



SESIÓN 3 MISCELÁNEA

INNOVACIONES RELEVANTES EN INTESTINO CORTO, CAMBIOS EN HIPOPARATIROIDISMO Y EL PODER DEL MÚSCULO Y LAS MIOQUINAS

Otra de las primeras sesiones del congreso ha estado moderada por Francisco Pita Gutiérrez, especialista del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña y vocal de la Junta Directiva de la SEEN, y bajo el epígrafe de Miscelánea, como su nombre indica, ha abordado temas muy variados. En este caso, *Intestino corto*, tema expuesto por Pilar Serrano Aguayo, facultativa especialista en la Unidad de Endocrinología y Nutrición al frente de la Unidad de Fallo Intestinal del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla); *Hipoparatiroidismo*, a cargo de Karina Arcano, especialista en Endocrinología y Nutrición en el Hospital HM Montepríncipe (Madrid); y *Músculo, órgano endocrino*, en la que ha intervenido Nieves Palacios Gil de Antuñano, jefa de Servicio de Endocrinología y Nutrición del Centro de Medicina del Deporte del Consejo Superior de Deportes y coordinadora del Grupo de Trabajo de Endocrinología, Nutrición y Ejercicio Físico de la SEEN (GENEFSEEN).

La doctora Serrano ha comenzado hablando del síndrome de intestino corto (SIC), que es la condición clínica compleja asociada a una resección intestinal que resulta en menos de 200 cm de intestino delgado residual en continuidad, medido desde el ligamento de Treitz. En adultos, las etiologías responsables del desarrollo de SIC más frecuentes son la isquemia mesentérica, la enfermedad de Crohn o las complicaciones quirúrgicas, que representan alrededor del 80% de los casos de SIC.

El SIC es la causa más frecuente de Fallo Intestinal Crónico (FIC), definido como la "reducción persistente de la función intestinal por debajo de lo mínimo necesario para la absorción de macronutrientes y/o agua y electrolitos, de forma que se requiere suplementación intravenosa (SIV) para mantener la salud y/o el crecimiento", ha explicado Serrano. "El SIC asociado a FIC (SIC-FIC) es considerado una enfermedad rara, con una prevalencia estimada entre 1,5 y 34 casos por millón de habitantes (Orphanet código 104008)".

La especialista ha indicado que tras la resección quirúrgica de parte del intestino ocurre un fenómeno de adaptación consistente en cambios morfológicos y funcionales, principalmente hiperplasia de la mucosa intestinal, enlentecimiento del tránsito gastrointestinal y aumento en la producción de ácidos grasos de cadena corta por la microbiota colónica. "Este proceso está favorecido por la presencia de nutrientes en la luz intestinal, las secreciones pancreáticas y biliares, las hormonas intestinales y las modificaciones de la microbiota intestinal. Se desarrolla con el tiempo, alcanzando su punto máximo a los 1, 2 y 3 años después de la cirugía en los SIC tipo 1, 2 y 3, respectivamente".

La rehabilitación intestinal es el procedimiento encaminado a optimizar la función intestinal en pacientes con SIC. En adultos con FIC secundario a SIC (SIC-FIC) que desarrollan una adaptación postoperatoria espontánea completa, los programas de rehabilitación intestinal (basados en modificación dietética, fármacos antisecretores y antidiarreicos y procedimientos quirúrgicos) "facilitan la reversibilidad del SIC-FIC con retirada de la SIV en alrededor del 20% de los casos de tipo 1, el 40% de los de tipo 2 y el 80% de los de tipo 3, cuando el intestino delgado



remanente está sano y es mayor de 100 cm en SIC tipo 1, 65 cm con al menos 50% de colon residual en SIC tipo 2, y 30 cm en SIC tipo 3”, ha apuntado Serrano.

La experta ha señalado que en la última década, se han incorporado al arsenal terapéutico factores hormonales tróficos en los programas de rehabilitación intestinal para SIC-FIC, con el objetivo de mejorar la función intestinal más allá de lo alcanzado por la adaptación espontánea y los tratamientos convencionales. Este tratamiento hormonal, se ha centrado principalmente en análogos del péptido similar al glucagón tipo 2 (GLP-2). “El GLP-2 es un péptido natural producido en células L intestinales, que aumenta la capacidad intestinal de absorber nutrientes al promover la proliferación de células de vellosidades y criptas intestinales, inhibir la apoptosis de los enterocitos y la secreción de ácido gástrico, disminuir la motilidad intestinal y aumentar el flujo sanguíneo mesentérico”. Hasta la fecha, el único análogo de GLP-2 aprobado -en 2012 en EEUU y en 2015 en Europa- para el tratamiento de pacientes con SIC-FIC de, al menos 1 año de edad, es el Teduglutide.

