 2.016. Se tomaron muestras de sangre y datos de peso, talla, circunferencia de cintura y presión arterial. Fueron excluidas mujeres embarazadas, con diabetes, hipertensión, nefropatías, neoplasias, patologías tiroideas, procesos inflamatorios o infecciosos, que se encontraban bajo tratamiento o suplemento de cualquier tipo.

El 72% de estas mujeres presentaron hipovitaminosis D (< 30 ng/ml), un 38% eran pre menopáusicas, destacando que dentro de esta población se halló el mayor porcentaje de mujeres con deficiencia severa, y un 39% eran pos-menopáusicas. Se encontró diferencia significativa ($p<0,001$) entre pre y post menopáusicas en edad, presión arterial sistólica, circunferencia de cintura, glucemia, colesterol-HDL, triglicéridos e índice TG/col-HDL, y concentración de calcio y fosforo ($p< 0,001$). La concentración de vitamina se correlacionó significativamente con circunferencia de cintura, concentración de calcio y fósforo ($p<0.001$). 67 mujeres con obesidad abdominal tuvieron hipovitaminosis D, presentando 15 veces más riesgo que aquellas con circunferencia <88 cm.

El 72% de las mujeres estudiadas presentaron hipovitaminosis D, un 38% eran mujeres pre menopáusicas y 39% pos-menopáusicas. Esta hipovitaminosis D presentó correlación significativa con las concentraciones de calcio y fosforo, edad, presión arterial sistólica, glucemia y col-HDL y asociación significativa con obesidad abdominal.

*Autor para correspondencia: grabonneau@gmail.com

Keywords:
Vitamin D
Vitamin D deficiency
Adult women

ABSTRACT

Vitamin D deficiency in the general population is currently considered an important problem in Public Health. Vitamin D plays a central role in the metabolism of calcium so that the appropriate contribution, either through diet or skin synthesis in response to sunlight, It is essential for health throughout life. To analyze the behavior of vitamin D in adult women who attend the Tajy Clinic in Encarnación, Republic of Paraguay. To determine the prevalence of hypovitaminosis and the relationship that exists with phosphocalcic metabolism, as well as to evaluate the association of cardiovascular risk factors to hypovitaminosis D in this population of women.

120 women were studied, 61 pre-menopausal and 59 in post-menopause. With median and 25 and 75 percentiles for age 48 (35-62), who attended the Tajy Laboratory in Encarnación Paraguay from January 2015 to March 2016. Blood samples were taken and a survey was carried out in order to collect information on those covariates that may influence the variables of interest and where all have signed a consent. Pregnant women, women with diabetes, with hypertension, nephropathies, neoplastic diseases, thyroid diseases, inflammatory or infectious processes, who are under treatment or supplement of any kind were excluded. We obtained data on weight, height, waist circumference and blood pressure. A blood extraction with fasting of 12 hours was performed for biochemical determinations. All samples were processed with internal and external quality control.

It was found that 72% of these women had hypovitaminosis D (< 30 ng/ml) , where 38% were pre-menopausal, highlighting that within this population the highest percentage of women with severe vitamin D deficiency was found and 39% were post-menopausal. A statistically significant difference was found ($p < 0.001$) with age, systolic blood pressure, waist circumference, glycemia, HDL-cholesterol concentration, triglyceride concentration and TG / HDL-col index, as well as calcium and phosphorus ($p < 0.001$). It was found that the concentration of vitamin D had a significant correlation with the measurement of waist circumference, calcium and phosphorus concentration ($p < 0.001$). It was found that 67 women with abdominal obesity had low vitamin D levels (<20 ng / ml), those with abdominal obesity had 15 times more risk of hypovitaminosis D than those with a waist circumference of <88 cm.

Through this research, and analyzing the behavior of vitamin D concentration in pre and post menopausal women, we found that 72% of them presented hypovitaminosis D, in which 38% were pre-menopausal women and 39% were menopausal This hypovitaminosis D has a significant correlation with calcium and phosphorus concentrations, as well as with other variables such as age, systolic blood pressure, glycemia and HDL cholesterol concentration. Vitamin D deficiency has a significant association with abdominal obesity in this population of women.

INTRODUCCIÓN

Tradicionalmente, la vitamina D se ha vinculado con la salud mineral ósea, y es bien conocido que su deficiencia conduce al raquitismo en la infancia y a la osteomalacia en la edad adulta. Sin embargo, en la actualidad se ha reconocido la necesidad de una adecuada concentración de vitamina D para el óptimo funcionamiento de diferentes órganos y tejidos del organismo. Los receptores de la vitamina D están presentes en una gran variedad de estirpes celulares, de entre las que cabe citar a los miocitos, los cardiomiocitos, la célula pancreática beta, la célula endotelial, las neuronas, las células inmunitarias y los osteoblastos1-3. En este contexto, cabe mencionar, que la deficiencia o la insuficiencia de vitamina D es una situación altamente prevalente en la población, incluidos los niños y los adultos, donde en algunas regiones supera el 50%. Esta situación por lo general pasa desapercibida y, en consecuencia, no es tratada, constituyendo actualmente un importante problema de salud pública1-3.

La vitamina D tiene un papel central en el metabolismo del calcio por lo que el aporte adecuado, ya sea a través de la dieta o por síntesis cutánea en respuesta a la luz solar; es esencial para la salud durante toda la vida1-5.

La vitamina D es un compuesto de naturaleza lipídica, perteneciente al grupo de los esteroides, necesarios para el

organismo. Presenta un origen doble, ya que puede ser sintetizado íntegramente por determinadas células del organismo a partir de precursores básicos (origen endógeno) y obtenido a partir de alimentos de la dieta (origen exógeno). El aporte exógeno de vitamina D se obtiene mediante la ingesta de alimentos con alto contenido en grasas; como el queso, el huevo, el pescado y el hígado1-8. La vía de síntesis endógena de la vitamina D3 se realiza a partir del colesterol. El proceso se inicia específicamente en los queratinocitos superficiales de la piel y presenta una característica muy poco común: la sucesión de reacciones bioquímicas que conducen a la producción de vitamina D que incluye una reacción dependiente de radiación ultravioleta (UV). Ella da lugar a que la radiación solar sea un factor crítico para la síntesis endógena de vitamina D. En los queratinocitos, el colesterol se transforma en 7 dehidrocolesterol que a su vez se transforma en provitamina D3 por la ruptura del anillo B por irradiación UV de longitud de onda entre 290 y 315 nm. La provitamina D3 que se isomeriza a vitamina D3 o Colecalciferol, que sale de los queratinocitos y llega a los capilares sanguíneos donde se une a una proteína de transporte; la proteína de unión de la vitamina D (DBP); que es vital para su transporte a través de la sangre. La vitamina D es inactiva biológicamente, la activación precisa de dos pasos consistentes en la adición enzimática consecutiva de dos grupos hidroxilo en posiciones específicas de la molécula. El primer paso de la activación tiene lugar principalmente en el hígado, donde la vitamina D es hidroxilada en el carbono 25 por la acción de una enzima específica para transformarse en 25 hidroxi vitamina D. La 25 hidroxi vitamina D es el metabolito circulante más abundante y tiene una vida media prolongada, por lo que se le considera el índice más adecuado para valorar el nivel de vitamina D en el organismo; si bien no es biológicamente activo, el segundo y definitivo paso de la activación tiene lugar principalmente en las células tubulares renales; donde se produce una segunda hidroxilación enzimática, esta vez en el carbono 1 para dar lugar a la 1,25 hidroxi vitamina D, que recibe también el nombre de calcitriol y es el metabolito primario Los primeros órganos diana de la acción de la vitamina D que se conocen fueron los relacionados con el metabolismo del calcio: intestino, riñón y huesos. Se supo pronto que la vitamina D incrementaba la absorción intestinal del calcio, así como su reabsorción en los túbulos renales. Debido a esto, la vitamina D se asoció principalmente con el mantenimiento de la homeostasis del calcio, lo que implicaba una relación funcional con la hormona PTH y un papel crítico en el desarrollo de tejidos mineralizados. Las principales causas de deficiencia de vitamina D en los adultos mayores son la reducción de la síntesis cutánea, la reducción de la biodisponibilidad, el uso de fármacos asociados al aumento del catabolismo de la vitamina D, disminución de la síntesis hepática, enfermedad renal crónica como así también otras enfermedades adquiridas4,9,10. La baja exposición solar es el factor más determinante ya que el 90% del aporte de vitamina D proviene de la síntesis cutánea. La baja exposición solar está asociada con los estilos de vida, la pigmentación cutánea, el vivir en latitudes alejadas del Ecuador y con las prácticas culturales y religiosas asociadas con la utilización de indumentarias que tapan la mayoría del cuerpo. Las mujeres, los ancianos y los individuos de raza negra son los grupos con mayor riesgo de presentar déficit de vitamina D. La radiación ultravioleta (UVR) juega un roll fundamental en muchas funciones biológicas, como así también en la salud humana, siendo la exposición solar de la piel el principal factor para la foto conversión de la vitamina D5. Esta deficiencia podría tener consecuencias importantes no sólo para la salud ósea, sino que posiblemente podría tener un papel en las enfermedades autoinmunes, neoplásicas, infecciosas y cardiovasculares, por lo que hoy sabemos que el aumento de vitamina D aumenta la respuesta inmunológica, potenciando la eficacia antibacteriana y ejerciendo también un efecto de protección frente al envejecimiento y ciertos procesos tumorales10-15.

Nos propusimos analizar el comportamiento de la vitamina D en mujeres adultas que concurren a la Clínica Tajy de Encarnación, República del Paraguay. Para ello es necesario determinar la prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres adultas y evaluarlas en relación a su estado de pre y post menopausia. Además, correlacionar el déficit de vitamina D con el metabolismo fosfocálcico y evaluar la asociación de factores de riesgo cardiovascular a la hipovitaminosis D en esta población de mujeres.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio y diseño:

Se realizó un estudio Descriptivo, transversal.

Población:

Se estudiaron 120 mujeres, 61 de ellas en estado de pre-menopausia y 59 en pos-menopausia. Con mediana y percentiles 25 y 75 para edad de 48 (35-62) años. Todas ellas asistieron a la Clínica Tajy de Encarnación-Paraguay a consulta médica, de enero 2015 hasta marzo 2016.

Criterios de Inclusión:

Mujeres adultas que firmaron el consentimiento informado

Criterios de Exclusión:

Mujeres embarazadas, con DBT, con HTA, nefropatías, enfermedades neoplásicas, patologías tiroideas, procesos inflamatorios o infecciosos, que se encuentren bajo tratamiento o suplemento de cualquier tipo.

Descripción del ámbito de estudio.

El trabajo se desarrolló en las instalaciones del Laboratorio de la Clínica Tajy de Encarnación Paraguay, donde se realizaron las encuestas, las extracciones sanguíneas y procesamiento.

Metodología de trabajo

Se cumplió a través de una secuencia predeterminada: a) reunión explicativa con personal del hospital; b) toma de presión arterial; c) encuesta personal; d) medidas de peso, talla y cintura; e) extracción de sangre; f) procesamiento de las muestras; g) entrega personalizada de resultados de laboratorio; h) ingreso de información en base de datos; i) devolución escrita integral a todas las mujeres que participaron del estudio.

Se midió la presión arterial en posición sentado, utilizando esfigmomanómetro de mercurio, luego de 15 minutos de

reposo, según la American Heart Association. Se realizaron dos mediciones en el brazo derecho con intervalos de 5 minutos entre cada medición, considerando al primer y último ruido de Korotkoff como valores de la presión arterial (PA) sistólica y diastólica, respectivamente, las dos mediciones fueron promediadas.

El peso, en kg, fue determinado en balanza de pie con altímetro, la talla se midió en metros y centímetros, en posición de pie, con el paciente sin calzado ni objetos en la cabeza, en posición Frankfürt, con los talones juntos, los hombros relajados y ambos brazos al costado del cuerpo; luego de realizar una inspiración profunda. Con las medidas de peso y talla se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC), considerando normopeso cuando el IMC ≥ a 18,50 kg/m2 y < a 25 kg/m2, sobrepeso: IMC ≥ a 25 kg/m2 y < a 30 kg/m2 y obeso: IMC ≥ 30 kg/m2.

La circunferencia de cintura, se midió en centímetros y milímetros, en el punto medio de la zona abdominal entre el último arco costal y la cresta iliaca con una cinta métrica inextensible, según criterios de la OMS.

Variables analizadas y criterios diagnósticos.

- Edad: se obtuvo el dato a través de la encuesta personal consignándola en años y corroborándola a través del registro de la fecha de nacimiento. Para el análisis estadístico se trató a la variable como cuantitativa continua.
- Estatus de Vitamina D: se consideró óptimos los niveles superiores a 30 ng/ml; insuficientes cuando están entre 20 y 29 ng/ml, deficientes cuando están entre 10 y 19 ng/ml y deficiencia severa cuando los niveles están por debajo de 10 ng/ml.13
- Índice de Masa Corporal (IMC): La variable fue tratada como cuantitativa continúa.
- Obesidad abdominal: Se consideró como punto de corte: mujeres ≥ 88 cm. Se categorizó en forma binaria.
- Presión arterial: Se consideró hipertenso al individuo con dos mediciones superiores a 140/90 mm de Hg o que estuvieran recibiendo medicación anti hipertensiva. La variable fue categorizada en forma binaria.
- Pos-menopausia: amenorrea mayor a un año.

Definiciones de criterios clínicos:

El criterio para definir SM del ATPIII (el adulto con tres o más de los siguientes parámetros es clasificado como portador del SM): triglicéridos ≥ 150 mg/dl, colesterol de HDL ≤ 40 mg/dl en hombres y ≤ 50 mg/dl en mujeres, presión arterial ≥ 130/85 mm Hg, circunferencia de cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres y glucemia ≥ 110 mg/dl o en tratamiento hipoglucemiante.

Muestras:

-Obtención de suero: se obtuvieron 10 ml de sangre, por punción venosa, de la vena ante cubital después de 12 horas de ayuno. Se colocaron 10 ml en un tubo primario con separador de fases, los sueros fueron separados por centrifugación dentro de las dos horas de su obtención y procesados en el día.

Determinaciones en suero:

La 25-hidroxi vitamina D se realizó por el Método E.L.F.A, que es un método cuantitativo automatizado; que permite la determinación inmunoenzimática de la 25-OH vitamina D total en suero. El principio del análisis asocia el método inmunoenzimático por competición a una detección final por fluorescencia.

La concentración sérica de glucemia (Coeficiente de Variación entre-ensayos (CV= 2,43%), y triglicéridos (CV= 2,45%) se determinaron utilizando métodos enzimáticos colorimétricos con colorimetría final según Trinder. El col-HDL (CV= 3,41%) se determinó por precipitación selectiva con ácido fosfotúngstico y medición enzimática del colesterol en el sobrenadante. La concentración sérica de calcio (CV= 1,93 %) se determinó por un método colorimétrico directo de punto final. La concentración sérica de fósforo (CV= 3,2 %) se determinó por un método colorimétrico de punto final fotométrico, donde el fósforo reacciona con molibdato en un medio fuertemente ácido para la formación de un complejo y medición de la absorbancia de este complejo que es directamente proporcional a la concentración del fósforo.

Todas las muestras fueron procesadas en un analizador automático Biosysten A15.

Controles de calidad:

Se trabajó con controles de calidad interno de pool de sueros preparado en el laboratorio. También se realizó control de calidad externo Riqas; por suscripción a la Asociación de Bioquímicos del Paraguay e Internacionalmente y el Comité Nacional Asesor del Control de Calidad del Reino Unido (NQAAP, por sus siglas en inglés.

Reparos Éticos:

Todos los participantes del estudio fueron debidamente instruidos acerca de sus derechos como pacientes, así como de la confidencialidad de los datos, y firmaron su consentimiento antes de iniciar el estudio, basado en la declaración de Helsinki. El proyecto cuenta con la aprobación de las autoridades de la institución.

A todas las pacientes que participaron del estudio se les entregó sus resultados y fueron asistidos por su médico clínico de cabecera.

Análisis estadístico:

Se describieron las variables cualitativas mediante porcentajes e intervalos de confianza del 95%. Se determinó sus distribuciones con la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas, según correspondió, se describió a través de media y desvío estándar o mediana y percentiles 25 y 75. Según tipo de variable y distribución de la misma se utilizaron para su comparación la prueba de chi-cuadrado o la U de Mann-Whitney y para correlación Spearman. Para establecer los riesgos se utilizó el Odds ratio.

Se trabajó con los programas estadístico Epi Info 6.04d y SPSS versión 20.0. Todos los análisis fueron realizados con un nivel de significación <0.05 y un nivel de confianza del 95%.

RESULTADOS

En la tabla I se muestran las características de la población del estudio. Al comparar entre mujeres pre y post menopaúsicas, encontramos diferencia significativa con edad, PAS, circunferencia de cintura, glucemia, concentración de colesterol-HDL, concentración de triglicéridos e índice TG/Col-HDL (p< 0,001). No hubo diferencia en la Vit D entre ambos grupos.

Tabla I: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE LA POBLACION DE MUJERES DEL ESTUDIO (n=120)

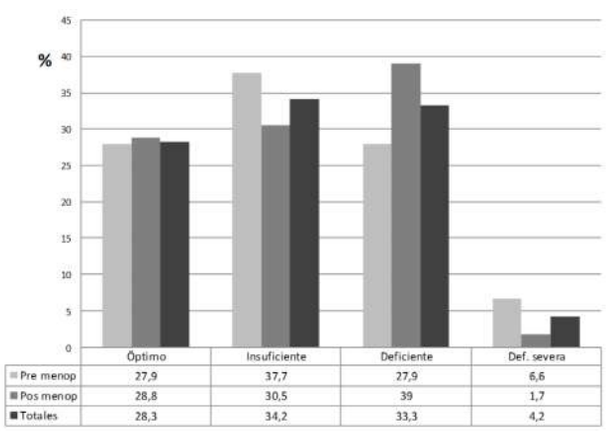
VARIABLES	Mediana (p25 -p75)		
	Pre-menopáusias (n=61)	Pos-menopáusicas (n=59)	Totales
Edad (años)*	35 (31-40)	62 (56-68)	48 (35-62)
PAS (mmHg)*	130 (120-130)	140(130-150)	130 (130-140)
PAD (mmHg)	70 (60-70)	80 (70-80)	70 (70-80)
Circunferencia de cintura (cm)*	95 (86,7-98,2)	99 (82-110,5)	96 (85,2-102)
Índice de masa corporal*	25,7 (22,9-27,6)	28,6 (25,6-31,6)	26,5 (24,5-29,9)
Vitamina D (ng/ml)	24,4 (17,2-30,5)	22,1 (17,7-30,9)	22,6 (17,5-30,5)
Calcio (mg/dl)	8,8 (8,2-9,1)	8,7 (8,2-9,4)	8,8 (8,2-9,2)
Fósforo (mg/dl)	3,1 (3 -3,5)	3 (2,7-3,5)	8,8 (8,2-9,2)
Glucosa (mg/dl)*	84 (76-94)	93 (87-105)	90 (78-98)
Col-HDL*	43 (37-52)	40 (32-49)	42 (34-52)
Triglicéridos(mg/dl)*	156 (112-188)	172 (141-196)	166 (117-194)
Triglicéridos/col - HDL*	3,16 (2,3-4,3)	4 (3,1-5,9)	3,7 (2,7-5,4)

Referencias: PAS: presión arterial sistólica - PAD: presión arterial diastólica –Col: Colesterol- HDL: lipoproteína de alta densidad– p25: percentilo 25 - p75: percentilo 75 * Test U de Mann-Whitney: p< 0,001

El 65% (n=78) de las mujeres del estudio tenían SM. 46% eran premenopáusicas y 54 % posmenopáusicas. Sin diferencias significativas entre estos grupos (p=0,162)

El 72% (n=86) de esta población de mujeres tenia niveles bajos de vitamina D. Dentro de las mujeres pre-menopáusicas se encuentra el mayor porcentaje de mujeres con deficiencia severa de vitamina D (gráfico I).

Gráfico I: DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO AL ESTATUS DE VITAMINA D EN MUJERES PRE Y POS MENOPAUSICAS (n=120)



Referencias: Pre menop: pre menopaúsicas-Pos menop: pos menopausicas-Def: deficiencia

Al comparar los dos grupos, encontramos diferencia significativa con la circunferencia de cintura, índice TG/col-HDL; glucemia, calcio y fosforo (p< 0,001) (tabla II).

Tabla II: COMPARACIÓN DE GRUPOS CON Y SIN HIPOVITAMINOSIS D CON FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SU DEFICIT (n=120)

VARIABLES	Mediana (p25-p75)		
	Conc. vit D ≥ 20 ng/ml (n= 74)	Conc. vit D < 20 ng/ml (n= 46)	p
Índice de Masa Corporal (Kg/m²)	27 (24 – 29)	28(25 – 31)	NS
Circunferencia de Cintura (cm)*	88 (78 – 98)	102 (92 – 112)	< 0,001
PAD(mmHg)	68 (65 - 71)	75 (70 - 80)	< 0,001
PAS (mmHg)	130 (120 - 140)	140 (130-150)	< 0,001
Calcio (mg/dl)*	9,2 (8,7 – 9,6)	8,2 (8 – 8,4)	< 0,001
Fósforo (mg/dl)*	3,2 (3 – 3,5)	4,1 (2,5 – 3,1)	< 0,001
Glucemia (mg/ml)*	88 (79 – 97)	95 (78 – 112)	< 0,001
Triglicéridos(mg/dl)	156 (125 - 188)	155 (113 - 198)	NS
Triglicéridos/col-HDL*	3,6 (2,7 – 4,6)	4,8 (2,8-6,8)	< 0,001

Referencias: PAS: presión arterial sistólica - PAD: presión arterial diastólica – SM: síndrome métabolico -Col: Colesterol- HDL: lipoproteína de alta densidad– p25: percentilo 25 - p75: percentilo 75 -Estadistico de comparación:
* Test U de Mann-Whitney

Las mujeres con concentraciones de vitamina D ≥ 20 ng/ml, el 61 % (n=45) tenían SM y aquellas con concentración de vitamina D < 20 ng/ml, 71% (n=33) presentaban SM. Sin diferencia significativa entre estos grupos (p=0,222).

Al evaluar la concentración de vitamina D, se encontró que había correlación significativa con la medida de circunferencia de cintura, concentración de calcio y fósforo (p<0.001) (tabla III)

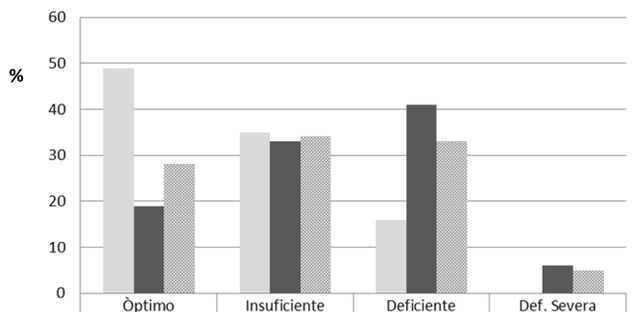
Tabla III: CORRELACIÓN ENTRE LA CONCENTRACION DE VITAMINA D CON FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SU DEFICIT Y LA CONCENTRACION DE CALCIO y FÓSFORO (n= 120)

Parámetro	*rho*	*p*
Edad (años)	0,067	NS
Índice de Masa Corporal (Kg/m²)	- 0,157	NS
Síndrome metabólico	- 0,175	NS
Circunferencia de cintura (cm)	- 0,398	< 0.001
Calcio (mg/dl)	0,636	< 0.001
Fósforo (mg/dl)	0,385	< 0.001
Triglicéridos (mg/dl)	- 0,162	NS
Triglicéridos/Col-HDL	0,096	NS

Referencias: Rho de Spearman. NS: no significativo.

El mayor porcentaje de mujeres presentaba obesidad abdominal y niveles bajos de vitamina D (gráfico II)

Gráfico II: ESTATUS DE VITAMINA D Y SU RELACIÓN CON LA OBESIDAD ABDOMINAL (n=120)



	Òptimo	Insuficiente	Deficiente	Def. Severa
Sin OA	49	35	16	0
Con OA	19	33	41	6
Total	28	34	33	5

Referencias: OA: Obesidad Abdominal- Def: deficiencia

El 69 % (n=83) de las mujeres tenían obesidad abdominal. Se encontró que 40 mujeres con obesidad abdominal tenían niveles deficientes de vitamina D (<20 ng/ml). Calculando el riesgo OR= 4,80 (IC95% 1,814 - 12,735)

DISCUSIÓN

Este trabajo ha permitido conocer el estatus de Vitamina D en mujeres adultas que concurren a la clínica Tajy de Encarnación Paraguay mediante la determinación de los niveles sanguíneos de 25 (OH) Vitamina D. Hemos encontrado que el 72 % de esta población de mujeres presentan hipovitaminosis D. Cuando evaluamos a estas mujeres y las dividimos en dos grupos de acuerdo a su estado de menopausia, se observó que el mayor porcentaje con niveles insuficientes de vitamina D (< 30 ng/ml) eran pre-menopáusicas y que aquellas que tenían deficiencia de vitamina D (< 20 ng/ml) eran mujeres pos menopáusicas. No se halló diferencias significativas entre grupos, con respecto a concentración de vitamina D. Aunque llama la atención que el mayor porcentaje de mujeres con deficiencia severa de vitamina D eran pre-menopaúsicas.

La prevalencia de hipovitaminosis D encontrado en este estudio difiere de otro trabajo realizado en la Ciudad de Buenos Aires en la que se encontró una disminución de vitamina D de 57 % en una población de mujeres similar a la nuestra11.

En cambio en un trabajo realizado en la ciudad de Asunción, Republica del Paraguay, se hallaron valores similares a los del presente trabajo, en la que se encontró un déficit de vitamina D en un 75 % 12.

Los porcentajes hallados de hipovitaminosis D en este trabajo son en general superiores a lo esperado, al ser un país con clima subtropical, en el que tenemos un clima generalmente cálido a caluroso donde es mayor la intensidad de rayos UV; podemos expresar que nuestra población de estudio tendría una baja exposición a los rayos solares por el uso de protectores solares y que existiría escasa actividad física a lo largo del día8.

Con respecto a la hipovitaminosis D asociada al metabolismo fosfocálcico hemos encontrado una correlación estadísticamente significativa, de las pacientes con hipovitaminosis D que también presentaban concentraciones de calcio y fosforo disminuidas. Esto se ve referenciado en la literatura, solo 10 al 15 % de calcio y el 60 % del fósforo de la dieta se adsorben en ausencia de vitamina D y esto mejora cuando las concentraciones de vitamina D se encuentran por encima de 30ng/ml16,17.

La concentración sérica de vitamina D tiene un papel central en el metabolismo fosfocálcico, por lo que el aporte adecuado, ya sea a través de la dieta o por síntesis cutánea en respuesta a la luz solar, es esencial para la salud durante toda la vida 1,2.

En el presente trabajo, teniendo en cuenta ciertas características clínicas y bioquímicas hemos encontrado; que, con respecto a la edad, numerosos autores reportan que la edad avanzada se asocia a una mayor prevalencia de hipovitaminosis D 16,17. En este trabajo, no se encontró diferencias en edad ni en su estado de pre o posmenopausia. Al contrario, valores inferiores a 8,1 ng/ml de vitamina D, deficiencia severa se encontró en mujeres pre-menopáusicas.

La presión arterial sistólica determina su vinculación a la vitamina D a través del mecanismo de modulación del sistema renina angiotensina, registrando un aumento de la presión arterial sistólica con el déficit de la misma18,19.

Con respecto al dosaje de glucosa en sangre; numerosos estudios dirigidos a investigar la asociación entre la hipovitaminosis D y el riesgo a desarrollar diabetes, van en el mismo sentido y muestran una mayor incidencia de Diabetes en pacientes con hipovitaminosis D 14,15.

En el presente trabajo se halló diferencias significativas en la concentración de glucosa, donde la población con deficiencia de vitamina D presentaba valores más elevados.

Por otra parte; los datos obtenidos en este trabajo de investigación con respecto a las concentraciones de Tg y col HDL, se encuentran en concordancia con lo establecido por autores como Vogt y col, cuyos resultados hablan de la asociación de hipovitaminosis D con un característico perfil aterogénico, donde existen niveles elevados de TG o VLDL, con presencia de LDL pequeña y densa y la concentración de col-HDL disminuida20. Dado que el cociente TG/col-HDL fue propuesto para identificar indirectamente la presencia de LDL pequeña y densa.

Similar perfil, encuentran otros autores, en individuos con obesidad abdominal y con sobrepeso, donde amplían este conocimiento previo y hablan de la asociación entre la hipovitaminosis D y una dislipidemia aterogènica18,21.

Es bien sabido que la obesidad, y en particular la obesidad abdominal, es uno de los principales factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares y sus complicaciones16.

La prevalencia de la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas y, según los datos de la Organización Mundial de la

Salud, el número de individuos con sobrepeso está aumentando continuamente. Recientemente se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D se ha asociado con la obesidad y otros componentes del síndrome metabólico (alteración del metabolismo de la glucosa, dislipidemia, hipertensión) y que los pacientes obesos a menudo tienen bajos niveles de 25-hidroxivitamina D. Por otro lado, la deficiencia de vitamina D contribuye a la acumulación de grasa18,19. El tejido adiposo se considera ahora un órgano endocrino activo que libera una variedad de adipocinas, incluyendo leptina sérica y adiponectina. Se sabe que el desequilibrio adipocínico está asociado con el síndrome metabólico. Ahora es un hecho aceptado que los seres humanos obesos generalmente tienen bajo vitamina D. Varias vías vinculan la obesidad y la deficiencia de vitamina D. En primer lugar, las personas obesas con estilo de vida sedentario tienen una exposición limitada a la luz solar e incluso bajo la radiación ultravioleta que parecen haber disminuido la síntesis de pre-vitamina D en la piel 18,19.

Por otro lado, la acumulación y almacenamiento de 25 (OH) D en el tejido adiposo conduce a una disminución del nivel de 25 (OH) D circulante y su catabolismo mejorado en el tejido adiposo convirtiendo 25 (OH) D a 24, 25-dihidroxivitamina D, el metabolito biológicamente inactivo19.

Curiosamente, Drincic y col., mostró que no sólo la cantidad elevada de masa grasa, sino incluso el tamaño total del cuerpo podrían estar vinculados con un bajo nivel de 25-hidroxivitamina D22.

Todo esto se relaciona con los hallazgos de autores sobre la relación que existiría entre la obesidad abdominal y la disminución de la vitamina D19-24.

En el presente trabajo, llevado a cabo en el nosocomio privado en la ciudad de Encarnación Paraguay, encontramos una fuerte correlación inversa de la concentración de vitamina D y circunferencia de cintura, pero no se encontró correlación con el IMC ni con el síndrome metabólico.

Para poder evaluar más a fondo este hallazgo decidimos dividir a esta población de mujeres entre aquellas con y sin obesidad abdominal. Encontramos que todas las mujeres con deficiencia severa de hipovitaminosis D tenían obesidad abdominal, que más de la mitad de esta población tenía obesidad abdominal y niveles bajos de vitamina D, insuficientes. En esta población las mujeres con obesidad abdominal tienen 5 veces más riesgo de hipovitaminosis D de aquellas que tienen circunferencia de cintura < a 88 cm.

En esta población 3 de 4 mujeres presentan hipovitaminosis D, en la que un 38 % eran mujeres pre-menopáusicas y 39 % pos-menopáusicas. Estas cifras alarmantes, conllevan a expandir el espectro de abordaje de las consecuencias de la hipovitaminosis D, no sólo las óseas sino también las relacionadas con sus acciones no clásicas. De ahí que es preciso que se lleven a cabo un mayor número de investigaciones que determinen si existe una asociación directa entre los niveles séricos de vitamina D y el riesgo a padecer otras patologías; sobre todo en países latinoamericanos, donde la prevalencia de diferentes factores de riesgo cardiovascular está alcanzando cifras alarmantes.