Ensayos clínicos aleatorizados y controlados (RCTs) en adultos con SIC-FIC han demostrado la eficacia de Teduglutide, definida como al menos una reducción estable del 20% en el volumen de SIV requerido respecto al valor inicial, en el 65% de los pacientes. Además, se observó un aumento en el número de días por semana sin SIV en el 58% y una retirada completa de la SIV en el 20% de los mismos, ha contado Serrano, quien además ha repasado algunas novedades relevantes en el último año en el manejo del SIC en diferentes áreas.

Por un lado, las terapias GLP-2, con nuevos estudios de vida real y metaanálisis que han confirmado la eficacia de teduglutide, con tasas de destete de SIV superiores al 30 %, y ensayos clínicos en curso que evalúan nuevos análogos de GLP-2 de acción prolongada como apraglutide y glepaglutide, con resultados prometedores.

Por otro lado, dispositivos innovadores como Inside System, que simplifica la reinfusión de quimo procedente de un segmento de intestino proximal en segmentos intestinales excluidos, aumentando la superficie absortiva, o Eclipse XL1 System, un dispositivo de enterogénesis por distracción basado en un resorte autoexpandible que aplica tensión longitudinal al intestino, promoviendo proliferación celular y crecimiento mucoso. Está previsto un ensayo clínico (NCT05535361).

También en telemedicina y educación médica, con LIFT-ECHO (<https://liftecho.org/web>), “una plataforma gratuita e interactiva que proporciona formación clínica basada en casos, conexión con expertos en fallo intestinal y recursos educativos accesibles”; en la difusión científica especializada, con el lanzamiento de la revista científica en acceso abierto *Intestinal Failure* (de la editorial ScienceDirect), dedicada exclusivamente a fallo, rehabilitación y trasplante intestinal; y en prevención: la isquemia mesentérica, principal causa de SIC, ha sido objeto de medidas preventivas en España mediante la implementación de protocolos de ‘Código Isquemia Mesentérica’, similares al ‘código ictus’, en hospitales como el Hospital del Mar y el Hospital Gregorio Marañón, con el objetivo de lograr un diagnóstico precoz, coordinación multidisciplinar y repermeabilización temprana para evitar necrosis intestinal y resecciones extensas.



La doctora Arcano, por su parte, ha comenzado su ponencia explicando que el hipoparatiroidismo es una enfermedad caracterizada por la ausencia o niveles inapropiadamente bajos de hormona paratiroidea que llevan a hipocalcemia, hiperfosfatemia e hipercalcemia. “Está incluida dentro del listado de enfermedades raras desde 2014 y era una de las pocas deficiencias hormonales cuyo tratamiento no incluía el reemplazo de la hormona”.

“Precisamente ese cambio nos trae hoy aquí. El problema de no restituir la hormona pasa por la necesidad de tratar al paciente con diferentes medicamentos, entre ellos, calcio, calcitriol, magnesio, diuréticos o quelantes de fósforo. Estos no sólo hacen difícil la adherencia terapéutica sino que no logran evitar las temidas fluctuaciones de iones. Por tanto, el paciente queda expuesto a diversas complicaciones a corto, mediano y largo plazo, además de tener que lidiar con una peor calidad de vida que la población general”, ha expuesto la especialista.

Arcano ha indicado que en el pasado hemos conocido intentos de tratamiento con hormona paratiroidea que no han sido fructíferos, “por lo cual no son siquiera comparables con lo actual. Y desde este año contamos con mPEG-Transcon-PaloPEG-teriparatide como opción para tratamiento de reemplazo en aquellos pacientes que tengan hipoparatiroidismo de difícil control”. Basa su eficiencia en la tecnología transcon que le permite, con una administración subcutánea al día, mantener niveles estables del fármaco en 24 horas, asemejándose a la secreción fisiológica de hormona paratiroidea nativa. Cuenta con un ensayo clínico fase II (PATH FORWARD) y uno fase III (PATHWAY TRIAL). “En ambos se demuestra, comparando con placebo, que los pacientes logran de forma rápida y mantenida en el tiempo la independencia del calcitriol, gran reducción de la necesidad de calcio, control de la hipercalcemia, niveles de calcio estables y normales, aumento de la tasa de filtración glomerular y mejoría de las escalas que miden calidad de vida”, ha relatado Arcano.

La financiación actual queda restringida a pacientes no adecuadamente controlados definidos como aquellos que cumplen al menos uno de los siguientes criterios: hipocalcemia, hospitalizaciones, insuficiencia renal, nefrocalcinosis/nefrolitiasis o altas dosis de terapia convencional definido como calcio > 2.5g/d y calcitriol > 1,5 ug/d (este último criterio necesita de alguno de los anteriores).