BIBLIOGRAFÍA

01. **Puche RC.** Sobre la prevalencia de hipovitaminosis D en Argentina. MEDICINA. 2015; 75: 183-186.
02. **Sanchez A.** Vitamina D. Actualización.Rev. Med Rosario. 2010; 76: 70-87.
03. **Holick MF, Garabedian M.** Vitamin D, photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism. 6th ed. Washington, DC, American Society of Bone and Mineral Research. 2006; 129-137.
04. **Binley N, Ramamurthy R, Krueger D.** Low Vit. D Status: Definition, prevalence, Consequences and Correction. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010; 39 (2) : 287 – 301
05. **Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL**. Perspective. How many Women have osteoporosis? J Bone Miner Res.1992; 7: 1005-1010.
06. **Sanchez A, Puche R, Zeni S y col.** Papel del calcio y la vitamina D en la salud ósea. Rev. Esp. Enfermedades metabólicas óseas. 2002; 11:201-17(Parte I). 2003; 12:14-29 (Parte II)
07. **Shulze M, Linseisen J, Kroke A, Boeing H.** Macronutrientets, Vitamin, and Mineral Intakes in the EPIC-Germany Cohorts. Annals of Nutrition and Metabolic. 2001;45 :181-189
08. **Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I.** Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. Am J Clin Nutr. 2008; 88:500.
09. **Diaz S, Vernet N, Paladini A, Fuenzalida H, Deferrari G, Booth C.R, Cabrera S, Casiccia C, Dieguez M, Lovengren C, Pedroni J, Rosales A, V. R. Salovic.** Availabilityof vitamin D photo conversión weighted UV radiation in southerm South America. Photochem, Photobiol Sci. 2011;1854.
10. **Bikle D, Adans J, Christakos S.** Vitamina D;Production, Metabolism; mechanism of action, and clinical requerements. En primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 7ma edicion. Washington D,C, y Soc. Bone Mineral Res. 2008;141-9
11. **Arévalo C, Núñez M, Barcia R, Sarandria P, Miyazato M.** Déficit de Vitamina D en mujeres adultas de la Ciudad de Buenos Aires. Medicina. 2009 ; 69: 6.
12. **Aquino A, Ojeda A, Colman N, Yinde Y, Acosta ME, Acosta Colmán , Duarte M.** Déficit de vitamina D en pacientes post-menopáusicas y su relación con el metabolismo fosfocálcico y la osteoporosis. Departamento de Reumatología, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción Paraguay .IIInstituto de Investigación de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Asunción Paraguay. Inst. Investig. Cienc.Salud. 2013; 12 (1).
13. **Sanchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E.** Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2013; 50 (2) :140-156
14. **Heaney R, Dowell MS, Hale CA, Bendich A.** Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hidroxi vitamin D. J Am Coll Nutr. 2003; 22 :142-146

15. **Querales M, Cruces I, Rojas S.** Deficiencia de vitamina D: ¿Factor de Riesgo de Síndrome Metabólico? Rev. Med. Chile. 2010; 138: 1312 – 1318.
16. **Botet, JP.** Vitamina D. ¿Un nuevo factor de riesgo cardiovascular? 2.010; 22 (2): 72 – 78.
17. **Holick, MF.** Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. Drugs and Againg. 2007; 24(12):1017-1029.
18. **Karanova,T.** Serum 25 (OH) and Adipokinas levels in people with abdominal obesity.J Steroid Biochem Mol Biol. 2013; 346:1169.
19. **Jeong HY, Park KM, Lee MJ, Yang DH, Kim SH, Lee SY.** Vitamin D and Hypertension. Electrolyte Blood Press. 2017; 15(1):1-11.
20. **Vogt S, Baumert J, Peters A,Thorand B, Scragg R.** Efecto de la circunferencia de la cintura sobre la asociación entre 25-hidroxivitamina D y los lípidos séricos. Presse Med. 2013; 42(10):1334-1342.
21. **Wagner A, Perez A, Calvo F.** Apolipoprotein B Identifies dislipidemia phenotypes associated with cardiovascular risk in normocholesterolemic tipo 2 Diabetic patients. Diabetes Care. 1999; 22: 812-817
22. **Drincic A, Armas L, Diest E, Heaney R.** Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status in obesity. Obesity: Silver Spring. 2012; 20(04): 1444–1448.
23. **Miñambres I.** Hipovitaminosis D. Relación con el síndrome metabólico y sus componentes. Med Clin. 2013; 5 (1):111-148.
24. **Pinkas J, Bojar I, Gujski M, Bartosińska J, Owoc A, RaczkiewiczD.** Serum lipid, vitamin D levels, and obesity in perimenopausal and postmenopausal women in non-manual employment. Med Sci Monit. 2017; 21 (23): 5018-5026.

La bioquímica endocrinológica acompaña cada momento de tu vida.

Tu bienestar
nuestro mejor resultado

INNOVAMOS EN LA SECUENCIACIÓN PARA EL ESTUDIO DEL NÓDULO TIROIDEO

Ampliamos nuestro panel NGS, elevando la precisión diagnóstica para la evaluación y tratamiento del nódulo tiroideo.

Docencia e investigación, contínua participación científica y renovación tecnológica.

Un laboratorio con profesionales ocupados en su bienestar.

TCbà
CENTRO DE DIAGNÓSTICO
LABORATORIO

LACbà
LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS BUENOS AIRES

ALMAGRO	BARRIO NORTE	CABALLITO	MICROCENTRO	URQUIZA
Salguero 560	Av. Santa Fe 3373 4° D	Hidalgo 568	Suipacha 570 4° A	Av. A. Thomas 2681
Tel.: 4860-1000	Tel.: 4821-2564	Tel.: 4903-9777	Tel.: 4326-2036	Tel.: 4521-7872

SALK
CENTRO DE DIAGNÓSTICO
LABORATORIO

Directores asociados: Dr. Claudio Aranda - Dra. Adriana Oneto.

RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Trabajo Original

Variación estacional de los niveles de vitamina D y su relación con la obesidad en una población de embarazadas de alto riesgo en Buenos Aires

GIACOIA EG[A], COSTANZO PR[B], MANSUR JL[C]

[a] Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Hospital Nacional Prof. A. Posadas. [b] Consultorios de Investigación Clínica Endocrinológica y del Metabolismo Óseo (CICEMO) [c] Centro de Endocrinología y Osteoporosis La Plata

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 13 de mayo de 2019
Aceptado el 1 de julio de 2019

Palabras clave:
Embarazo alto riesgo
Vitamina D
Obesidad
Invierno

R E S U M E N

Introducción: La prevalencia de obesidad es alta en el embarazo y puede modificar los valores de 25OHD. La obesidad y la deficiencia de 25OHD tienen consecuencias materno-fetales. En Argentina existe una gran variación estacional de 25OHD.
Objetivo: Comparar niveles de vitamina D en embarazadas de alto riesgo en tercer trimestre teniendo en cuenta variación estacional (invierno-verano) y el IMC.
Materiales y Métodos: Estudio de corte transversal donde se evaluaron pacientes con embarazo de alto riesgo en tercer trimestre. Se consideró alto riesgo la presencia de: disfunción tiroidea, diabetes pregestacional, hipertensión inducida por el embarazo o diabetes gestacional. Variables analizadas: edad, semana de embarazo, IMC, estación del año (invierno/verano) y 25OHD (D2 +D 3) Se consideró obesidad con IMC: ≥ 30 kg/m2. Según niveles de 25OHD, se clasificó en: deficiencia severa: ≤10 ng/ml, deficiencia: 10.1-19.9 ng/ml, insuficiencia: 20-29.9 ng/ml y suficiencia ≥30 ng/ml.
Resultados: 60 mujeres embarazadas 30±6.3 años. Los valores de 25OHD fueron más bajos en invierno (n=19) vs verano (n=41) 10.7±3.5 vs 26.3±8.2 ng/ml (p<0.0001), con mayor deficiencia severa en invierno vs verano: 47.4% vs 2.5% (p<0.0001). Las mujeres obesas (n=22) tuvieron menor 25OHD vs no obesas (n=38): 18±0.91 vs 23.4±10.3 ng/ml (p=0.004) y esto fue independiente de la estación del año: obesas/invierno vs no obesas/invierno: 8.9±1.4 vs 11.8±3.9 ng/ml (p=0.003) y obesas/verano vs no obesas/verano: 22.2±7.9 vs 28.7±7.6 ng/ml (p=0.01).
Conclusiones: Las embarazadas de alto riesgo obesas, en tercer trimestre y durante el invierno deben ser considerados de muy alto riesgo para el déficit de vitamina D.

*Autor para correspondencia: dragiacoia@gmail.com

Keywords:
High-risk pregnant
Vitamin D
Obesity
Winter

ABSTRACT

Obesity is a risk factor for vitamin D deficiency and both determine to maternal-fetal pathologies. In our country there is a wide seasonal variation of vitamin D levels.

Aim: To evaluate the relationship between vitamin D levels, season and body mass index (BMI) in high-risk pregnant.

Method: Cross-sectional study, patients were evaluated in the third trimester of pregnancy. It was considered: age, week of pregnancy, BMI, season and 25OHD measurement Obesity was defined: BMI ≥30 kg/m2. Vitamin d status was classified as: severe deficiency: ≤10 ng/ml, deficiency: 10.1-19.9 ng/ml, insufficiency: 20-29.9 ng/ml and sufficiency ≥30 ng/ml.

Results: 60 pregnant of 30.1±6.3 years, in third trimester (31.2±4.3 weeks) were included. 25OHD values were lower in winter (n=19) vs summer (n=41): 10.7±3.5 vs 26.3±8.2 ng/ml (p<0.0001). According 25OHD in winter vs summer, patients with severe deficiency: 47.4% vs 2.5% (p<0.0001), deficiency: 94.7% vs 17.1% (p<0.0001), **insufficiency**: 100% vs 61% (p=0.001). No patients had levels of sufficiency in winter vs 39% in summer. Obese patients (n=22) had lower levels of 25OHD vs non-obese (n=38): 18.0±9.1 vs 23.4±10.3 ng/ml (p=0.04). According to BMI and season, obese had lower 25OHD compared with non-obese in winter: 8.9±1.4 vs 11.8±3.9 ng/ml (p=0.03), and summer: 22.2±7.9 vs 28.7±7.6 ng/ml (p=0.01)

Conclusions: High-risk pregnant in the third trimester have significantly lower vitamin D in winter than in summer and in obese than in non-obese. Patients with obesity in winter should be considered high risk of vitamin D deficiency.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de obesidad es alta en el embarazo, se estima que el 30% de las embarazadas presentan un índice de masa corporal (IMC) >30 kg/m2 lo cual provoca consecuencias materno-fetales como: macrosomía, anormalidades congénitas, parto por cesárea, hipertensión arterial, entre otras1-4. En Argentina, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 29.4% de los adultos, incluyendo mujeres en edad fértil, son obesos siendo el 3er país en frecuencia de mayor índice de obesidad en América Latina. Además de las consecuencias materno-fetales referidas, la presencia de obesidad en el embarazo, podría influir negativamente en los niveles de vitamina D y la deficiencia de esta hormona también se asocia a numerosas comorbilidades en la madre y el feto. Existe una relación inversa entre el status de vitamina D y el tejido adiposo, a mayor presencia de tejido adiposo materno, mayor tejido adiposo neonatal y menor biodisponibilidad de la vitamina D1,5,6. Otro de los factores que puede influenciar los niveles maternos de vitamina D es la exposición a la radiación UV, en Argentina existe una gran variabilidad estacional en la disponibilidad de radiación UV, esto determina que la prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres jóvenes de Buenos Aires, es de 42.6%, con mayor impacto en los meses de invierno y menor en los de verano7-9. Por lo tanto nuestro objetivo fue analizar en una población de embarazadas de alto riesgo en su tercer trimestre, la variación estacional de la 25-hidroxivitamina D (25OHD) y su relación con el IMC, en Buenos Aires con una latitud de 34.5° sur.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de corte transversal, se incluyeron mujeres de raza blanca cursando tercer trimestre de embarazo que concurrieron a control de salud en consultorio de endocrinología adultos de "embarazo y alto riesgo" desde junio 2013 a julio 2014 del Hospital Posadas y con al menos 2 años de residencia en Buenos Aires (34,5º latitud sur). Se definió embarazo de alto riesgo por la presencia de: disfunción tiroidea, diabetes pregestacional, hipertensión inducida por el embarazo o diabetes gestacional. Criterios de exclusión: uso de suplementos de vitamina D, malabsorción intestinal, insuficiencia renal, hepática o cualquier patología asociada y/o consumo de medicación que determine riesgo de deficiencia de vitamina D.

Se consideraron las siguientes variables: edad, semana de embarazo, peso (kg) y talla (m) en balanza con altímetro, estación del año (invierno/verano) de la extracción para medición de 25OHD. Las pacientes no recibieron suplemento con vitamina D en los trimestres anteriores.

Se obtuvieron muestras de sangre entre las 0800 y las 0900 horas a.m. con 8 hs de ayuno previo para medir: 25OHD. La 25OHD fue medida por quimioluminiscencia (LIAISON) DiaSorin, coeficiente de variación intraensayo< 8% y coeficiente de variación interensayo 13,2%10. Se realizó cálculo del índice de masa corporal (IMC) según la fórmula: peso (kg)/talla(m2) y se definió obesidad con IMC: ≥30 kg/m2. Según el nivel de 25OHD, se clasificó en: deficiencia severa: ≤10 ng/ml, deficiencia: 10.1-19.9 ng/ml, insuficiencia: 20-29.9

ng/ml y suficiencia ≥30 ng/ml.
Los voluntarios que participaron de este estudio firmaron consentimiento informado y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética hospitalario.
Análisis estadístico: los datos fueron analizados utilizando Instat Statistical Software (GraphPad, versión 3.01, San Diego, CA); se utilizaron como test estadísticos: test de t para muestras no apareadas, Chi cuadrado y regresión linear. Los datos se presentan como X±DE. Se consideró significativo un valor de $p<0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 60 mujeres embarazadas de 30.1±6.3 años, en tercer trimestre (31.2±4.3 semanas). Los valores de 25OHD fueron menores en invierno (n=19) versus verano (n=41): 10.7±3.5 versus 26.3±8.2 ng/ml ($p<0.0001$), respectivamente; no se observaron diferencias en edad, semana de embarazo e IMC entre las embarazadas con medición de vitamina D en invierno y en verano (Tabla I).
Comparando los niveles de 25OHD en invierno versus verano, la prevalencia de pacientes con deficiencia severa fue: 47.4% versus 2.5% ($p<0.0001$), deficiencia: 94.7% versus 17.1% ($p<0.0001$) e insuficiencia: 100% versus 61% ($p=0.001$), respectivamente. Ningún paciente tuvo niveles de suficiencia en invierno y 39% en verano.
Las pacientes obesas (n=22) tuvieron menores niveles de 25OHD que las no obesas (n=38): 18.0±9.1 versus 23.4±10.3 ng/ml ($p=0.04$), respectivamente (Tabla II).
Al analizar según IMC y estación del año, las obesas tuvieron menor 25OHD en comparación con no obesas tanto en invierno: 8.9±1.4 versus 11.8±3.9 ng/ml ($p=0.03$), como en verano: 22.2±7.9 versus 28.7±7.6 ng/ml ($p=0.01$), respectivamente.(Figura I)
Se halló una correlación negativa entre IMC y 25OHD en verano ($r:-0.24$, $p=0.028$), no se halló correlación entre IMC y 25OHD en invierno.
Al evaluar el porcentaje de pacientes con niveles de 25OHD <20 ng/ml según estación e IMC, en verano se encuentran diferencias significativas entre obesas y no obesas: 33.3% versus 7.7% ($p=0.049$), respectivamente; en invierno no se hayan diferencias: 100% versus 91.6%, respectivamente. Al evaluar el porcentaje de pacientes con niveles de 25OHD <30 ng/ml no se observan diferencias en invierno ni en verano entre pacientes obesas y no obesas.

DISCUSIÓN

Tanto la obesidad materna como el déficit de vitamina D en el embarazo están asociados a numerosas comorbilidades en la madre: diabetes gestacional, pre eclampsia, bajo peso al nacer, parto pretérmino y en el feto: consecuencias musculoesqueléticas, mayor riesgo de distrés respiratorio e insulinoresistencia1,6,11-14. Pocos estudios relacionan los niveles de vitamina D con el embarazo de alto riesgo.
En Argentina existe una variación estacional importante en los niveles de 25OHD por diferencias en la disponiblidad de radiación UV, por ello el objetivo de este estudio es tener en cuenta estos factores como posibles determinantes de deficiencia de vitamina D, en una población que concurre al consultorio de endocrinología por embarazo de alto riesgo en su tercer trimestre.
Al estudiar la población incluida en este estudio, observamos una mayor deficiencia de vitamina D en mujeres embarazadas con obesidad en comparación con las normopeso independientemente de la estación del año analizada.
La presencia de obesidad en la mujer embarazada es un factor de riesgo de deficiencia de vitamina D. Las mujeres obesas embarazadas tienen menores niveles de vitamina D y por consiguiente transfieren al feto menor 25OHD que las mujeres normopeso, por cada 1 kg/m2 de IMC materno, la 25OHD disminuye 0.40 ng/ml en la madre y 0.26 ng/ml en el bebé, de esta manera la variación en los niveles de 25OHD en sangre de cordón dependen de la obesidad y de otros factores como la edad materna y la adiposidad neonatal1. Challier et al encontraron mayor estímulo macrofágico, con aumento de los mediadores de inflamación a nivel placentario en pacientes embarazadas obesas, que explicarían el menor pasaje transplacentario de la 25OHD y menor metabolismo a 1,25(OH)2D315.
En semana 28 de embarazo se observó que a mayor IMC materno menores fueron los niveles de 25OHD, situación que se exacerbó en los meses de invierno. Por otra parte las embarazadas con obesidad podrían requerir diferentes dosis de sustitución16. Wortman et al señalan la mayor liposolubilidad de la 25OHD en mujeres obesas no embarazadas, con mayor secuestro en el tejido adiposo y menor biodisponibilidad concluyendo que las obesas pueden requerir mayor dosis de sustitución5,15-17. Burris et al compararon los niveles de 25OHD de las pacientes que habían recibido suplementos pre embarazo y las que no. Las que no recibieron y tenían sobrepeso tenían mayor porcentaje de deficiencia de 25OHD que las normopeso, pero esto no ocurría en las mujeres de raza negra18.
Además de la obesidad en el embarazo, es importante el peso preconcepcional en relación a los niveles de 25OHD durante el embarazo. Un estudio comparó los niveles de 25OHD en semana 36-38 según el peso de las embarazadas preconcepción, incluyeron 33 mujeres con normopeso (IMC: 22±1.8 kg/m2) y 15 obesas (IMC: 35.5±4.1 kg/m2), las embarazadas con normopeso tenían mayores niveles de 25OHD que las obesas pero sin diferencia significativa16. Bodnar et al estudiaron una cohorte de 398 mujeres pre gestacionales, 53% con normopeso, 22% con sobrepeso y 21% obesas y correlacionaron el IMC pregestacional con los niveles de 25OHD y encontraron una relación inversa, a menor IMC, mayores niveles de 25OHD, un IMC de 28 kg/m2 comparado con uno de 22 kg/m2 pre-concepción determinaba 1.4 veces más de riesgo de deficiencia de 25OHD y comparado con un IMC de 34 kg/m2, 2.1 veces más riesgo de deficiencia. Las mujeres obesas tenían niveles más bajos de 25OHD entre la semana 4 a 22 según raza/etnia pero sin relación con otros factores como estación del año, edad

materna, uso de multivitamínicos, edad gestacional y actividad física realizada antes del embarazo. La adiposidad medida cercana a la concepción predijo niveles de 25OHD19.

La IOM en el 2009 recomienda ganancia de peso según IMC antes del embarazo IMC < 18.5 kg/m2: aumento de 12.5 a 18 kg, IMC 18.5 a 24.9 kg/m2: aumento de 11.5 a 16 kg, IMC de 25 a 29.9 kg/m2: aumento de 7 a 11.5 kg y con un IMC ≥a 30 kg/m2: aumento de 5 a 9 kg, a pesar de dichas recomendaciones el 55% de las embarazadas ganan más peso que lo recomendado.

Se han propuesto diferentes maneras de valoración de obesidad durante el embarazo, teniendo en cuenta que el peso depende de otros factores intrínsecos al embarazo: peso fetal, placenta, líquido amniótico, etc. En Argentina, en el año 2009 Calvo et al realizan un estudio para determinar la ganancia de peso y el IMC, analizando la curva Rosso Mardones en América Latina, que define categorías de status nutricional basado en peso/talla, expresado en % de peso, pero critican éste análisis ya que toman puntos de cortes basados en riesgo de resultados adversos neonatales por percentilos del feto y sin considerar el estado nutricional de la madre20. Las recomendaciones de la IOM (Instituto de Medicina) sobre la ganancia de peso según el IMC pre-concepción no considera el peso proporcionalmente a la talla. La autora realiza un estudio prospectivo de 1439 mujeres embarazadas sanas de diferentes regiones de la Argentina, donde toma medidas antropométricas a lo largo del embarazo con centilos de curvas según peso e IMC. El patrón de ganancia de peso que ellos observan es similar a otros reportes, con menor ganancia en las primeras semanas de embarazo y pico de ganancia entre las semanas 20 a 24, disminuyendo lentamente al finalizar el embarazo20. Dicho trabajo valora la medición del IMC para estimar la ganancia de peso durante la gestación.

En un estudio realizado por Mac Kinney et al observó que en las mujeres en edad reproductiva el 54% presentó deficiencia de vitamina D y las mujeres hispánicas tenían menores niveles que las blancas pero más que las negra21. Otros determinantes de los niveles de vitamina D, además de la raza y la presencia de obesidad, son: la estación del año, la latitud, la edad, el uso de pantallas solares, vestimenta. La estación del año tiene una gran influencia en el status de vitamina D, fundamentalmente en zonas geográficas alejadas del ecuador, en meses de invierno la radiación UVB disminuye y por lo tanto afecta el metabolismo de la previtamina D3 a colecalciferol en la piel9,15,21-24. Buenos Aires se encuentra a 34.5º de latitud sur y hay evidencia de una gran variación estacional de vitamina D en mujeres en edad fértil7.

En este estudio encontramos una variación estacional en los niveles de vitamina D de mujeres embarazadas en el tercer trimestre, con valores significativamente inferiores en invierno. La proporción de pacientes con deficiencia severa, deficiencia o insuficiencia de vitamina D es significativamente mayor en invierno, ninguna paciente tuvo en invierno valores de suficiencia de 25OHD.

La presencia de deficiencia de vitamina D en mujeres obesas fue independiente de la estación en la que se realizó la extracción (verano o invierno). Al evaluar los porcentajes de embarazadas obesas versus no obesas con valores de 25OHD < a 20 ng/ml, se encuentra una diferencia estadísticamente significativa, en verano, lo cual infiere que el factor obesidad impacta de manera negativa sobre los niveles plasmáticos de 25OHD.

Considerando que en el invierno el 100% de las embarazadas obesas presentan déficit de 25OHD, se debería evaluar su sustitución de rutina en este grupo de pacientes.

Wortsman et al al comparar los niveles de 25OHD alcanzados luego de una exposición solar UVB de 27 mj/cm2 en mujeres con obesidad versus normopeso, encontró que aquellas con obesidad tenían menor concentración de 25OHD: 6.7±1.4 vs 15.3±2.1 ng/ml, respectivamente. No encontraron diferencias en los niveles alcanzados del precursor 7 dehydrocolesterol y el porcentaje de conversión fue similar en ambos grupos5.

En un estudio, prospectivo, observacional, realizado en Noruega (latitud 50-71 Norte) donde se incluyeron 202 mujeres embarazadas, se encontraron mayores niveles de 25OHD en los meses de junio a septiembre (verano) y menores niveles de diciembre a marzo (invierno), no encontraron relación entre 25OHD y el IMC en la semana 14-16 de embarazo. La variación de calcidiol fue de 20 a 120% mayor en los meses de verano que en el invierno25.

En nuestro estudio las embarazadas obesas presentaron en su tercer trimestre mayor deficiencia de 25OHD con riesgo de déficit severo en los meses de invierno, situación que podría verse favorecida por el aumento de prevalencia de la obesidad pregestacional, una ganancia de peso mayor a la esperada para su trimestre de embarazo, niveles de insuficiencia/deficiencia de 25OHD debido a mayor cantidad de tejido adiposo, escasa exposición solar y el incremento de la hipovitaminosis D en nuestra población de origen multifactorial.

CONCLUSIONES

Las pacientes con embarazo de alto riesgo evaluadas en el tercer trimestre tienen valores de 25OHD significativamente más bajos en invierno que en verano y en obesas que en no obesas. La asociación de menores valores de 25OHD con obesidad se mantiene independientemente de la estación evaluada. Las pacientes con obesidad y durante el invierno deben ser considerados de muy alto riesgo de déficit de vitamina D. Se requieren estudios que evalúen el impacto sobre la salud materno-fetal de la suplementación con vitamina D en estos casos.

Tabla I: Variación estacional de niveles de vitamina D en mujeres con embarazo de alto riesgo en el tercer trimestre de embarazo

	Invierno (n:19)	Verano (n:41)	p
Edad (años)	29.2 +/- 7.1	30.5 +/- 6.0	0.48
Semana	30.4 +/- 4.6	31.6 +/- 4.2	0.35
IMC (kg/m^2)	27.4 +/-7.1	28.5 +/- 7.2	0.56
25OHD (ng/ml)	10.7 +/-3.5	26.3 +/-8.2	< 0.0001

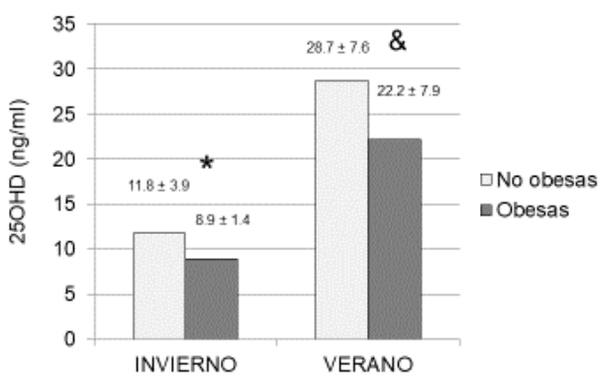
IMC: índice de masa corporal, 25OHD: 25-hidroxivitamina D (D2+ D3)

Tabla 2: Comparación de niveles de vitamina D según IMC (obesas versus no obesas)

	No obesas	Obesas	P
Edad (años)	30.3 +/- 6.3	30.0 +/- 6.5	0.66
Semana	30.7 +/- 4.7	32.1 +/- 3.3	0.2
IMC (kg/m^2)	24.0 +/- 3.3	35.5 +/- 6.0	< 0.0001
25OHD (ng/ml)	23.4 +/- 10.2	18 +/- 9.1	0.04

IMC: índice de masa corporal, 25OHD: 25-hidroxivitamina D (D2+ D3)

Figura I:
Comparación de niveles de vitamina D según IMC y estación del año.



25OHD: 25-hidroxivitamina D. * p=0.03; & p=0.01

BIBLIOGRAFÍA

01. **Josefson JL, Feinglass J, Rademaker AW, Metzger BE, Zeiss DM, Price HE, Lagman CB**. Maternal obesity and vitamin D sufficiency are associated with cord blood vitamin D insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 2013;98:114-9.
02. **Hollis BW, Wagner CL.** Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. Calcif Tissue Int 2013;92:128-39.
03. **Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM**. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:3517-22.
04. **Sánchez A, Oliveri B, Mansur JL, Fradinger E.** Guía FASEN Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. Rev Arg Endrocrinol Metab 2013;50:140-57.
05. **Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF.** Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr 2000;72:690-3.
06. **Josefson JL, Reisetter A, Scholtens DM, Price HE, Metzger BE, Langman CB, HAPO** Study cooperative research group. Maternal BMI associations with maternal and cord blood vitamin D levels in a north American subset of hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study participants. PloS One 2016;11:e0150221
07. **Costanzo PR, Elias NO, Kleiman Rubinsztein J, García Basavilbaso NX, Piacentini R, Salerni HH.** Variaciones estacionales de 25(OH) vitamina D en jóvenes sanos y su asociación con la radiación ultravioleta en Buenos Aires. Medicina (B Aires) 2011;71:336-42.
08. **Ladizesky M, Oliveri B, Mautalen CA.** Niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D en la población normal de Buenos Aires. Medicina (B Aires) 1987;47:268-72.
09. **Fassi J, Russo Picasso MF, Furci A, Sorroche P, Jáuregui R, Plantalech L.** Variaciones estacionales de 25-hidroxivitamina D en jóvenes y ancianos de la ciudad de Buenos Aires. Medicina (B Aires) 2003;63:215-0.
10. **Fuentes AM, Fierro MF, Perharic C, Drnovsek M, Ercolano M, Glikman P.** Medición de 25-hidroxivitamina D sérica: comparación de dos inmunoensayos Rev Arg Endocrin Metab 2007;47:1-7.
11. **Vellinga A, Zawiejska A, Harreiter J, Buckley B, Di Cianni G, Lapolla A, Corcoy R, Simmoms D, Adelantado JM, Damm P, Desoye G, Devlieger R, Hill D, Kautzky-Willer A, Klemetti M, Mathiesen E, Rebollo P, Snoek F, Tikkanen M, Timmerman D, van Assche A, van Poppel M, Wender-Oegowska E, Dunne F.** Associations of body mass index (maternal BMI) and gestational diabetes mellitus with neonatal and maternal pregnancy outcomes in multicentre European Database (diabetes and pregnancy vitamin D and lifestyle intervention for gestational diabetes mellitus prevention). ISRN Obes 2012;2012:424010.
12. **Overcash RT, Yvette Lacoursiere D.** The Clinical Approach to Obesity in Pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2014;57:485-500.
13. **Joergensen JS, Lamont RF, Torloni MR.** Vitamin D and gestational diabetes: an update. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2014;17:360-7.
14. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911-30.
15. **Challier JC, Basu S, Bintein T, Minium J, Hotmire K, Catalano PM, Hauhuel-de Mouzon S.** Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. Placenta 2008;29:274-81.
16. **Overcash RT, Hull AD, Moore TR**, LaCoursiere DY. Early second trimester weight gain in obese women predicts excessive gestational weight gain in pregnancy. Matern Child Health 2015;19:2412-8.
17. **Andreassen TK.** The role of plasma-binding proteins in the

cellular uptake of lipophilic vitamins and steroids. Horm Metab Res 2006;30:279-90.

18. **Burris HH, Thomas A, Zera CA, McElrath TF.** Prenatal vitamin D use and vitamin D status during pregnancy, differences by race and overweight status. J Perinatol 2015;35:241-5.
19. **Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM, Simhan HN.** Prepregnancy obesity predicts poor vitamin D status in mothers and their neonates. J Nutr 2002;137:2437-42.
20. **Calvo EB, López LB, Del Valle Balmaceda Y, Poy MS, González C, Quintana L, Cámera K, Barrientos E, Berlingueres S, Garciarena S.** Reference charts for weight gain and body mass index during pregnancy obtained from a healthy cohort. J Matern Fetal Neonatal Med 2009;22:36-42.
21. **McKinney K, Breitkopf C, Berenson AB.** Association of race, body fat and season with vitamin D status among young women: a cross-sectional study. Clin Endocrinol (Oxf) 2008;69:535-41.
22. **Webb AR, Holick MF.** The role of sunlight in the cutaneous production of vitamin D3. Annu Rev Nutr 1998;8:375-99.
23. **Bärebring L, Schoenmakers I, Glantz A, Hulthén L, Jagner A, Ellis J, Bärebring M, Bullarbo M, Augustin H.** Vitamin D status during pregnancy in multi-ethnic population-representative Swedish cohort. Nutrients 2016;8:E655.
24. **Baggerley CA, Cuomo RE, French CB, Genland CF, Gorham ED, Grant WB, Heaney RP, Holick MF, Hollis BW, McDonell SL, Pittaway M, Seaton P, Wagner CL, Wunsch A.** Sunlight and Vitamin D: Necessary for public health. J Am Coll Nutr 2015;34:359-65.
25. **Godang K, Froslie KF, Henriksen T, Qvigstad E, Bolerslev J.** Seasonal variation in maternal and umbilical cord 25(OH) vitamin D their associations with neonatal adiposity. Eur J Endocrinol 2014;170:609-17.