Arcano ha finalizado su charla hablando de otras dos novedades “aún futuribles pero prometedoras”. Por un lado, el Eneboparatide, un agonista de receptor PTH1 de acción prolongada, cuyo diseño permite imitar la acción de la PTH, regulando eficazmente los niveles de calcio, fósforo y vitamina D. La administración es subcutánea diaria y cuenta con un ensayo clínico de Fase II finalizado y un ensayo clínico de Fase III en curso pendiente de publicar datos preliminares este año. “Tiene un potencial significativo debido a su acción dual en la regulación del calcio y la función renal. Al abordar tanto los niveles de calcio sérico como la hipercalcemia, se espera que mejore los resultados generales de los pacientes, reduzca la carga de los tratamientos actuales y prevenga complicaciones a largo plazo como la enfermedad renal crónica y la osteoporosis”.

Y, por otro, el Encaleret, indicado en pacientes con hipocalcemia autosómica dominante tipo 1. “Se trata de un modulador alostérico negativo del receptor sensible al calcio (CaSR). Al disminuir la sensibilidad de estos receptores al calcio extracelular, facilita la liberación de PTH



de las glándulas paratiroides. Esto ayuda a elevar los niveles de calcio sérico, mejorando así la homeostasis del calcio en pacientes con hipoparatiroidismo”. La administración es oral y diaria, y cuenta con un ensayo clínico de Fase II finalizado y un ensayo clínico de Fase III en curso pendiente de publicar datos preliminares este año.

La última ponencia antes del debate ha correspondido a la doctora Palacios, quien ha comenzado explicando que el sistema endocrino está formado por diferentes órganos cuya función principal es producir y secretar hormonas directamente al torrente sanguíneo para actuar sobre otros órganos específicos lejanos y regular sus funciones. Los órganos endocrinos tradicionales son: hipotálamo, hipófisis, epífisis, tiroides, paratiroides, glándulas suprarrenales, páncreas endocrino (islotos de Langerhans) y gónadas (ovarios y testículos). Pero en los últimos años se ha descubierto que otros órganos que no eran considerados endocrinos (como el tejido adiposo, el corazón o la placenta) también liberan moléculas con acción endocrina, “por lo que se describen como órganos endocrinos no tradicionales”.

“El músculo esquelético se considera un órgano endocrino no tradicional porque, además de su función mecánica (movimiento y soporte), también libera sustancias químicas activas, llamadas mioquinas, que pueden actuar como hormonas, facilitando el diálogo entre músculos y otros órganos para mantener el equilibrio homeostático”, ha indicado la experta, que ha continuado contando que la noción de que el músculo es un órgano endocrino comenzó a consolidarse en la última década, especialmente con estudios sobre ejercicio y metabolismo. “Tradicionalmente los músculos han sido considerados principalmente responsables del movimiento y la postura, pero investigaciones recientes han mostrado que también actúan, liberando moléculas llamadas mioquinas (como la IL-6, irisin, mionectina, miostatina y BDNF, entre otras) que tienen efectos sistémicos en órganos como el hígado, el tejido adiposo, el cerebro y el sistema inmune”.

La especialista ha destacado las funciones comprobadas de algunas mioquinas. Por ejemplo, la irisina actúa sobre el tejido adiposo al favorecer el cambio de grasa blanca a parda (termogénesis). La IL-6 actúa sobre el hígado y el tejido adiposo, mejora la sensibilidad a la insulina y regula el metabolismo de glucosa y lípidos. El BDNF (Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro) actúa sobre el cerebro, mejorando la plasticidad neuronal y la función cognitiva. Y la miostatina actúa sobre el músculo, manteniendo un balance entre formación de nuevo músculo (anabolismo) y degradación (catabolismo).

“El hecho de que el músculo actúe como un órgano endocrino ha cambiado la forma de entender el cuerpo en movimiento. Se sabe que la actividad física no solo fortalece los músculos, sino que tiene efectos beneficiosos en todo el organismo incluyendo el metabolismo, la salud cardiovascular y la función cerebral”, ha subrayado Palacios.

La especialista ha indicado que se han identificado muchas mioquinas, “pero su número exacto, sus funciones y sus interacciones todavía no están completamente descritas. Apenas se empieza a vislumbrar todo su potencial. La investigación en este campo aún se encuentra en una fase inicial, aunque muy prometedora. Lo que se conoce hasta ahora es solo una pequeña parte de todo lo que queda por descubrir. Cada mioquina puede tener acciones múltiples y en situaciones diferentes (ejercicio agudo vs. crónico, intensidad, tipo de fibra muscular, edad, sexo, estado metabólico)”.



En algunas patologías como la obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares o síndrome metabólico el ejercicio físico tiene un papel principal en su tratamiento. “El desarrollo de compuestos derivados de las mioquinas producidas por el musculo en movimiento puede constituir un campo de investigación muy prometedor en el tratamiento estas enfermedades”, ha concluido Palacios.