Familia DBI

Líder en Antihiperglucemiantes

DBI
METFORMINA 500 mg
Antihiperglucemiante

Presentaciones
Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos

DBI
METFORMINA Solución
La primera solución en antihiperglucemiantes

Presentaciones
Envases conteniendo 150 y 500 ml de solución oral

DBI AP 500
METFORMINA 500 mg
La absorción programada en 500 mg

Presentaciones
Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos de acción prolongada

DBI AP
METFORMINA 850 mg
El Antihiperglucemiante Oral de excelencia tecnológica

Presentaciones
Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos de acción prolongada

DBI AP FORTE
METFORMINA 1 g
La primera Metformina de 1 g de Absorción Programada

Presentaciones
Envases conteniendo 30, 60 y 100 comprimidos recubiertos de acción prolongada

PRODUCTO EN PAMI

Producto en IOMA

VALE+ SALUD

Recetario Solidario

RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Trabajo Original

Niveles de vitamina D en pacientes asistidos en Centros de Salud Pública de la provincia de La Pampa (Argentina)

OLIVARES J L[1], BELMONTE V[2], EPPLER G[3], OLIVARES M G[4], BEIERBACH N[3]

Servicio de Endocrinología y Diabetes y Facultad de Ciencias exactas y Naturales de la UNLPam[1], Cátedra de Estadística de la Facultad de Agronomía de UNLPam [2], Laboratorio Central del Hospital Dr. Lucio Molas [3], Residencia de Clínica Médica del Hospital Dr. Lucio Molas (Santa Rosa, La Pampa) [4].

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 24 de junio de 2019
Aceptado el 26 de agosto de 2019

Palabras clave:
Déficit de vitamina D
Quimioluminiscencia
Atención primaria
Grupos de riesgo
Costo- efectividad

R E S U M E N

El objetivo fue evaluar el estatus de vitamina D (VD) en relación con la estación del año en pacientes asistidos en Centros de Salud Pública de la provincia de La Pampa mediante un estudio retrospectivo al período 01/01/17-31/12/17. Se determinó la concentración de VD por Quimioluminiscencia en 1333 pacientes, (1148 mujeres y 185 hombres) entre 18-94 años de edad. Se clasificó la concentración de VD en Deficiencia (<20 ng/ml); Insuficiencia (20-29 ng/ml) y Suficiencia (≥30 ng/ml) de acuerdo a los criterios de Endocrine Society y guías de FASEN) y se lo relacionó con estación del año, género, edad y Zona Sanitaria. Se empleó un programa estadístico InfoStat versión 2017 considerando relación estadística significativa $p<0.05$.

El 79% de los pedidos provinieron de Centros de Atención Primaria de la Salud y 21% de especialistas. Del 43.8 a 62.5% del género femenino y 36 a 63.6% del Masculino presentaban Deficiencia de VD en las Zonas Sanitarias. Se encontró diferencia significativa en la concentración de VD entre las estaciones climáticas (ANOVA Masculino FC: 9.80; Femenino FC: 31.81, ambos $p<0.0001$). Se observó menor concentración de VD en ambos géneros en invierno-primavera (43.8 a 62.5 % de las mujeres y 36 a 63.6% de los hombres). No hubo diferencia significativa en la Deficiencia de VD entre grupos de edad y género. Se encontró que un mayor número de pacientes del género femenino menores de 65 años tenían valores menores de 20 ng/ml de VD en invierno y primavera ($p< 0.01$). No hubo diferencia significativa en las de mayor edad.

El médico de atención primaria es el principal prescriptor de VD en centros Asistenciales de Salud Pública de la provincia. Es necesario determinar los criterios de solicitud para disminuir el elevado retesteo debido al impacto socioeconómico que genera al sistema público.

*Autor para correspondencia: olivares.jorgeluis57@gmail.com

Keywords:
Vitamin D deficiency
Chemiluminescent Immunoassay
Primary care
Risk groups
Socio-economic impact

ABSTRACT

We set out to evaluate the state of Vitamin D (VD) in our context (La Pampa, Argentina) to determine the link between its deficit and the season of the year. A Retrospective study corresponding to the period of 01/01/17 to 12/31/17 was developed. The concentration of VD by Chemiluminescent Immunoassay was determined in the Central Laboratory of the Dr. Lucio Molas Hospital, Santa Rosa, La Pampa, Argentina in 1333 patients (1148 female and 185 male) between 18-94 years old. The vitamin D value was classified as deficiency less than 20 ng/ml, insufficiency between 20 and 29 ng/ml and Sufficiency ≥30 ng/ml (Endocrinology Society of the USA. Variables studied: gender, age, place of residence, medical speciality/Service or Primary Health Care Centers that requested VD's dosing; date of the year in which it was made. We used a program called InfoStat version 2017 considering a statistically significant relationship at $p < 0.05$. The 79% of the orders came from Health Primary Attention Centers and 21% where from specialists. 43.8% to 62.5% women and 36% to 63.6% men had Vitamin D deficiency. There was no statistically difference in Vitamin D between groups of age and gender. Differences between seasons were found (ANOVA Male FC: 9.80; Female FC: 31.81, $p<0.0001$). There was a less concentration of Vitamin D in both genders in Winter-Spring. We found that 37% to 60% of male and female had defficiency of VD in Winter-Spring. Primary Health Care Physician is the main prescriptor of VD in Public Health Care Centers of La Pampa. It is necessary to determine the criteria to request. Vitamin D, to diminish the high socio-economic impact that carries to the Public Health System.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial la deficiencia de Vitamina D (VD) es considerada uno de los grandes problemas de salud pública por estar involucrada en múltiples patologías y por el aumento de mediciones para su pesquisa (1-,3) Se calcula que un billón de personas padece déficit o insuficiencia de esta hormona. (4) Actualmente la definición de déficit de VD es controvertida, se ha reportado a la 25 OH Vitamina D como el mejor biomarcador que refleja el status de VD corporal total, este incluye dos metabolitos que se encuentran en circulación: 25 (OH) D2 y 25(OH) D3. (1,5) La concentración de esta hormona depende de variables como género, edad, latitud y altitud del lugar de residencia, color de la piel, ingesta alimentaria y exposición solar entre otros. (6,7) La VD es fundamental para nuestro organismo, siendo la encargada del mantenimiento del metabolismo fosfocálcico, lo que se conoce como efectos clásicos. (1) Hoy se sabe que el Calcitriol o VD activa, cumple funciones de diferenciación, maduración y modulación celular en diferentes células diana. La VD circula unida a su proteína transportadora y para acceder a las células necesita la expresión del receptor de vitamina D (RVD). Las acciones intracrinas genómicas se producen por medio de la unión al RVD, modulando la expresión génica de distintos factores de transcripción. El RVD se expresa en células del sistema inmune, miocardio, endotelio y otros, estimulando o inhibiendo la síntesis de diversas proteínas y por medio de acciones intracrinas no genómicas activa la Proteína Kinasa C (PKC), aumenta el flujo de calcio, induciendo la fosforilación de coactivadores enzimáticos.(8)

Nuevas investigaciones indican el preponderante papel que juega la VD en distintos estados clínicos poco considerados como enfermedades neuropsiquiátricas, alteraciones cognitivo-conductuales y en la capacidad de aprendizaje hasta estados de autoinmunidad. (9.10) La VD tendría en el sistema cardiovascular acciones sobre el crecimiento y diferenciación de células musculares de los vasos sanguíneos por efecto parácrino; y a través de su RVD y de la1 alfa hidroxilasa presente en los miocardiocitos regulando la expresión de proteínas estructurales, por lo cual la deficiencia de VD estaría relacionada con aparición de hipertensión arterial y enfermedad del miocardio, entre otras. (8,11,12) La VD mejora la respuesta inmune innata e induce autotolerancia en la respuesta inmune adquirida, aumenta los niveles de IL 10 (citoquina antiinflamatoria) y disminuye los niveles de IL6 e interferón (IFN) y TNF alfa, estimulando el fenotipo TH2. (13,14)

A nivel metabólico, está demostrado que mejora la sensibilidad a la Insulina e intolerancia a la glucosa, por medio del aumento de la transcripción del gen de la Insulina, la expresión del receptor de Insulina y del transporte de glucosa. A partir de esto, se propuso en diversos estudios de manera empírica que el déficit de VD favorece la aparición de Diabetes tipo I, interviene en la insulinoresistencia y en la Diabetes tipo 2. (15,16) Se refiere que el aumento de la prevalencia de hipovitaminosis D está relacionado con diversos factores como son las alteraciones

en su absorción por diversas patologías como Enfermedad Celíaca, Fibrosis Quística, Enfermedad De Crohn, bypass gástrico; recomendaciones de pantallas protectoras para reducir la exposición solar para prevención del cáncer de piel, deficiente suplementación en los alimentos, junto con el creciente aumento de prevalencia a nivel mundial de la obesidad. (12, 14,17, 18) Los sujetos que se encuentran en el quintilo inferior de concentración de VD tienen significativamente más cáncer de mama y de colon en el seguimiento de los mismos, comparados con los que tienen niveles en el quintilo superior. (19)

El objetivo del estudio fue evaluar el status de la VD en pacientes asistidos en Centros de Salud Pública de la provincia de La Pampa, Argentina, de acuerdo con la estación del año, rango de edades, género y zonas sanitarias de la provincia; y determinar la frecuencia de Deficiencia, Insuficiencia y Suficiencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

La provincia de La Pampa está ubicada geográficamente en el centro del país, con una economía relacionada con el agro y la ganadería. Los centros de Salud se encuentran distribuidos en 5 Zonas Sanitarias, siendo la Zona Sanitaria I la de mayor complejidad porque cuenta con el Hospital Interzonal con especialidades como Endocrinología, Clínica Médica y otras. La diferencia entre las Zonas Sanitarias radica en la distribución geográfica, social y económica Las zonas sanitarias 4 y 5 se consideran de menor ingreso socio económico y con climas semiáridos Se observa en el Mapa político sanitario la distribución de las zonas sanitarias (Figura 1).

En la provincia no se han realizado investigaciones que reporten los valores de VD localmente y su relación con variables clínico-epidemiológicas.

Estudio retrospectivo y descriptivo correspondiente al período 01/01/17 al 31/12/17. Se solicitó al Centro de Sistematización de Datos de la provincia de La Pampa (CESIDA) colaboración para obtener la información de aquellos pacientes a quienes se les determinó la concentración de VD en el Laboratorio Central del Hospital Dr. Lucio Molas, Santa Rosa (La Pampa, Argentina). Santa Rosa es la capital de provincia y se encuentra a una latitud de 36° 37' 13" 0 S y altitud de 64° 17' 0 O. Está considerada una provincia mediterránea.

El dosaje de VD total se realizó a 1670 pacientes por un ensayo de Quimioluminiscencia normalizado con estándares internos conformes al método de cromatografía líquida acoplada a espectroscopia de masas en tándem (LC/MS/MS). Se excluyeron 337 pacientes (20.7%) por lo cual se evaluaron 1333 pacientes. Se clasificaron los niveles de VD según la Sociedad Americana de Endocrinología adoptadas por la Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo en deficiencia al valor menor a 20 ng/ml, insuficiencia entre 20 y 29 ng/ml y suficiencia o rango óptimo ≥30 ng/ml. (20)

Se consideraron las siguientes variables de análisis de los pacientes: género, edad (clasificando en grupos de 18-49.9; 50-64.9; 65-70 y >70 años), lugar de residencia y fecha del estudio para analizar los niveles de VD en relación a la estación del año. Se evaluaron los resultados según procedencia de la solicitud de Centros de Salud Pública que corresponden a las 5 Zonas Sanitarias (nominadas de I a V) de la provincia de La Pampa. (Figura 1).

Se elaboró una planilla de cálculo para la carga de datos y se analizó en forma descriptiva y analítica por medio de pruebas Chi -cuadrado y ANOVA. Se consideró una relación estadística significativa con un nivel de significación $p<0.05$. Los análisis se realizaron empleando el programa estadístico InfoStat versión 2017. (21)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de ambos sexos con edad igual o mayor a 18 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Menores de 18 años, internados, embarazadas o pacientes que según encuesta pre analítica del laboratorio indicasen que se encontraban en tratamiento con VD; o en quienes se detectó que tenían pedidos reiterados por lo cual se consideró para el análisis estadístico el nivel de la primera solicitud médica.

CRITERIOS ÉTICOS

Se solicitó evaluación del CEI (Comité de Ética en Investigación) del Hospital Dr. Lucio Molas que cuenta con el aval del Ministerio de Salud de la Nación.

RESULTADOS

Se describen los resultados de una muestra de 1333 pacientes, 1148 mujeres y 185 hombres, que provenían de Centros de Salud Pública de las 5 Zonas Sanitarias de la provincia de La Pampa.

El 79.1% (n: 1054) de los pedidos correspondieron a médicos de Centros de atención primaria y el 20.9% (n: 279) a Servicios especializados como Endocrinología (que se encuentra en la Zona Sanitaria 1).

En la Zona Sanitaria 1 se evaluaron 899 pacientes, de los cuales el 69% (n: 620) correspondió a Centros de atención primaria ubicados en Santa Rosa, Capital de la provincia. En las Zonas Sanitarias 2 a 5 se evaluaron los otros 434 pacientes atendidos por médicos de atención primaria.

Se observa en la Tabla I la distribución por edad y género de los pacientes evaluados y se presenta los valores resúmenes de los niveles de la VD. El rango de edad fue de 18 a 94 años en las mujeres y de 18 a 90 años en los hombres. Se consideró la Media como medida de centralización, porque no se encontró diferencia entre sus valores y los de la Mediana. En cada género,

la concentración media de VD fue similar según la estratificación de los grupos por rango de edad (ANOVA Masculino FC: 1.81, p= 0.1472; Femenino FC: 2.08 p=0.1017).

Cuando se analizó la frecuencia de pacientes por grupos etáreos, estación del año y concentración de VD, se observó que en los menores de 65 años la concentración de VD no se comportó de la misma manera según la estación del año. Se encontró que un mayor número de pacientes del género femenino tenían valores menores de 20 ng/ml de VD en invierno y primavera (p< 0.01). Para las mujeres mayores de 65 años no se encontró asociación (p menor 0.08). No se pudo analizar la relación en el género masculino por el tamaño muestral.

En la Tabla II se observa que el 49.5% del género femenino (n: 568) y el 44.3% del masculino (n: 82) presentaban concentración de VD menor a 20 ng/ml, de los cuales el 16.1% del género femenino y 14.6 % del masculino tenían una Deficiencia severa o un valor menor a 10 ng/ml. Al considerar toda la muestra incluyendo los pacientes con insuficiencia de VD (valores entre 20 y 29 ng/ml) aumentó la prevalencia de hipovitaminosis a 80.6% en mujeres y 77.3 % en hombres. En ambos géneros, no se encontró asociación estadística entre el número de pacientes categorizados por rangos de edad y la concentración de vitamina D (Hombres, X2: 8.77; p=0.4588, mujeres X2: 13.00; p=0.1627).

En la Tabla III se observa que de acuerdo a las Zonas Sanitarias el mayor número de pedidos fue en la 1; y que la Deficiencia de VD fue de 49.8% en la 1; 46.3% en la 2; 43.85% en la 3; 62.5% en la 4 y 51.4% en la 5.

En la Tabla III se observa que el mayor número absoluto de pedidos de vitamina D fue de la Zona Sanitaria 1. Al evaluar de modo descriptivo la Deficiencia de vitamina D, se observa que fue de 62.5% (n: 40) en la Zona 4; 51.4% (n: 37) en la Zona 5; 49.8% (n: 384) en la Zona 1; 46.3% (n: 25) en la Zona 2; 43.9% (n: 82) en la Zona 3. Para las mujeres, los rangos de Vitamina D no se encuentra asociado con la zona sanitaria, (mujeres X2: 12.89;p=0.3771). No se pudo evaluar la asociación para los hombres, por ser el tamaño muestral insuficiente en algunas zonas sanitarias.

En la Tabla IV se discrimina los niveles de vitamina D de acuerdo a la estación del año. La mayor proporción de pacientes según rango de Vitamina D depende de la estación del año (Hombres, X2:35.25; p<0.0001, mujeres X2: 89.69; p<0.0001). Encontrándose más proporción, tanto de mujeres como hombres con déficit de vitamina D (rango <19.9) en invierno que en las otras estaciones. Mientras que en verano la mayor proporción de pacientes se encuentra dentro del rango de vitamina D ≥30. No se detectaron diferencias entre las concentraciones medias de VD entre primavera e invierno y entre otoño y verano para ambos géneros.

Tenían deficiencia de VD el 20% de las personas en invierno; 15.6% en primavera; el 8.32 % en otoño y 5.55% en verano. Al considerar e punto de corte menor a 30 ng/ml la distribución de acuerdo a la estación del año fue de 30.75% en primavera; 27.15% en invierno; 17.5% en otoño y 12.2% en verano. En cada género, se encontraron diferencias en la concentración de los valores medios de vitamina D entre las estaciones climáticas del año (ANOVA Masculino FC: 9.80; Femenino FC: 31.81, ambos con p<0.0001). Se observa en el Gráfico 2 que las concentraciones medias de VD en primavera e invierno son menores y difieren significativamente con las de otoño y verano.

Tabla I: Medidas resúmenes de Valores de vitamina D (ng/ml) según estratificación por edad y género en todos los Centros de Salud pública de la provincia de La Pampa. Medidas de tendencia central y dispersión (n=1333)

	Género Femenino (n=1148)					**Género Masculino (n=185)**				
Edad	**Min/Max**	**Media**	**DS**	**Md**	**n**	**Min/Max**	**Media**	**DS**	**Md**	**N**
18- 49.9	4.82-47.34	20.54	9.62	19.47	363	6.34-44.86	23.93	10.54	28.57	50
50-64.9	4.89-56.36	21.09	9.40	20.77	512	5.51-54.20	23.39	10.70	23.97	64
65-70	5.68-48.73	20.71	9.90	20.99	102	7.08-42.98	19.29	9.38	18.15	32
>70	4.42-47.70	19.12	9.87	17.46	171	5.16-49.69	20.74	10.10	21.09	39

DS: Desvío; Md: mediana

En la tabla I se muestra los grupos de edad de los 1333 pacientes a quien se le realizó vitamina D (VD) en todos los Centros de Salud pública de la provincia de La Pampa. Se describe para grupo de edad medidas de tendencia central y su respectiva dispersión. No se encontró diferencia para los valores medios de VD al considerar la estratificación por rangos de edad siendo la concentración de vitamina D similar según los grupos de edad. ANOVA masculino FC: 1.81, p= 0.1472; femenino FC: 2.08 p=0.1017).

Tabla II: Frecuencia de pacientes en todos los Centros de Salud pública de la provincia de La Pampa de acuerdo a la concentración de vitamina D, de género y estratificación por edad (n=1333)

	Género Femenino (n=1148)					**Género Masculino (n=185)**				
	Rango VD (ng/ml)					**Rango VD (ng/ml)**				
edad	**<10**	**10-19.9**	**20-29.9**	**≥30**	**n**	**<10**	**10-19.9**	**20-29.9**	**≥30**	**N**
18-49.9	55	132	107	69	363	4	17	14	15	50
50-64.9	70	169	167	106	512	9	18	20	17	64
65-70	20	29	35	18	102	7	10	11	4	32
>70	40	53	48	30	171	7	10	16	6	39

En la Tabla II se representan el número de pacientes a quienes se clasificó según las concentraciones de vitamina D. (1) Se observa que el 49.5% del género femenino (n: 568) y el 44.3% del masculino (n: 82) presentaban concentración de vitamina D menor a 20 ng/ml., de los cuales el 16.1% del género femenino y 14.6 % del masculino tenían una Deficiencia severa o un valor menor a 10 ng/ml. En ambos sexos, no se encontró asociación estadística entre el número de pacientes categorizados por rangos de edad y la concentración de vitamina D (Hombres, X2: 8.77; p=0.4588, mujeres X2: 13.00; p=0.1627).

Tabla III: Frecuencia de pacientes en todos los Centros de Salud pública de acuerdo a la concentración de vitamina D, de acuerdo a género y zona sanitaria

	Género Femenino (n=1148)					**Género Masculino (n=185)**				
	Rango VD (ng/ml)					**Rango VD (ng/ml)**				
Zonas sanitaria	**<10**	**10-19.9**	**20-29.9**	**≥30**	**n**	**<10**	**10-19.9**	**20-29.9**	**≥30**	**n**
zona 1	119	265	239	148	771	18	33	46	31	128
zona 2	7	18	15	14	54	3	3	1	4	11
zona 3	32	50	67	38	187	4	10	7	3	24
zona 4	15	25	12	12	64	1	3	5	2	11
zona 5	12	25	24	11	72	1	6	2	2	11

En la Tabla III se observa que el mayor número absoluto de pedidos fue de la Zona Sanitaria 1. Al evaluar de modo descriptivo la Deficiencia de vitamina D, se observa que fue de 62.5% (n: 40) en la Zona 4; 51.4% (n: 37) en la Zona 5; 49.8% (n: 384) en la Zona 1; 46.3% (n: 25) en la Zona 2; 43.9% (n: 82) en la Zona 3.

Para las mujeres, los rangos de Vitamina D no se encuentra asociado con la zona sanitaria, (mujeres X2: 12.89; p=0.3771). No se puedo evaluar la asociación para los hombres, por presentar tamaño muestral insuficiente en algunas zonas sanitarias.

Tabla IV: Frecuencia de pacientes en todos los Centros de Salud pública de acuerdo a la concentración de vitamina D, de género y estación del año en que fueron realizadas

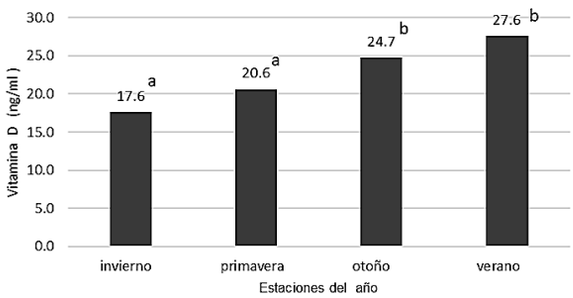
	Género Femenino (n=1148)					Género Masculino (n=185)				
	Rango VD (ng/ml)					Rango VD (ng/ml)				
Estación	**<10**	**10-19.9**	**20-29.9**	**≥30**	**n**	**<10**	**10-19.9**	**20-29.9**	**≥30**	**n**
Verano	13	52	75	61	201	1	8	14	18	41
Otoño	28	69	103	67	267	4	10	20	11	45
Invierno	89	130	86	54	359	17	21	12	7	57
Primavera	55	132	93	41	321	5	16	15	6	42

En la Tabla IV se discrimina los niveles de vitamina D de acuerdo a la estación del año. La mayor proporción de pacientes según rango de Vitamina D depende de la estación del año (Hombres, X2:35.25; p<0.0001, mujeres X2: 89.69; p<0.0001). Encontrándose más proporción, tanto de mujeres como hombres con déficit de vitamina D (rango <19.9 ng/ml) en invierno que en las otras estaciones. Mientras que en verano la mayor proporción de pacientes se encuentra dentro del rango de vitamina D ≥30 ng/ml.

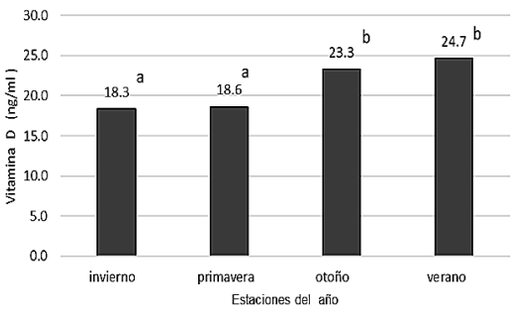
Gráfico 1: Distribución geográfica del Sistema Sanitario de Salud Pública en la provincia de La Pampa. Zonas Sanitarias

En la provincia de La Pampa, el Sistema Sanitario en Salud Pública esta subdividida en 5 Zonas Sanitarias. En la Zona Sanitaria 1 se encuentra el Hospital Interzonal Hospital Dr. Lucio Molas que cuenta con la mayoría de las especialidades médicas y en la Zona Sanitaria 2 el segundo hospital en importancia que es el Gobernador Centeno. En las 5 Zonas Sanitarias hay Centros de atención primaria (CAPS) que son asistidos por médico generalistas.

Gráfico 2: Valores medios de vitamina D por estación del año, según género



Medias con una letra común no son significativamente diferentes (p > 0.05)



Medias con una letra común no son significativamente diferentes (p > 0.05)

Se observa en el Gráfico 2 las medias de la concentración de vitamina D en ambos géneros, masculino a la izquierda y femenino a la derecha en las cuatro estaciones del año. En cada género, se encontraron diferencias en la concentración de los valores medios de vitamina D entre las estaciones climáticas del año (ANOVA Masculino FC: 9.80; Femenino FC: 31.81, ambos con p<0.0001). Se observa con letras minúsculas (a y b), que al comparar por separado en cada género las concentraciones de vitamina D para primavera e invierno no difieren (comparten la misma letra a); al igual que las concentraciones de otoño y verano (comparten la misma letra b). Siendo más alta las concentración de VD en otoño-verano que para invierno-primavera.

DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que el 44 a 49 % de pacientes de sexo masculino y femenino asistidos en Centros de Salud Pública de la provincia de La Pampa, tenía deficiencia de VD, y aunque es considerada una provincia patagónica, los valores de VD fueron menores a los encontrados en pobladores de regiones más australes de Argentina (22) Si consideramos todos aquellos pacientes con VD menor a 30ng/ml, la prevalencia de hipovitaminosis se incrementaba a 80.6% en mujeres y 77.3 % en hombres similar a lo reportado en personas de otros países con un rango de edad similar al evaluado por nosotros (20 a 93 años) y con igual distribución por sexo (82% mujeres y 18 % hombres).(23, 24) No encontramos diferencia en la prevalencia de Deficiencia de VD entre hombres y mujeres como otros autores(3,26), aunque está descripta mayor prevalencia en mujeres.(23) Este resultado se puede deber a que la muestra solamente fue observada y no planificada debido a que el objetivo era realizar esta comparación, por lo cual es una debilidad del estudio y un nuevo camino para investigar. Una de las fortalezas de nuestro estudio es que se determinó a partir de un análisis retrospectivo que en Hospitales de Salud Pública se estaba solicitando VD desde los 18 años hasta los 94 años, no encontrando relación significativa entre la deficiencia de VD y la edad al igual que otras investigaciones en la que sus autores solo estudiaron a personas mayores de 45 años.(22,24,25,26,27) Consideramos de suma importancia que esta información sea conocida por las autoridades sanitarias para que generen estrategias de solicitud para diagnóstico y tratamiento de acuerdo a consensos y guías validadas por sociedades científicas (1)

Aunque el número de evaluados no fue representativo, la mayor frecuencia de deficiencia de VD se encontró en la Zona Sanitaria V que se encuentra más al sur de la provincia y es una de las áreas geográficas de menor ingreso socioeconómico, resultado que también fue referido por Plantalech y col en Buenos Aires. (25) Un estudio realizado en siete ciudades australes de Argentina en personas mayores de 65 años con diferentes condiciones geográficas y climáticas a la nuestra determinó que el 87 % tenía deficiencia y 52 % insuficiencia y que la deficiencia se incrementaba con la edad. (22)

Detectamos, a diferencia de otros trabajos mayor frecuencia de Deficiencia de VD en invierno-primavera, con respecto a otoño-verano para los dos géneros. (23,25) Atribuimos el hallazgo de deficiencia de VD también en primavera respecto al verano a que estos pacientes podrían venir con esta carencia desde el invierno, por lo cual debería observarse si normalizan sus concentraciones al llegar el verano, como fue demostrado en el Reino Unido. (3) La producción de Vitamina D estaría disminuida por la menor exposición solar, por lo que es conveniente tenerlo presente para indicar suplementación a los lugareños de esas comunidades. (27,28) Al igual que otros autores también detectamos menor concentración de VD en invierno al comparar con el verano (20,24,28,29)

El haber determinado al igual que Zhao y col (3), que el 79 % de los pedidos efectuados, fueron realizados por médicos de atención primaria plantea interrogantes de por qué estarían más movilizados a pesquisar Deficiencia de VD que los especialistas. ¿Es posible que el interés de estos médicos estaría dado a que asisten otros grupos poblacionales con mayor riesgo de compromiso óseo?. 30) No podemos responder a este interrogante porque una de las limitaciones del estudio es no

haber podido identificar el objetivo de la solicitud de los pedidos. Otros autores indican que la mayor sensibilización estaría favorecida por la difusión bibliográfica masiva sobre deficiencia en VD y por ello la relación con la Atención Primaria de la Salud. (1, 2,3,4, 9.10, 11,12)

Otros de los aspectos a destacar es que hubo un 20.7% de retesteo, lo cual generaría a Salud Pública un alto costo, por lo cual consideramos al igual que Gallagher (31) y Zhao (3) que la pesquisa indiscriminada y el retesteo conlleva altos costos para la Salud Pública y una reducción de costo-efectividad. FASEN (1) y la (20) recomiendan solo efectuar medición de VD a pacientes con riesgos como son aquellos con mala absorción, hospitalizados, gerontes, uso crónico de corticoides, drogas anticonvulsivantes y otros factores de riesgo de osteoporosis. A estas recomendaciones se oponen autores como Gittoes (32) y Zittermann (33) que argumentan que si no se detecta la deficiencia de VD aumentaría el riesgo de mortalidad en la comunidad, pero aún se requieren mayores evidencias que así lo indiquen.

Oliveri y col (22) determinaron en personas mayores de 65 años que el punto de corte óptimo de VD fue de 27 ng/ml para inhibir la Parathormona (PTH). El Institute of Medicine (IOM) (34) indica que el valor de 20 ng/ml es suficiente para mantener la salud ósea, aunque otros autores (24) refieren que el hombre necesitaría mayor concentración de VD para suprimir la PTH que la mujer. Existen evidencias fisiopatológicas sobre el metabolismo óseo sobre las cuales se recomienda tratar pacientes con VD menor a 20 ng/ml. (35) En cambio, otras sociedades científicas recomiendan tratar a todos los pacientes con VD menor de 30 ng/ml. (1,20)

COMENTARIOS FINALES

Presentamos un estudio retrospectivo informando sobre el status de VD en personas de 18 a 94 años de una provincia que es la puerta de entrada a la Patagonia, donde la mayor frecuencia de deficiencia de VD fue detectada en invierno-primavera. A través del análisis se pone en evidencia que la VD fue llamativamente y mayoritariamente solicitada por médicos de atención primaria y no por especialistas. El número de pedidos por retesteo generan alto impacto costo-efectivo a la Salud Pública de La Pampa. Esto obliga no solo informar a las autoridades de salud y a difundir los hallazgos como una oportunidad de mejora para modificar la solicitud innecesaria de VD, sino para identificar cuáles fueron los criterios clínico-epidemiológicos por lo que estos médicos de atención primaria solicitaron el dosaje de VD, y que no se pudieron determinar en este trabajo.

A partir de resultados que aporta esta investigación sería recomendable que el Ministerio de Salud difunda que hasta tener definidos qué tipos de patologías presentaron deficiencia de VD es aconsejable solo evaluar la concentración de VD en grupos de riesgo como lo proponen las Guías de Sociedades Científicas. (1,20) También es de suma importancia, informar al médico de atención primaria, que una vez tratado al paciente no es necesario solicitar otro dosaje para control, reduciendo así los costos al Sistema de Salud Pública y la relación costo-efectividad. (3,32) El número de pedidos por retesteo generan alto impacto costo-efectivo a la Salud Pública de La Pampa.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La falta de relación entre niveles de VD e Índice de Masa Corporal; y que aunque consideramos el primer pedido de VD para identificar deficiencia es posible que estos pacientes hayan omitido referir que habían sido tratados previamente. Aunque la muestra no fue aleatoria, las solicitudes de VD evaluadas correspondieron a pobladores de toda la provincia de La Pampa, identificados a través de los registros de procedencia de la muestra derivada del paciente. Esto incluye las zonas sanitarias 3, 4 y 5 que son netamente agrícola ganadera y en la cual sus pobladores estarían con mayor exposición a los rayos solares.

Declaración de conflictos de interés

No hay conflictos de interés.

Agradecimientos

A Arturo Fazini y Mariano Hunseler del CESIDA por su colaboración en la preparación de la base de datos.

BIBLIOGRAFÍA

01. **Sanchez A, Oliveri B, Mansur J L, Fradinger E.** Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. RAEM; 50(2): 140-56, 2013.
02. **Herrmann M, Farrell C-J L, Pusceddu I, Fabregat-Cabello N and Cavalier E.** Assessment of vitamin D status – a changing landscape. Clin Chem Lab Med. ;55(1):3-26, 2017.
03. **Zhao S, Gardner K, Taylor W, Marks E, Goodson N.** Vitamin D assessment in primary care: changing patterns of testing. London J Prim Care (Abingdon);7: 15–22, 2015.
04. **Makariou S, Evangelos N L, Moses E, Challa A.** Novel roles of vitamin D in disease: What is new in 2011?. European Journal of Internal Medicine (22); 355-362, 2011.
05. **Watson RR.** Handbook of vitamin D in human health: Prevention, treatment and toxicity. DOI 10.3920/078-90—8686-765-3_1, Wageningen Academic Publishers 2013.
06. **Rajakumar K, Greenspan S. L, Thomas S. B, Holick M.F.** Solar ultraviolet radiation and vitamin D. A historical perspective. Am. J. Public Health. vol 97, N° 10, 2007.
07. **Holick M F, Binkley N C., Bischoff-Ferrari H A., Gordon C M., Hanley D A, Heaney R P,** et al. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency and Insufficiency Revisited. J Clin Endocrinol Metab April, 97(4):1153–115, 2012.
08. **Nemere I, Schwartz Z, Pedrozo H** et al. Identification of a membrane receptor for 1.25-Dihidroxyvitamin D3 which mediates rapid activation of protein kinase C. J Bone Miner Res 13:1353-9, 1998.

09. **Armanini D, Andrisani A, Ambrosini G, Doná G, Camozzi V, Bordin L,** et al. Interrelationship between vitamin D Insufficiency, Calcium homeostasis, Hyperaldosteronism and autoimmunity. JCH Volume 18: 614–616, 2016.
10. **Anglin R, Samaan Z, Walter S, McDonald S.** Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. B J Psych. 202, 100-107, 2013.
11. **Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, Pieber T** et al. Vitamin D and cardiovascular disease. Nutrients (5), 3005-21, 2013.
12. **Spedding S, Vanlint S, Morris H, Scragg R.** Does vitamin D sufficiency equate to a single serum 25-Hydroxyvitamin D level or are different levels required for non-skeletal diseases? Nutrients (5): 5127-39, 2013.
13. **Watad MDA, Neumann BA S.G, Soriano MD A, Amital MD H, Shoenfeld MD Y.** Vitamin D and Systemic Lupus Erythematosus: Myth or Reality? IMAJ Vol 18. The 4th Israel-Italy Meeting. 2016.
14. **Wierdsma N. J, van Bokhorst-de van der Shueren M, Berkenpas M,** Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. Nutrients (5): 3975-92, 2013.
15. **George PS, Pearson ER and Witham D.** Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. Diabetic Medicine 142-150, 2012.
16. **Mitri J, Muraru D and Pittas AG.** Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. European Journal of Clinical Nutrition 65:1005–1015, 2011.
17. **Holick MF.** Vitamin D deficiency. NEJM (357): 266-281, 2007.
18. Vitamin D deficiency and the clinical consequences. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. Apr-Jun; 119(2)310-8, 2015.
19. **Liaudat C, Bohl L, Picotto G, Marchionatti A, Tolosa de Talamoni N.** Vitamina D y cáncer. Actual. Osteol 4(3): 121-127, 2008.
20. et al; . Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab Jul; 96(7):1911-30, 2011.
21. **Di Rienzo J.A., Casanoves F., Balzarini M.G., Gonzalez L., Tablada M., Robledo C.W.** InfoStat versión Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. URL http://www.infostat.com.ar, 2017.
22. **Oliveri B, Plantalech L, Bagur A, Wittich AC, Rovai G, Pusiol E,** et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in healthy elderly people living at home in Argentina. European Journal of Clinical Nutrition 58, 337–342, 2004.
23. **Ramezani M, Sadeghi M.** The Prevalence of Vitamin D Deficiency in Adults in Kermanshah, Western Iran. Iran J Public Health, Vol. 47, No.2, Feb 299-300, 2018.
24. **Aleteng Q, Zhao L, Lin H, Xia M, Ma H, Gao J, Pan B, Gao X.** Optimal Vitamin D Status in a Middle-Aged and Elderly Population Residing in Shanghai, China. Med Sci Monit, 23: 6001-6011, 2017.
25. **Plantalech L, Fassi J, Pozzo M,** y col. Hypovitaminosis D in elderly people living in an overpopulated city: Buenos Aires. En: Focus in Nutrition Research. Tony P. Starks, editor. New York; Nova Science Publishers, 2006. Págs 149-63
26. **Hilger J, FriedeA l, Herr R, Rausch T, Roos F, Wah D A.** l, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. British Journal of Nutrition 111, 23–45, 2014.
27. **MacLaughlin JA, Holick MF** Aging decreases the capacity of skin to produce vitamin D3. J Clin Invest. Oct 76(4):1536-8, 1985.
28. **Webb A R, kline L, and Holick MF.** Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D3: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D3 Synthesis in Human Skin. Clin Endocrinol Metab 67: 373-78, 1988.
29. **Fradinger E E, Zanchetta J R.** Niveles de vitamina D en mujeres de la ciudad de Buenos Aires. Medicina (Buenos Aires) 59: 449-452, 1999.
30. **Herrmann M, Farrell C-J L, Pusceddu I, Fabregat-Cabello N and Cavalier E.** Assessment of vitamin D status – a changing landscape. Clin Chem Lab Med 55(1): 3–26, 2017.
31. **Gallagher JC, Sai AJ.** Vitamin D insufficiency, deficiency, and bone health J Clin Endocrinol Metab 95:2630–30, 2010.
32. **IOM** (Institute of Medicine). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. Págs 260-2, 2011
33. **Gittoes NJL**. Vitamin D – what is normal according to latest research and how should we deal with it?. Clinical Medicine Vol 15, No 6: s54–s5732, 2015.
34. **Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, and Gandini S.** Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. Am J Clin Nutr 95:91–100, 2012.
35. **Alshayeb H, Showkat A,** Wall BM et al: Activation of FGF-23 mediated vitamin D degradative pathways by cholecalciferol. J Clin Endocrinol Metab 99(10): E1830–37, 2014.

RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Monografía

Utilidad de los marcadores moleculares en el diagnóstico de nódulos tiroideos con citología indeterminada

RICCI V[1], REPETTO E M[2]

[1]Alumna del IV Curso de Especialista en Bioquímica Endocrinológica.[2] Docente del Departamento de Bioquímica Clínica - Área Endocrinología (FFYB – UBA). Investigador Asistente, Laboratorio de Endocrinología Molecular - CEFYBO/CONICET. Responsable Área Biología Molecular LACBA – TCBA.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 31 de julio de 2019
Aceptado el 20 de agosto de 2019

Palabras clave:
nódulos tiroideos
citología indeterminada
paneles moleculares

R E S U M E N

Los nódulos tiroideos representan un problema clínico a nivel mundial debida a su alta prevalencia. La importancia clínica de su estudio radica en excluir malignidad, que ocurre entre el 7-15% de los mismos. El método estándar de oro para el diagnóstico de los mismos es el análisis citológico de la punción aspiración con aguja fina. Sin embargo, hasta un 30% de estos presentan citologías indeterminadas (Bethesda III o IV). Con un resultado histopatológico benigno en, aproximadamente tres de cada cuatro de estos casos, la cirugía diagnóstica (tiroidectomía parcial o lobectomía) resulta en un inconveniente ya que expone al paciente a innecesarios riesgos quirúrgicos. En el caso de lesiones malignas, una tiroidectomía en una segunda etapa es a menudo indicada, lo que se asocia con costos adicionales y mayores riesgos de complicaciones quirúrgicas. Es por esto que se requiere de una herramienta con mayor precisión para determinar la benignidad o malignidad de un nódulo tiroideo con citología indeterminada. En este contexto el análisis molecular del tejido tiroideo se convierte en un poderoso complemento para el diagnóstico preoperatorio de los nódulos tiroideos con citología indeterminada, ya que entre el 60 al 70% de los cánceres de tiroides albergan al menos una mutación genética conocida.

*Autor para correspondencia: vricci@labdl.com.ar

A B S T R A C T

Thyroid nodules represent a clinical problem worldwide due to its high prevalence. The clinical importance lies in excluding malignancy, which occurs between 7-15% of them. The cytological analysis is the gold standard for the diagnosis. However, up to 30% of these have indeterminate cytologies (Bethesda III or IV). In these patients, diagnostic surgeries are performed. With a benign histopathological result in approximately three out of four of these cases, surgery results in an inconvenience since it exposes the patient to unnecessary surgical risks. In the case of malignant lesions, a thyroidectomy in a second stage is often indicated, which is associated with additional costs and increased risks of surgical complications. A more precise method is needed to determine the benignity or malignancy of a thyroid nodule with indeterminate cytology. In this context, molecular analysis of thyroid tissue becomes a powerful complement for the preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytology, since between 60 to 70% of thyroid cancers harbor at least one known genetic mutation.

Key words:
thyroid nodules
indeterminate cytology
molecular panels

INTRODUCCIÓN

Un nódulo tiroideo es una lesión discreta dentro de la glándula tiroides que es radiológicamente distinta al parénquima tiroideo circundante. Éstos representan un problema clínico a nivel mundial con una prevalencia que varía según la población estudiada y la metodología utilizada para su detección. La misma es de, aproximadamente un 5% en mujeres y 1% en hombres que viven en áreas de yodo suficiencia, cuando los nódulos son palpables –(1) y hasta un 68% cuando son evaluados por ecografía, pudiendo detectar aquellos no palpables, que no presentan manifestaciones clínicas y de pequeño tamaño (menores a 1 cm)(2). La importancia clínica del estudio de los nódulos tiroideos radica en la necesidad de excluir el cáncer de tiroides, que ocurre en 7% –15% de los casos –(1) .

En nuestra población la prevalencia de alteraciones morfológicas tiroideas detectadas por palpación es del 11% según un trabajo realizado en el área metropolitana del Buenos Aires en 2013(3). Los factores que se relacionan con el aumento en la frecuencia son la edad avanzada, el sexo femenino, la deficiencia de yodo y la historia de irradiación de cabeza y cuello.

El cáncer de tiroides (CT), es el tumor endocrino más frecuente. Su incidencia aumentó en el último tiempo debido a una mayor detección de tumores en un estadio más temprano o silente. En Argentina, un estudio realizado durante el período 2003-2011, estimó la incidencia del carcinoma tiroideo en la población de Capital Federal y Gran Buenos Aires, siendo la misma de 2,65/100.000 habitantes/año en hombres y 11,76/100.000 habitantes/año en mujeres(4).

Aproximadamente el 90% de todos los cánceres de tiroides son diferenciados, siendo el carcinoma papilar de tiroides (CPT) el tipo histológico más común, seguido por el carcinoma folicular de tiroides (CFT)(5). En nuestra población, en un estudio realizado entre el 2004 y el 2013 en la provincia de Río Negro, la frecuencia por tipo histológico fue de 98,7% para el CPT; 0,63% para el carcinoma medular (CM); 0.63% para el carcinoma anaplásico, no encontrándose ningún caso de CFT dentro de los 157 pacientes diagnosticados con CT(6).

La ecografía y el diagnóstico citológico por punción aspiración con aguja fina (PAAF), son las herramientas utilizadas para clasificar correctamente la mayoría de los casos; sin embargo, cuando el resultado citológico es indeterminado (clasificación de Bethesda III y IV), el paciente es sometido con frecuencia a una intervención quirúrgica con finalidad diagnóstica, ya que dichas categorías presentan un riesgo asociado de CT que se considera demasiado alto para la vigilancia pero insuficiente como para merecer una tiroidectomía total . Con un resultado histopatológico benigno en, aproximadamente, tres de cada cuatro de estos casos, la cirugía resulta en un inconveniente ya que expone al paciente a innecesarios riesgos quirúrgicos. En el caso de lesiones malignas, una tiroidectomía en una segunda etapa es a menudo indicada, lo que se asocia con costos adicionales y mayores riesgos de complicaciones quirúrgicas(7). Por lo tanto resulta crítico contar con otras herramientas para mejorar el diagnóstico preoperatorio en dichos pacientes.

El análisis molecular del tejido tiroideo se convierte en un poderoso complemento para el diagnóstico preoperatorio de los nódulos tiroideos con citología indeterminada, ya que entre el 60 al 70% de los cánceres de tiroides albergan al menos una mutación genética conocida.

Técnicas diagnósticas actuales

La PAAF es reconocida como el método de referencia en el diagnóstico inicial diferencial de los nódulos tiroideos. Desde el año 2007 el Sistema Bethesda para el informe de Citopatología de la Tiroides estableció un sistema de

notificación para PAAF que incluye 6 categorías estandarizadas, basadas en características citopatológicas, con una tasa de malignidad asociada y una recomendación de gestión para cada una de ellas (8). En el 2017 se realizó una revisión del mismo que tuvo en cuenta nuevos datos y desarrollos en el campo de la patología tiroidea: nuevas directrices en el manejo de pacientes con nódulos tiroideos, la introducción de pruebas moleculares como complemento del examen citopatológico y la reclasificación de la variante folicular no invasiva del carcinoma papilar de tiroides como neoplasia folicular no invasiva de tiroides con características nucleares de tipo papilar (NIFTP)(9).Según la categoría Bethesda será el riesgo de malignidad asociado y por lo tanto la conducta médica frente a ese nódulo tiroideo. (Tabla 1)

Para los extremos de categoría está bien determinado cuál es el manejo clínico a seguir. El problema radica en las categorías Bethesda III y IV en dónde el panorama no está bien definido. Es por esta razón que, en un principio, se esperaba que el uso de la categoría Bethesda III sea limitado, con una frecuencia de un 7% de todas las PAAFs –(1), pero estudios posteriores revelaron que resultaba un desafío para muchos laboratorios alcanzar dicha frecuencia. Por lo tanto, en la revisión del 2017 se reconoció que un límite más realista podría ser del 10% (9). Un meta análisis publicado en el 2012 determinó que los casos de PAAFs con categoría Bethesda III y IV oscilaron entre un 3% y un 27,2% y entre un 1,2 % a 25,3%, respectivamente (10). Esto implica una frecuencia mucho mayor a la deseada que trae como consecuencia una cantidad importante de pacientes sin un diagnóstico preciso.

Alteraciones moleculares asociadas a la patología

En las últimas décadas, los investigadores han desentrañado importantes mecanismos moleculares detrás de la tumorigénesis tiroidea y han designado un gran número de alteraciones genéticas relacionadas con los diversos tipos de carcinoma de tiroides.

En el CPT la alteración mejor conocida es la mutación en BRAF, presente hasta en el 40-45% de los casos (BRAF V600E), seguida de mutaciones en RAS (en sus diferentes isoformas, H-K- y N-RAS) y los rearreglos RET/PTC en alrededor de un 20% de los casos. En el carcinoma folicular de tiroides se describen mutaciones en RAS en un 40-50% de los casos, seguida por el rearreglo PAX8/ PPARγ en un 30-35%(11).

Varios de estos marcadores moleculares pueden ser utilizados en el diagnóstico preoperatorio de nódulo tiroideo con citología indeterminada.

Mutación BRAF: la mutación $BRAF^{V600E}$ presenta una altísima especificidad (99-100%) para CPT, lo que determina que la presencia de dicha mutación llevaría a una tiroidectomía total de los nódulos con citología indeterminada, obviando la cirugía en dos pasos.

Con respecto a la sensibilidad, la misma varía mucho (0-83%) entre los distintos estudios, asociada a la prevalencia de CPT de la población, y en particular en las categorías indeterminadas. Esto sumado a que otros tipos de carcinomas (con diferente incidencia de la mutación $BRAF^{V600E}$) se presentan como nódulos con citología indeterminada: CFT, carcinoma papilar de tiroides variante folicular (FVPTC) o carcinoma de la célula de Hürthle, y que predominada por el carcinoma de tipo folicular, la mutación BRAF rara vez ocurre en la citología Bethesda IV, trae como consecuencia que este marcador resulte menos útil para descartar malignidad de los nódulos tiroideos con citología Bethesda IV(7).

Rearreglo RET/PCT: el protooncogén RET codifica un receptor transmembrana con un dominio de tirosina quinasa. Los rearrelgos denominados RET / PTC llevan a una activación constitutiva del receptor RET en ausencia de ligando promoviendo el crecimiento y la transformación de la célula folicular.

Hasta el día de hoy se han detectado al menos 12 diferentes variantes de fusión con diferentes genes, de las cuales RET / PTC_1 y RET / PTC_3 son las más prevalentes. Tienen una asociación conocida con el CPT, aunque pueden hallarse en nódulos benignos, tiroiditis de Hashimoto, tumores oncocíticos y otras lesiones(12).La sensibilidad y especificidad es de 0-29% y 73-100%, respectivamente (7) y por todas estas razones se debe tener precaución en su utilidad clínica.

Mutación RAS: en nódulos tiroideos indeterminados, son la alteración genética más común, debido a una fuerte asociación de mutaciones que involucran regiones específicas de los tres oncogenes RAS (K-RAS, H-RAS, N-RAS) con la lesión de patrón folicular que conforman estas categorías citológicas: adenoma folicular (FA), FTC, FVPTC y NIFTP. Las mutaciones de RAS no son específicas para el carcinoma y se encuentran tanto en lesiones malignas como benignas (como ser adenomas). La sensibilidad y especificidad de la mutación RAS varía entre 0-77% y 75-100 %, respectivamente según diferentes estudios(7) .

Fusión PAX8/PPARγ: el gen PAX8 codifica para factores de transcripción específicos tiroideos y resulta esencial en el desarrollo de células tiroideas foliculares.

Presenta una sensibilidad del 0-29% y una especificidad del 96-100% y raramente ocurre en nódulos tiroideos con citología indeterminada (7). Por lo tanto, este reordenamiento debe ser evaluado en nódulos tiroideos indeterminados en combinación con otras alteraciones genéticas más frecuentes.

Otro proceso que juega un papel crítico en la tumorigénesis es la desregulación de la expresión génica por los microARNs (miRNAs). Los miRNAs son moléculas pequeñas de RNA no codificantes que contienen aproximadamente 22 nucleótidos que funcionan en la regulación postranscripcional de la expresión génica, apareándose por complementaridad con los ARN mensajeros (ARNm) que se traducirán en proteínas. Como consecuencia el ARNm es degradado o se impide la traducción y el resultado es una menor síntesis proteica.

El análisis del perfil de expresión de los miRNAs en neoplasias humanas ha revelado la presencia de perfiles de miRNAs para cada neoplasia indicando a los miRNAs como excelentes herramientas para el diagnóstico y pronóstico del cáncer(13).

Paneles de genes

La combinación de alteraciones genéticas individuales en un

panel de mutación de genes mejora la precisión diagnóstica.
Existen actualmente varios paneles moleculares, entre los que se encuentran Thyroseq, ThyGenX, ThyraMIR, Afirma GEC (hoy Afirma GSC) y RosettaGx Reveal.(14).
Por un lado, los paneles moleculares (Thyroseq y ThyGenX) analizan genes específicos cuyas mutaciones están relacionadas con el cáncer de tiroides, que reportan un riesgo de cáncer basado en el genotipo. Por otro lado, se encuentran los clasificadores de la expresión génica (Afirma, ThyraMIR, RosettaGx) que analizan los niveles de expresión de múltiples genes de forma simultánea para crear un perfil de la expresión génica del nódulo estudiando que mediante algoritmos se traducirá en un perfil con al ato riesgo o bajo riesgo de malignidad, trayendo como consecuencia que los resultados de dichos paneles tenga el formato de reporte binario: sospechoso o benigno.
Afirma GEN: Esta primera versión de la firma Veracyte utiliza la tecnología de microarrays para evaluar los perfiles de expresión de ARNm.
La prueba requiere 3 muestras de PAAF: 2 que van a ser recolectadas en un vial que contiene conservante para ácidos nucleicos y van a ser utilizadas para la técnica molecular y una que va a ser utilizada para el análisis citológico. Se realiza en primera instancia un screening del perfil de expresión de 25 genes asociados a entidades menos comunes en la tiroides: tumores metastásicos (mama, riñón y melanoma), tejido paratiroideo, y MTC. Si se activa uno de estos casetes de detección, se informa que la muestra tiene un resultado Afirma sospechoso y no se somete a un análisis adicional. Aquellas muestras que resultan negativas en este primer screening, se someten a un segundo análisis del perfil de expresión de 142 genes(15).
Afirma GSC: La nueva versión de Veracyte utiliza NGS RNA para clasificar los nódulos en bajo o alto riesgo de malignidad. Se necesitan dos muestras para realizar la prueba: una para el análisis citológico y otra para el molecular.
RosettaGX REVEAL: Analiza utilizando la tecnología de microarrays los perfiles de expresión de 24 miRNAs.
El test puede realizarse utilizando la muestra que fue prepara y teñida para el análisis citológico, lo que implica dos ventajas: disminuir el número de muestras que se deben obtener de la PAAF y que el análisis del perfil de miRNA se realiza en las mismas células que se examinaron citológicamente(15).
ThyGenX/ThyraMIR: ThyGenX utiliza NGS (next generation sequencing) para detectar mutaciones en 10genes (ALK, BRAF, GNAS, HRAS, KRAS, NRAS, PIK3CA, PTEN, RET, TERT) y la expresión de 6 ARN (ALK, BRAF, NTRK, PPARγ, RET, THADA).
Para realizar dicho test se necesita una muestra de PAAF que contenga al menos 50 ng de material celular recolectado en un vial con conservante para ácidos nucleicos, distinta a la utilizada para el diagnóstico citológico(16).
A pesar de su alto valor predictivo positivo, el panel está limitado tanto por la baja especificidad de algunos marcadores para el cáncer, así como el no despreciable riesgo residual de cáncer que permanece en la ausencia de mutación/ detección de fusión. Para sobrellevar dicho problema, se recomienda utilizar ThyGenX en combinación con ThyraMIR.
ThyraMIR utiliza PCR reversa para analizar los niveles de expresión de 10 miRNAs en aquellas muestras que resultaron negativas o con mutaciones/reordenamientos con baja especificidad en ThyGenX(15).
ThyroSeq: ThyroSeq v3 utiliza NGS para analizar 42 fusiones de genes, así como mutaciones puntuales e inserciones/deleciones en 112 genes. La misma fue lanzada recientemente con el objetivo de mejorar la estratificación de riesgo de los aspirados con alta concentración de células Hürtle (15).
Para llevar a cabo este panel se necesita una muestra de PPAF recolectada en un vial con conservante de ácidos nucleicos, diferente a la utilizada para el diagnóstico citológico(15).
En función del riesgo de malignidad del propio nódulo y de si buscamos confirmar una malignidad o descartarla, debemos escoger el test más adecuado. La características principales del test que nos van a servir para realizar correctamente esta elección son el valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN). Escogeremos por tanto un «rule out» test (alto VPN y especificidad [E]) cuando queramos buscar aquellos nódulos en los que se pueda evitar cirugía y un «rule in» (alto VPP y sensibilidad [S]) test cuando busquemos los nódulos a los que indicar cirugía.
En un metaananálisis realizado por Vargas et al en el 2016 (17) en el que comparan los distintos paneles de genes disponibles hasta ese momento (no está incluido el Afirma GSC) incluyendo 26 estudios de centros estadounidenses (19 Afirma GEC, 5 ThyroSeq, 1 ThyGenX/ThyraMIR y un RosettaGx Reveal), no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la S (en torno al 90%) y VPN (92-96%); por lo que todos los tests tendrían similar performance en la estrategia rule out. En cuanto a la E, ThyGenX/ThyraMIR (85%) y ThyroSeq (92%) son notablemente mejores que Afirma GEC (52%) y RosettaGx Reveal (74%) trayendo como consecuencia un mejor VPP en torno al 78% para los casos de ThyGenX/ThyraMIR y ThyroSeq frente a un 38% de Afirma y un 49% de RosettaGx Reveal; siendo más útiles los primeros para estrategia de rule in.
Con respecto a la nueva versión de Afirma, el Afirma GSC (Genomic Sequencing Classifier), en el estudio de validación que se llevó a cabo con las mismas muestras utilizadas para validar la versión anterior (Afirma GEC)(18), la S fue del 91%, E del 68% con un VPN del 96% y un VPP del 47%. Respecto al Afirma GEC no se observaron cambios en la S y VPN, pero si se evidenció una mejora significativa en la E (68% vs 50%) y VPP (47% vs 38%). En la práctica, esta mejora en el rendimiento sugiere que entre los nódulos de Bethesda III y IV que resultan histopatológicamente benignos, al menos un tercio más recibirá un resultado benigno usando el GSC comparado con el GEC. El aumento en la E se debe en parte a la mejor performance del Afirma GSC para clasificar de manera correcta los adenomas y carcinomas de células de Hürthle y en parte a la mejora del desempeño analítico ya que la técnica NGS es mucho más robusta en comparación al uso de microarrays. La E para los casos de células de Hürthle de Afirma GSC reportada es de 59%

vs 12% del Afirma GEC(18).
Las principales características de los paneles moleculares disponibles se encuentran resumidas en la Tabla 2.

CONCLUSIÓN

En los casos de PAAF con citología indeterminada, el problema radica en diferenciar cuáles de esos nódulos son benignos y pueden seguirse en el tiempo, y cuáles de ellos son malignos y requieren cirugía. El uso complementario de paneles moleculares ha sido, de momento, la única herramienta que parece ayudar en este difícil escenario.
Distintas asociaciones de tiroides, recomiendan utilizar las pruebas moleculares ennódulos con citología indeterminada con fines diagnósticos para determinar el manejo clínico del mismo. De todas maneras, hay que tener en cuenta que estos paneles moleculares son uno de los muchos factores que contribuyen a la probabilidad general de malignidad para un paciente. La decisión de utilizar pruebas moleculares auxiliares, la selección de la prueba molecular apropiada y la interpretación de sus resultados siempre deben realizarse dentro del contexto de los hallazgos citológicos, clínicos y ecográficos.
Aunque en los estudios de validación estas técnicas parecen prometedoras, faltan a día de hoy estudios prospectivos, aleatorizados, multicéntricos que estudien la utilidad real en la práctica clínica, y sobre todo en nuestro país, en los costos y en la calidad de vida de los pacientes, así como recomendaciones acerca del seguimiento a largo plazo.

Tabla 1:
El Sistema Bethesda 2017 para informar la citopatología de la tiroides junto al riesgo implícito de malignidad y la recomendación sobre el manejo clínico

	Riesgo de Malignidad (%)		
Categoría Diagnóstica	Si NIFTP NO se considera Carcinoma	Si NIFTP SÍ se considera Carcinoma	Manejo clínico
NO diagnóstico o insatifactorio (i)	5-10	5-10	Repetir PAAF guiándose con ecografía
Benigno (ii)	0-3	0-3	Seguimiento clínico y ecográfico
Atipia (AUS) o lesión folicular (FLUS) de significando indeterminado (iii)	6-18	10-30	Repetir PAAF, test moleculares, lobectomía tiroidea
Neoplasia folicular o sospecha de neoplasia folicular (iv)	10-40	25-40	Test molecular, lobectomía tiroidea
Sospechoso de malignidad (v)	45-60	50-75	Tireoidectomía total o lobectomía tiroidea
Maligno (vi)	94-96	97-99	Tireoidectomía total o lobectomía tiroidea

**NIFTP: neoplasia folicular no invasiva de tiroides con características nucleares de tipo papilar*

Tabla 2:
Principales características de los paneles moleculares disponibles.

Características de los tests disponibles					
	Afirma - GEC	ThyroSeq V2	ThyGenX/ThyraMIR	RosettaGx Reveal	Afirma - GSC
Año de lanzamiento en el mercado	2011	2014	2015	2016	ago-17
Método	Microarray mRNA	NGS	NGS/ PCR reversa miRNA	Microarray mRNA	NGS RNA
Resultado	Benigno / Sospechoso	Mutaciones / reordenamientos relacionadas con el Ca de tiroides	Mutaciones/ reordenamientos relacionadas con el Ca de tiroides - Bajo riesgo/Alto riesgo	Benigno / Sospechoso	Benigno / Sospechoso
Sensibilidad (S)	92%	90%	89%	90%	91%
Especificidad (E)	52%	92%	85%	74%	68%
VPN	94%	94%	96%	90%	96%
VPP	38%	58%	74%	49%	47%
Fortalezas	Alta S y VPN	Alta S, E y VPN	Alto VPN y VPP	Utilización de la misma muestra de PAAF	Aumento E respecto Afirma-GEC Aumento E en lesiones de células
Limitaciones	Baja E y VPP	Falsos negativos reportados	Necesidad de utilización de 2 tests	Bajo VPP	Recién comercializado
Estrategia	Rule out	Rule out	Rule in / Rule out	Rule out	Rule out
% de cirugías evitables	Validado 27 %	Teórico 79%	Teórico 85 %	Teórico 79 %	En nódulos Bethesda III y IV, histopatológicamente benignos al menos un tercio más recibirá un resultado benigno por GSC en comparación a GEC
NND	2,3	1,2	Teórico 1,2	Teórico 1,4	-
Estudios post validación	Sí	Sí	No	No	No

NND: number needed to diagnose;VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.
Datos extraídos de: López Rojas y col [14] Vargas-Salas et al [15] y Patel y col [16]

BIBLIOGRAFÍA

1. **Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, SawkaAM, SchlumbergerM, Schuff KG, ShermanSI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM WL.** American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2016;26(1):1–133. 2015.
2. **Guth S, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM.** Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. Eur J Clin Invest. 2009;39(8):699–706.
3. **Urciuoli C, Abelleira E, Balonga MC, Arevalo de Cross G, Schmidt A, Sala M,** et al. Prevalencia de enfermedades tiroideas en una población del área metropolitana de Buenos Aires. RAEM. 2016;http://dx.
4. **N FE, Jimena SM, Gabriel F, J LR, J JG.** Estimación de la Incidencia de Cáncer de Tiroides en Capital Federal y el Gran Buenos Aires (período 2003-2011) Incidences Rates of Thyroid Cancer in Buenos Aires (2003-2011). 2012;49:20–4.
5. **Kitahara CM, Sosa JA.** The changing incidence of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol [Internet]. 2016;12(11):646–53. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2016.110
6. **Palmero SC, López MM, Zelaya SP, Díaz LM, Morresi LE, Muñoa E,** et al. Incidencia de cáncer de tiroides en la provincia de Río Negro. RAEM. 2016;http://dx.
7. **de Koster EJ, de Geus-Oei LF, Dekkers OM, van Engen-van Grunsven I, Hamming J, Corssmit EPM,** et al. Diagnostic utility of molecular and imaging biomarkers in cytological indeterminate thyroid nodules. Endocr Rev. 2018;39(2):154–91.
8. **Sahli ZT, Smith PW, Umbricht CB, Zeiger MA.** Preoperative molecular markers in thyroid nodules. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9(APR).
9. **Cibas ES, Ali SZ.** The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. J Am Soc Cytopathol. 2017;6(6):217–22.
10. **Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, Mazzucchelli L, Baloch ZW.** The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: A meta-analysis. Acta Cytol. 2012;56(4):333–9.
11. **Poller DN, Glaysher S.** Molecular pathology and thyroid FNA. Cytopathology. 2017;28(6):475–81.
12. **Chiganer G, Ghersevich S, Sánchez A, Novelli JL.** Biología molecular en el cáncer de tiroides. Rev Med Rosario. 2011;77(3):147–56.
13. **Pallante P, Battista S, Juvenal G, Fusco A.** Deregulation of microRNAs expression in human papillary thyroid carcinoma | Desregulación de la expresión de microRNAs en el carcinoma papilar de tiroides. Rev Argent Endocrinol Metab. 2014;51(4):205–12.
14. **López Rojo I, Gómez Valdazo A, Gómez Ramirez J.** Current use of molecular profiling for indeterminate thyroid nodules. Cir Esp. 2018;6–11.
15. **Nishino M, Krane JF.** Updates in Thyroid Cytology. Surg Pathol Clin [Internet]. 2018;11(3):467–87. Available from: https://doi.org/10.1016/j.path.2018.05.002
16. **Nishino M.** Molecular cytopathology for thyroid nodules: A review of methodology and test performance. Cancer Cytopathol. 2016;124(1):14–27.
17. **S. V-S, J.R. M, S. U, J.M. D, N. M, T. U,** et al. Genetic testing for indeterminate thyroid cytology: Review and meta-analysis. Endocr Relat Cancer [Internet]. 2018;25(3):R163–77. Available from: http://erc.endocrinology-journals.org/content/25/3/R163.full.pdf+html%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexa&NEWS=N&AN=620927870
18. **Patel KN, Angell TE, Babiarz J, Barth NM, Blevins T, Duh QY**, et al. Performance of a genomic sequencing classifier for the preoperative diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules. JAMA Surg. 2018;153(9):817–24.